

EL RETO DE COMPRENDER LA TRANSFERENCIA HORIZONTAL DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

por ALEJANDRO LÓPEZ MARTÍN

ESTUDIANTE DEL MÁSTER DE EVOLUCIÓN. UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

ALEXLOPEZMARTIN@GMAIL.COM

Palabras clave: Gen, transferencia, virus, conjugación, transducción, transformación, transgénicos, resistencia antibióticos

Enviado: 28 enero 2016. *Aceptado:* 15 junio 2016

Editor asociado: Héctor Valverde

La transferencia genética horizontal es un fenómeno de intercambio genético no ligado a la reproducción, en el que el material genético se transfiere entre organismos sin relación de descendencia. Se describió por primera vez en 1951 en la bacteria causante de la difteria y desde entonces se han descrito distintos mecanismos por los que ocurre, como la *conjugación*, un mecanismo en el que la información genética es transportada a través de una estructura específica: el pilus; la *transducción*, en el que virus transportan genes desde un organismo a otro; y la *transformación*, en el que una bacteria con cierta permeabilidad en su pared permite la entrada de ácidos nucleicos al interior de la célula. Sorprendentemente, se ha observado transferencia horizontal entre especies pertenecientes a grupos taxonómicos alejados. Actualmente, el interés de la sociedad por estos mecanismos está en alza debido a que se considera una de las vías de dispersión de genes de resistencia a antibióticos. De hecho, organizaciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud y Greenpeace se han pronunciado al respecto. Además, desde un punto de vista teórico, el hecho de que fragmentos de ADN adquiridos mediante transferencia horizontal formen parte de genes funcionales, incluso en organismos superiores, suscita un mayor interés de estos mecanismos por parte de la comunidad científica.

Horizontal gene transfer refers to the transmission of genetic information in a manner not related to reproduction. In contrast to vertical gene transfer, the nucleic acids are transferred between organisms without offspring relationship. It was first time observed in 1951 on the diphtheria bacteria. Since then, different kinds of mechanisms have been described, such as conjugation, where the genetic information is transferred throughout an ad-hoc structure (the pilus); transduction, where virus transport genes from an organism to another; and transformation, the process where bacterial cells, with certain permeability degree in their wall, allow naked DNA molecules enter into the cell and end up taking part of its genetic endowment. Surprisingly, this phenomenon has been observed between species from distant taxonomic groups. Nowadays, these mechanisms are engaging interest from the society, as they are considered one of the tracks through the antibiotic resistance genes are spread. Indeed, worldwide recognized organizations like World Health Organization and Greenpeace have raised concerns about this regards. In addition, from a theoretical point of view, the fact that DNA fragments acquired via horizontal gene transfer are part of functional genes, even in superior species, add more interest to the scientific community in this phenomena.

La transferencia «tradicional»

Ya sabemos cómo funciona. Chica conoce a chico. Él pide una copa. Ella pide otra. Guiño. Sonrisa. La última en casa. Cruce de miradas. El hielo de sus copas se derrite lentamente. Quizás pueda intuirse en esta situación el comienzo de un proceso de transmisión material hereditario bien conocido, la reproducción. Alrededor de nueve meses después de su gran noche nacerá un nuevo individuo que portará información genética tanto de chica como de chico. A rasgos generales, se dice que en este escenario la transmisión de información genética es vertical, dado

que solo se da desde individuos de una generación a individuos de una generación inmediatamente posterior. Durante décadas la humanidad dio por sentado que toda forma de transmisión de información genética era vertical. Pero en 1951 se observó que una cepa no virulenta de difteria se transformaba en una virulenta al estar en contacto con otra cepa que mostraba dicho carácter. Dado que la virulencia es un carácter meramente genético, estas observaciones podían hacer pensar que existían mecanismos de transferencia genética entre individuos de una misma generación. En contraste con el conocido proceso de transmisión genética vertical se observaba entonces una transmi-

sión horizontal. La difteria llevaba causando estragos varios siglos, una de las primeras epidemias de esta enfermedad de las que se tiene constancia fue en España, donde 1613 fue conocido como el «año de los garrotillos» en referencia al término con el que se conocía la enfermedad, descrita en el siglo anterior por el médico español Francisco López de Villalobos.

La transferencia horizontal

No obstante, el término transferencia genética lateral no apareció hasta que Syvanen predijo este mecanismo treinta y cuatro años después. Concepto que se ha ido desarrollando hasta la actualidad. Se ha documentado transferencia horizontal de genes no solo entre individuos de la misma especie, sino entre diferentes especies e incluso distintos filos. Hay traspasso de genes de bacterias a rotíferos, a hongos, eucariotas, etc., y no se trata de un proceso acotado a binomios concretos: hay genes de bacterias como *Wolbachia* (parásito que se transmite a través de la línea germinal del individuo infectado, pero que se puede encontrar en vida libre) que se han encontrado en eucariotas como insectos o nematodos. En virus, durante el empaquetamiento del genoma del fago, pequeños fragmentos de DNA bacteriano pueden ser empaquetados junto al genoma del virus. También puede ocurrir, que genes del fago se mantengan en el cromosoma bacteriano. No solo es un proceso común, sino que parece que han sido de gran importancia en la evolución de genomas celulares aportando «novedad genética». Se han encontrado genes víricos como parte de genes reguladores, codificadores de proteínas o intrones con un rol en la mayoría de los casos desconocido^[1].

Mecanismos de transferencia horizontal

Son varias las estrategias de transferencia horizontal que encontramos en la naturaleza, y es de enorme interés el estudio y comprensión de estos mecanismos -además de para aumentar nuestro conocimiento colectivo-, debido a que es la principal vía de expansión de los genes de resistencia a antibióticos. La importancia de esto es tal, que la Organización Mundial de la Salud lo ha calificado como uno de los principales retos del siglo XXI a nivel global. En un informe de 2013, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades -CDC- de Estados Unidos estimó que el gasto anual de los tratamientos derivados de las infecciones resistentes a los antibióticos ronda los 35.000 millones de dólares, además de 8 millones de días de hospitalización.

Se cree que la *conjugación* es el mecanismo de transmisión horizontal más común entre los procario-

tas. No se sabe si es por el uso de un pilus especializado (estructura de menor tamaño que un flagelo que puede tener función de transporte, adhesión o conjugación) o porque es el único mecanismo que no ha conllevado previamente a la muerte de la célula donante. Una vez se establece la unión a través del pilus de la célula donante y la receptora se produce el intercambio de material genético, éste material suele tener la característica de ser un elemento móvil, como un transposón (conocidos como *genes saltarines*) o un plásmido.

El proceso de *transducción* es el más utilizado en investigación. La forma de transmitir la información genética es mediante la acción de un virus, que en el proceso de replicación y empaquetamiento puede englobar genes bacterianos. Estos genes se integran cuando el bacteriófago infecta una nueva bacteria, y si el virus entra en el ciclo lisogénico puede mantenerse a lo largo de múltiples generaciones.

Cuando una bacteria muere y su pared celular se rompe libera al medio todo su interior que pasa a estar disponible para otras bacterias del entorno. Si una bacteria incorpora ADN desnudo exógeno a través de la membrana, dando lugar a un cambio genético estable del genoma que finalmente permita expresar uno o varios genes, hablamos de un proceso conocido como *transformación*. Recientemente y debido a su importancia ha surgido el concepto *resistoma* para denominar al conjunto de genes de resistencia a antibióticos y sus precursores que poseen las bacterias en un medio determinado (y que, por tanto, otras pueden incorporar), propuesto en 2007 por G. Wright, investigador y profesor en Canadá. Tanto la competencia como la transformación pueden ser naturales o artificiales. Cuando se realizan procesos de transformación en células eucariotas (en laboratorio) se le denomina *transfección*, para lo que se pueden utilizar numerosas técnicas que consiguen una permeabilización controlada de las paredes bacterianas mediante pulsos eléctricos como la electroporación, tratamientos químicos como el llevado a cabo con fosfato cálcico, o procesos más sofisticados como la magnetofección, en los que se utilizan campos magnéticos.

Implicaciones de la transferencia horizontal

La utilidad de este proceso en la supervivencia de las bacterias es obvia. No obstante, no es tan sencillo de producirse ya que numerosos procesos limitan la transferencia, incorporación y estabilización de moléculas de ADN foráneo en bacteria. Las limitaciones de disponibilidad de ADN adaptativo en el ambiente,

el desarrollo de competencia bacteriana, la especificidad de la adquisición del ADN, o la propia falta de similitud del ADN son algunos de los factores que influyen en que los procesos comentados anteriormente no culminen con éxito^[2].

Es importante señalar que los eventos de transmisión horizontal observados en el laboratorio están rara vez vinculados a la población en sí, ya que se tienen en cuenta los distintos parámetros y otras consideraciones espacio-temporales. En la naturaleza, los genomas bacterianos están en un constante estado de cambio y cualquier segmento de ADN en una población bacteriana grande puede ser susceptible de transferirse horizontalmente. Sin embargo, debido a las numerosas limitaciones solamente una pequeña proporción del ADN transferido entre especies es probable que se mantenga a través de las generaciones.

Algunas instituciones (como Greenpeace) alertan del riesgo que suponen los cultivos transgénicos –modificados genéticamente– a causa de la posibilidad de que exista transferencia horizontal y apelan al principio de precaución para evitar su creación y posterior cultivo. Incluso hay autores^[3] que analizan de forma exhaustiva los posibles perjuicios de esta práctica de forma amplia y establecen relaciones riesgo/beneficio.

En contraposición, hay quien afirma^[4] que los riesgos del cultivo transgénico son exactamente los mismos que los que podemos encontrar en la agricultura tradicional, ya que la ingeniería genética es una «versión acelerada» del proceso de selección artificial que se ha realizado a lo largo de la historia. También están aquellos que consideran que no solo los cultivos transgénicos no son perjudiciales para el medio ambiente (más de lo que cualquier otro cultivo no transgénico pueda serlo), sino que además favorecen la sostenibilidad, e incluso que el cultivo de transgénicos tiene un efecto protector sobre los cultivos de alrededor o *efecto halo*^[5,6].

El *maíz Bt* es un transgénico que produce una toxina para evitar plagas como el taladro. Éste ha sido objeto durante muchos años y en la actualidad de críticas e informes contra su cultivo, destacando la lucha activa de Greenpeace. Esta proteína es producida de forma natural por la bacteria *Bacillus thuringiensis*, que es utilizado en cultivo ecológico,

por lo que el riesgo de transferencia horizontal del antibiótico se encuentra en cualquier suelo en el que esté presente esta bacteria.

Muchas estimaciones^[7] coinciden en que los eventos de transferencia horizontal de genes de plantas a bacterias son extremadamente raros, aunque algunos^[8] apuntan que todavía es necesario tener un conocimiento más preciso que nos permita realizar predicciones fiables de las posibles consecuencias de introducir nuevos genes en un ambiente abierto. Hay autores^[9] que critican algunos modelos utilizados y consideran que se obtienen tasas de transferencia más bajas que las que hay realmente presentes en la naturaleza.

Es difícil estimar el rol de este mecanismo en la naturaleza, aunque por lo pronto parece que es más importante de lo que se creía. ¿Podremos conocerlo todo sobre la transferencia horizontal? ¿Podría el ser humano aprovechar estos mecanismos en terapia génica, por ejemplo? Imaginad que en la situación de chico y chica pueden relacionarse a través de transferencia horizontal: «*Me gusta el color de tus ojos, ¿me lo das?*»

Referencias

- ¹Filée J y otros. The role played by viruses in the evolution of their hosts: a view based on informational protein phylogenies. *Research in Microbiology*. 2003.
- ²Thomas CM y Nielsen KM. Mechanisms of, and Barriers to, Horizontal Gene Transfer between Bacteria. *Nature Reviews Microbiology*. 2005.
- ³Young, T. *Organismos genéticamente modificados y bioseguridad*. IUCN. 2004.
- ⁴Conner AJ y otros. The release of genetically modified crops into the environment. *The Plant Journal*. 2003.
- ⁵Raymond-Park J y otros. The role of transgenic crops in sustainable development. *Journal of Plant Biotechnology*. 2011.
- ⁶Tabashnik BE. Communal Benefits of Transgenic Corn. *Science*. 2010.
- ⁷Schlüter K y otros. 'Horizontal' Gene Transfer from a Transgenic Potato Line to a Bacterial Pathogen (*Erwinia chrysanthemi*) Occurs—if at All—at an Extremely Low Frequency. *Nature Biotechnology*. 1995.
- ⁸Nielsen K y otros. Horizontal gene transfer from transgenic plants to terrestrial bacteria – a rare event?. *FEMS Microbiology Reviews*. 1998.
- ⁹Heinemann JA y Traavik T. Problems in monitoring horizontal gene transfer in field trials of transgenic plants. *Nature biotechnology*. 2004.