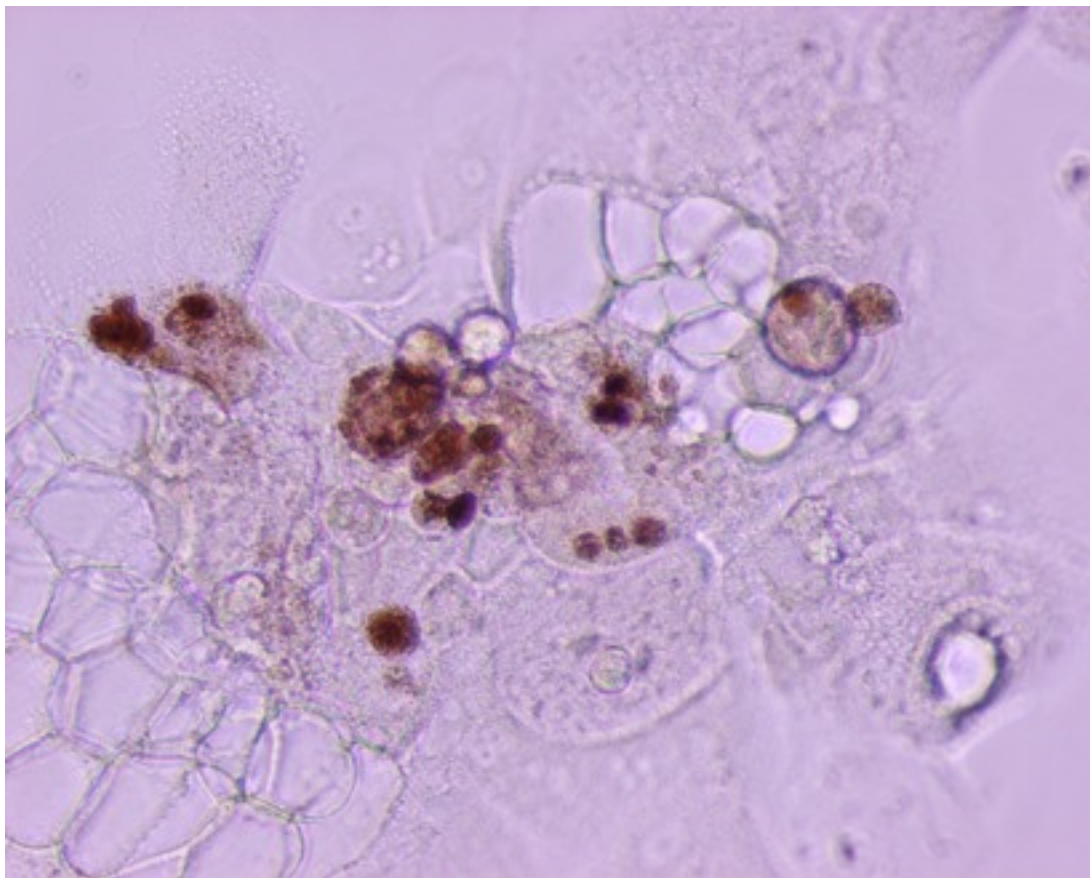


# Encuentros en la Biología

A stylized green tree logo with a thick trunk and many thin, branching limbs, positioned to the right of the main title.

## ADIPONECTINA



Adipocitos y eritoblastos *in vitro*  
Imagen obtenida por José María Pérez Pomares

Bioinformática

Lenguajes de programación

Ingeniería Biomolecular

Cartas a Adrián: Terapias génicas

Premios

Fronteras del Conocimiento

**Director:**

**Salvador Guirado**

[guirado@uma.es](mailto:guirado@uma.es)

Biología Celular -Neurobiología

**Co-Editores:**

**José María Pérez Pomares**

[jmperezp@uma.es](mailto:jmperezp@uma.es)

Biología del desarrollo y cardiovascular

**Miguel Ángel Medina Torres**

[medina@uma.es](mailto:medina@uma.es)

Biología Molecular y de Sistemas-

Biofísica-Bioquímica

**Comité editorial:**

**Alberto Martínez**

[almarvi@wanadoo.es](mailto:almarvi@wanadoo.es)

Educación Ambiental

E. Profesional para el Empleo

**Alejandro Pérez García**

[aperez@uma.es](mailto:aperez@uma.es)

Microbiología, Interacción planta-  
patógeno

**Alicia Rivera**

[arivera@uma.es](mailto:arivera@uma.es)

Neurobiología

Enfermedades neurodegenerativas

**Ana Grande**

[agrande@uma.es](mailto:agrande@uma.es)

Genética-Virología, Patogénesis virales

**Antonio Diéguez**

[dieguez@uma.es](mailto:dieguez@uma.es)

Filosofía de la Ciencia

**Enrique Moreno Ostos**

[quique@uma.es](mailto:quique@uma.es)

Ecología- Limnología

**Enrique Viguera**

[eviguera@uma.es](mailto:eviguera@uma.es)

Genética- Genómica

**Félix López Figueroa**

[felix\\_lopez@uma.es](mailto:felix_lopez@uma.es)

Ecología-Fotobiología, Cambio  
climático

**Fernando Ojeda Barceló**

[fernando-ojeda@ecourban.org](mailto:fernando-ojeda@ecourban.org)

Educación Ambiental

Educación Secundaria

Empleo de T.I.C. en docencia

**Francisco Cánovas**

[canovas@uma.es](mailto:canovas@uma.es)

Fisiología Molecular Vegetal,  
Bioquímica y Biología Molecular

**Jesús Olivero**

[jesusolivero@uma.es](mailto:jesusolivero@uma.es)

Zoogeografía

Biodiversidad animal

**José Carlos Dávila**

[davila@uma.es](mailto:davila@uma.es)

Biología Celular -Neurobiología

**Juan Antonio Pérez Claros**

[johnny@uma.es](mailto:johnny@uma.es)

Paleontología

**Juan Carlos Aledo**

[caledo@uma.es](mailto:caledo@uma.es)

Bioquímica-Biología Molecular,  
Energética de procesos biológicos

**Juan Carlos Codina**

[jcc110@hotmail.com](mailto:jcc110@hotmail.com)

Microbiología

Educación Secundaria

**Margarita Pérez Martín**

[marper@uma.es](mailto:marper@uma.es)

Fisiología Animal

Neurogénesis

**María del Carmen Alonso**

[mdalonso@uma.es](mailto:mdalonso@uma.es)

Microbiología de aguas

Patología vírica de peces

**María Jesús García Sánchez**

[mjgs@uma.es](mailto:mjgs@uma.es)

Fisiología Vegetal

Nutrición mineral

**María Jesús Perlés**

[Mjperles@uma.es](mailto:Mjperles@uma.es)

Geomorfología, Riesgos

medioambientales

**M. Gonzalo Claros**

[claros@uma.es](mailto:claros@uma.es)

Bioquímica-Biología Molecular y

Bioinformática

**Raquel Carmona**

[rcarmona@uma.es](mailto:rcarmona@uma.es)

Ecofisiología

Biorremediación

**Trinidad Carrión**

[trinicar@uma.es](mailto:trinicar@uma.es)

Ciencias de la Salud

E-Salud

## Índice

Editorial	29
La imagen comentada	29
Erratum	30
Lenguajes de programación para la bioinformática	31
<i>Cartas a Adrián:</i> Terapias génicas y eugenesia	33
Premios Fronteras del Conocimiento 2010	40
La adiponectina y su participación en procesos fisiopatológicos	41

**Diseño:**

Raúl Montañez Martínez ([raulemm@gmail.com](mailto:raulemm@gmail.com))

**Coordinador de la edición  
electrónica**

([www.encuentros.uma.es](http://www.encuentros.uma.es)):

Ramón Muñoz-Chápuli

**Correspondencia a:**

Miguel Ángel Medina Torres

Departamento de Biología Molecular y Bioquímica

Facultad de Ciencias

Universidad de Málaga

29071 Málaga

Editado con la financiación del Vicerrectorado de

Investigación de la Universidad de Málaga

**Depósito Legal:** MA-1.133/94

ISSN: 1134-8496

**Imprenta:** Imagraf

El equipo editorial de esta publicación no se hace responsable de las opiniones vertidas por los autores colaboradores.

## EDITORIAL

*Encuentros en la Biología* se disculpa por el error de edición que produjo (sólo en la edición impresa, no así en la edición *online*) la pérdida del último renglón del artículo sobre Bioética escrito por María Ángeles del Brío León. En la próxima página incluimos la correspondiente *Fé de Erratas*.

En el presente número se incluye una nueva entrega de las *Cartas a Adrian*, escrita en género

epistolario por el profesor Nestor Torres, catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de La Laguna. En este caso, la carta versa sobre un tema tan atractivo (y controvertido) como las terapias génicas y la eugenesia.

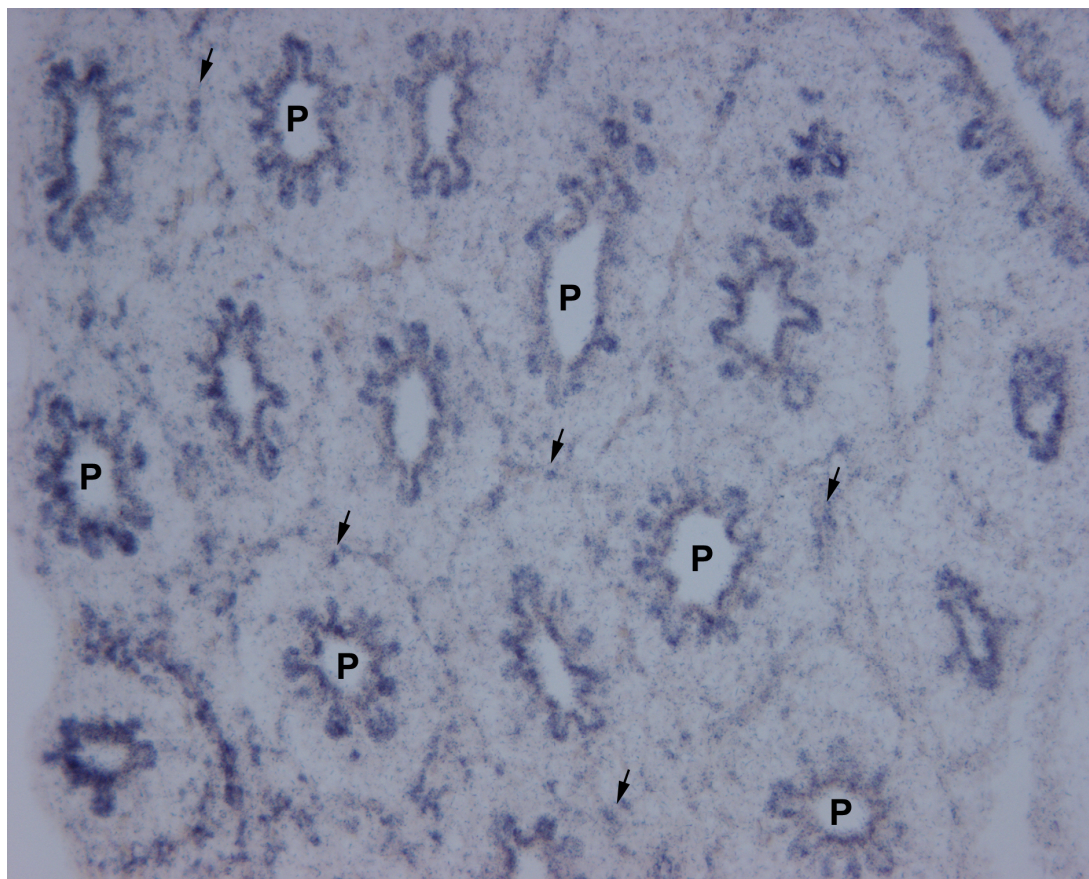
Esta sección va acompañada por dos artículos: el primero está dedicado a los lenguajes de programación para la

bioinformática y su utilidad, mientras que el segundo presenta la adiponectina y sus papeles en procesos fisiopatológicos.

Completan este número nuestras secciones *La imagen comentada* y *Los Premios*. Finalmente, incluimos el cartel anunciador de los IX Encuentros con la Ciencia (más información en [www.encuentrosconciencia.es](http://www.encuentrosconciencia.es)).  
*Los co-editores*



## LA IMAGEN COMENTADA



#### Sección histológica del pulmón de un embrión de pollo de doce días de incubación .

El epitelio parabronquial (P), de origen endodérmico, y pequeñas arteriolas (flechas) expresan el gen de la efrinaB2, cuyo ARN mensajero ha sido identificado tras una hibridación *in situ* (precipitado azul oscuro). La sección transversal de los parabronquios da como resultado la aparición de perfiles en forma de roseta muy característicos (flechas). Las efrinas y sus contrarreceptores Eph constituyen la mayor subfamilia conocida de receptores tirosin quinasa (RTKs en inglés), complejas proteínas de membrana encargadas de la recepción de señales extracelulares y del inicio de la transducción intracelular de dicha señal. En el caso de las efrinas, entre sus funciones durante el desarrollo embrionario se incluye la regulación del crecimiento y patrón espacial de neuronas y vasos sanguíneos así como el control de la bifurcación de otras estructuras tubulares.

#### Riña Carmona y José María Pérez Pomares

Investigadora Postdoctoral contratada y Profesor Titular, Departamento de Biología Animal, Universidad de Málaga  
[jmperezp@uma.es](mailto:jmperezp@uma.es)

## FÉ DE ERRATAS

En la edición impresa del número 133 de *Encuentros en la Biología*, un error de edición produjo la pérdida del último renglón del artículo sobre Bioética (en la página 24) escrito por María Ángeles del Brío León. Aquí reproducimos íntegros los últimos tres párrafos del mencionado artículo.

**Bioética: una necesidad para el encuentro entre la ciencia y los valores sociales**  
(Autora: **María Ángeles del Brío León, Profesora de la Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo y del Máster en Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona**)

[...]

Todo esto tiene mucho en común con las bases de la Bioética Global propuestas, en 1970 (2) y 1971 (3) por el profesor Van Rensselaer Potter, director del Laboratorio McArdle, adscrito a la Universidad de Wisconsin, respecto a que “el conocimiento y los valores nos permitan entender el sentido y destino de la vida” y que “la equidad intergeneracional e interespecies es la condición para el bien supremo de la supervivencia”.

Así pues, el enriquecimiento personal y profesional que ha supuesto para mí el descubrimiento de la Bioética me lleva a reclamar la necesidad urgente de transmitir a los futuros profesionales no solamente conocimientos científicos, sino también a desarrollar en ellos, a través de la metodología propia de la Bioética, competencias que les ayuden a realizar juicios de valor sobre su responsabilidad con el futuro.

Mi motivación por la Bioética es tan profunda, que aunque la mayor parte de nuestras demandas han sido recibidas con indiferencia entre los profesores universitarios de nuestro entorno, el interés mostrado entre los jóvenes científicos me ha animado a escribir en esta revista, que cumple con dos de las características fundamentales de la Bioética, el de ser un foro abierto en temas de la biología más actual y llevado a cabo bajo una perspectiva tanto inter como multidisciplinar.

30

### Instrucciones para los autores

La revista **Encuentros en la Biología** es una publicación que pretende difundir, de forma amena y accesible, las últimas novedades científicas que puedan interesar tanto a estudiantes como a profesores de todas las áreas de la biología. Además de la versión impresa, la revista también se puede consultar en línea en <http://www.encuentros.uma.es/>. **Cualquier persona puede publicar en ella siempre que cumpla las siguientes normas a la hora de elaborar sus originales:**

- 1 Todos los manuscritos deberán ser inéditos o contarán con la autorización expresa del organismo que posea los derechos de reproducción. Además, deben tener alguna relación con el objetivo de la revista —los que simplemente reflejen opiniones se rechazarán directamente—.
- 2 El formato del documento puede ser RTF, SXW/ODT (OpenOffice) o DOC (Microsoft Word). Debido a las restricciones de espacio, la extensión de los mismos no debe superar las 1600 palabras; en caso contrario, el editor se reserva el derecho de dividirlo en varias partes que aparecerán en números distintos.
- 3 Cada contribución constará de un título, autor o autores, y su filiación (situación académica; institución u organismo de afiliación; dirección postal completa; correo electrónico; teléfono). Para diferenciar la afiliación de diferentes autores utilice símbolos (\*, #, ¶, †, ‡) después del nombre de cada autor.
- 4 Los nombres de las proteínas se escribirán en mayúsculas y redondilla (ABC o Abc). Los de los genes y las especies aparecerán en cursiva (ABC, Homo sapiens). También se pondrán en cursiva aquellos términos que se citen en un idioma que no sea el castellano.
- 5 En esta nueva etapa, contemplamos aceptar que aquellos autores que no tengan el castellano como lengua materna puedan remitir sus manuscritos en inglés. Una vez aceptado, un resumen del mismo en castellano sería elaborado por el propio equipo editorial.
- 6 Las tablas, figuras, dibujos y demás elementos gráficos, en blanco y negro puros, escalas de grises o color, deberán adjuntarse en ficheros independientes. Las figuras, las fórmulas y las tablas deberán enviarse en formatos TIFF, GIF o JPG, a una resolución de 300 dpi y al menos 8 bits de profundidad.
- 7 Cuando sean necesarias, las referencias bibliográficas (cuatro a lo sumo) se citarán numeradas por orden de aparición entre paréntesis dentro del propio texto. Al final del mismo, se incluirá la sección de Bibliografía de acuerdo con el estilo del siguiente ejemplo:  
Einstein Z, Zwestein D, DReistein V, Vierstein F, St. Pierre E. Sapñal integration in the temporal cortex. Res Proc Neurophysiol Fanatic Soc 1: 45-52, 1974.  
En caso de citar un libro, tras el título deben indicarse la editorial, la ciudad de edición y el año.  
Si el texto principal no incluye referencias bibliográficas, se ruega a los autores que aporten 3-4 referencias generales "para saber más" o "para más información".
- 8 Aquellos que quieran contribuir a la sección **La imagen comentada** deberán remitir una **imagen original** en formato electrónico con una resolución mínima de 300 dpi y, en documento aparte, un breve comentario (de no más de 300 palabras) de la misma. Dicho comentario describirá la imagen, destacará la información relevante que aporta y/o especificará los procedimientos técnicos por los que se consiguió.
- 9 Los co-editores considerarán cualesquiera otras contribuciones para las diferentes secciones de la revista.
- 10 Envío de contribuciones: el original se enviará por correo electrónico a los co-editores ([medina@uma.es](mailto:medina@uma.es), [imperezp@uma.es](mailto:imperezp@uma.es)) o a cualquier otro miembro del comité editorial que consideren más afín al contenido de su contribución. Aunque lo desaconsejamos, también se pueden enviar por correo ordinario (Miguel Ángel Medina, Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga, 29071 Málaga, España) acompañados de un CD. No se devolverá ningún original a los autores.

# Lenguajes de programación para la bioinformática

Noé Fernández Pozo

Contratado predoctoral de la Universidad de Málaga, Plataforma Andaluza de Bioinformática  
[noefp@uma.es](mailto:noefp@uma.es)

## Saber programar te puede facilitar la vida

Hoy en día, con el avance de la informática, las redes de comunicación y las nuevas técnicas de laboratorio, podemos disponer de gran cantidad de información en formato digital. En el caso de la biología, hay multitud de bases de datos que almacenan información procedente de experimentos biológicos y se están realizando experimentos con aparatos que nos pueden devolver una gran cantidad de información en ficheros informáticos, como por ejemplo los secuenciadores de nueva generación y los experimentos con micromatrices.

Las bases de datos de secuencias muestran un crecimiento exponencial, de modo que el volumen de información que se acumula no puede ser procesado manualmente. Así que, si queremos sacar conocimientos útiles de las grandes cantidades de datos, no nos queda más remedio que recurrir a la informática. Si conocemos algún lenguaje de programación, podremos acceder a muchos programas y módulos ya creados para procesar datos biológicos e incluso desarrollar nuestros propios *scripts* (pequeños programas realizados en lenguajes interpretados), de modo que podamos realizar un análisis a medida de nuestros datos.

En principio, un usuario básico puede pensar que le costará mucho que los lenguajes de programación sirvan para sus intereses. Para eliminar este prejuicio conviene empezar con cosas sencillas que según nuestras necesidades nos ahorren bastante trabajo. Por ejemplo, ese usuario debería aprender a utilizar interpretes de comandos (lo que se conoce como el *shell*), por ejemplo el *bash*, que vienen instalados necesariamente en los sistemas operativos Linux y Mac OS X. Vamos a ver un par de ejemplos muy sencillos, en los que nos podemos ahorrar mucho tiempo, tan solo escribiendo una línea de código. Si te

```
cat *fasta > todas_las_seqs.fasta
```

podrás unir en un sólo fichero todos los ficheros de secuencias con extensión fasta que tengas en el directorio en el que te encuentres. El comando `cat` imprime en pantalla el fichero o ficheros que le indiquemos. Al poner `*fasta` le estamos indicando a `cat` que imprima todos los ficheros con cualquier nombre (\*) que acabe en la cadena de texto `fasta`. Después de esto, al poner el `>` seguido de un nombre de fichero de salida, estamos indicando que queremos que el resultado, en lugar de salir por la pantalla, se escriba en el fichero de salida indicado. Con:

```
grep -c '^>' todas_las_seqs.fasta
```

podremos saber cuantas secuencias hay dentro del fichero `todas_las_seqs.fasta` porque el comando `grep` sirve para imprimir únicamente las líneas que contiene un texto. Para indicar este texto se puede utilizar lo que se conoce como expresiones regulares. Al indicar a `grep` que imprima las líneas que comien-

cen (^) por `>`, extraerá las líneas que contienen el nombre de la secuencia, pero si utilizamos el parámetro `-c` (*count*), en lugar de esto, obtenemos el número de líneas que comienzan por `>` en nuestro fichero `fasta`, o lo que es lo mismo, cuantas secuencias contiene.

## Lenguajes interpretados frente a lenguajes compilados

Los lenguajes interpretados o de *scripting*, utilizan un programa que interprete el código para que se pueda ejecutar. El interprete verifica que no haya errores sintácticos antes de ejecutar el programa. De este modo se pueden realizar muchos cambios sobre la marcha e ir viendo cómo han afectado. Sin embargo, los programas realizados en lenguajes compilados hay que convertirlos en binarios ejecutables cada vez que se quiere comprobar un cambio y, si no funcionan correctamente, se vuelven a editar, compilar y ejecutar. En cambio, cuando el programa ya está acabado y compilado sin errores, son mucho más rápidos que los *scripts* realizados en lenguajes interpretados. Por estos motivos, con los lenguajes interpretados, como R, Perl, Ruby o Python, se aprende a programar con más facilidad y se desarrollan algoritmos y prototipos en muy poco tiempo. Sin embargo, los lenguajes compilados, como C o C++, proporcionan ejecutables mucho más rápidos, a los que se les habrá dedicado mucho más esfuerzo y tiempo.

Por ejemplo, en el caso del algoritmo BLAST que se utiliza en los servidores del NCBI, es impensable que estuviera escrito en un lenguaje interpretado ya que, a través de dicho servidor, se realizan miles o millones de peticiones diarias. La diferencia de tiempo, por mínima que sea, se volverá muy significativa si en lugar de estar escrito en C, lo estuviera en Perl. Por eso, en muchos módulos de BioPerl y de otros lenguajes interpretados, existen subrutinas escritas en C que se encapsulan (sin el que usuario lo perciba) para ejecutar la parte más dura del algoritmo; el resultado se devuelve en el lenguaje interpretado sin que el usuario perciba el trasiego de lenguajes. De este se aceleran algunas partes básicas de los programas escritos en lenguajes interpretados.

Otro motivo por el cual los lenguajes compilados son más rápidos es porque no verifican el código del programa durante su ejecución, lo que pone obliga al inexperto a realizar el tedioso trabajo de arreglar los errores en el código. Sin embargo, en los lenguajes interpretados, la verificación del código es constante, lo que permite ir arreglando los errores que vayan surgiendo en nuestros *scripts* en el momento.

Para hacer pequeños programas o *scripts* que cambien el formato de nuestros datos, obtengan la información útil de un fichero o analicen nuestros datos de forma rápida y automática, es interesante para todo biólogo aprender, al menos a un nivel básico, un lenguaje interpretado. Entre los más utilizados en biología están Perl, Python, Java y Ruby.

### Perl (<http://www.perl.org/>)

Perl tiene muchos módulos que podemos utilizar a través de BioPerl (colección de módulos en Perl que realizan funciones útiles en bioinformática, como cargar un fichero fasta o analizar la salida de BLAST). Además, es el más rápido de los lenguajes interpretados y el más utilizado (dos motivos que se retroalimentan mutuamente), por lo que es del que más cosas hay hechas. Al ser un lenguaje de *scripting*, resulta fácil y rápido ir probando los cambios que vamos realizando. Por otro lado, permite resumir mucho el código, es decir, hacer mucho escribiendo muy poco, con lo que los scripts son tan crípticos que al cabo de unas semanas puede que nos resulte difícil comprenderlos incluso aunque lo haya escrito uno mismo. También es bastante desestructurado, con lo que permite escribir el código muy enmarañado. Para los más avanzados, hay que saber que no es verdaderamente un lenguaje orientado a objetos, aunque sea capaz de manejarlos.

Se podría decir que el principal problema de Perl es que al poder hacer mucho escribiendo muy poco código, finalmente hay que dedicar mucho tiempo a escribir líneas de comentarios explicativos que permitan para seguir entendiendo en el futuro cómo funciona el script, cosa que no sucede en otros lenguajes como Python o Ruby

### Python (<http://www.python.org/>) y Ruby (<http://www.ruby-lang.org/es/>)

Son lenguajes con una sintaxis más limpia que Perl, lo que permite entender fácilmente el código aunque lo haya escrito otra persona. Por ahora son algo más lentos que Perl, pero son mucho más agradables para el programador y están orientados a objetos de verdad. Los objetos permiten una mejor organización del código y un considerable ahorro de tiempo a la hora de seguir evolucionando un programa durante bastante tiempo, además de permitirnos reutilizar partes del código sin apenas modificaciones. Por estos motivos, la tendencia actual es utilizar menos Perl y pasarse a Python, principalmente, o Ruby. De hecho, en los últimos años parece que Python y BioPython se están haciendo cada vez más populares, al igual que BioRuby y Ruby, aunque este último es más conocido por su entorno de desarrollo web Ruby On Rails.

### Java

Java es otro lenguaje de programación ampliamente utilizado en bioinformática que también está

orientado a objetos. Los programas en Java se traducen a un código intermedio que posteriormente es interpretado por la JVM (java virtual machine). Además, este lenguaje puede estar semicompilado, lo que lo hace más rápido que el resto de los lenguajes interpretados, sin llegar a ser tan difícil y tedioso como los lenguajes compilados. Entre las ventajas de Java están que es un lenguaje muy utilizado, por lo que hay una gran cantidad de código disponible, y tiene la posibilidad de crear entornos gráficos para nuestros programas de modo que puedan funcionar en cualquier plataforma (Windows, Linux, Mac OS X). Pero esto es sobre el papel, ya que en la práctica es difícil que el mismo código valga para todas las plataformas.

### Ruby On Rails (<http://www.rubyonrails.org.es/>) y Django (<http://www.djangoproject.com/>)

En la comunidad bioinformática también es común la utilización de entornos de desarrollo web como Ruby On Rails o Django, basados en Ruby y Python respectivamente. Estos entornos nos permiten crear páginas web con bases de datos de un modo muy rápido y fácil. Se basan en una estructura Modelo-Vista-Controlador (MVC), en la que el modelo indica las relaciones entre las clases (objetos) de la base de datos, la vista muestra para cada clase una página web (en la que ponemos la información de la base de datos que queremos mostrar) y el controlador es el intermediario que manda los datos a cada vista. De este modo, por ejemplo, si queremos hacer una web en la que mostrar la información de 10 000 secuencias, es muy sencillo crear una única vista (fichero con Ruby embebido en html) en la que ponemos lo que queremos mostrar de las secuencias y automáticamente el controlador sabe sustituir en esa plantilla para la vista de la web, los datos de las 10 000 secuencias.

En nuestro laboratorio hemos desarrollado la herramienta web SeqTrimNext (<http://www.scbi.uma.es/seqtrimnext>) para la limpieza y preprocesado de secuencias procedentes de secuenciadores de nueva generación. La Web de esta aplicación está hecha con Ruby On Rails y el algoritmo del programa en Ruby. Su ejecución se realiza de modo distribuido, usando a la vez varias CPU de diferentes ordenadores, en los supercomputadores de la UMA Pablo y Picasso. También hemos creado una base de datos basada en Ruby On Rails para los análisis transcriptómicos de pino (<http://www.scbi.uma.es/pindb>).

### R (<http://www.r-project.org/>) y MATLAB (<http://www.mathworks.com/products/matlab/>)

R y MATLAB son lenguajes y entornos ampliamente utilizados en la bioinformática para los análisis estadísticos, y aunque podemos desarrollar scripts, comúnmente se utilizan de modo interactivo en una consola. Ambos tienen una gran cantidad de paquetes con funciones para biología y se utilizan con frecuencia para generar gráficos y trabajar con tablas de datos organizados en matrices como las generadas en los experimentos de micromatrices. Sin embargo si los datos tienen una estructura más compleja, son bastante lentos realizando bucles para recorrer la información. Una gran diferencia reside en que MATLAB es de pago y R es gratuito, aunque existen versiones gratuitas compatibles con MATLAB, como Octave (<http://www.gnu.org/software/octave/>). El paquete que contiene las herramientas bioinformáticas para R es Bioconductor (<http://www.bioconductor.org>), que ya contiene hasta herramientas para el análisis de experimentos de ultrasecuenciación y su anotación masiva.

#### Lecturas recomendadas para saber más:

- Falgueras J., et al. SeqTrim: a high-throughput pipeline for preprocessing any type of sequence reads. BMC Bioinformatics 2010, 11:38
- Goto et al. BioRuby: bioinformatics software for the Ruby programming language. Bioinformatics 2010, 26(20):2617-9
- Cock et al. Biopython: freely available Python tools for computational molecular biology and bioinformatics. Bioinformatics. 2009, 25(11):1422-3
- Fourment M. and Gillings M.R. A comparison of common programming languages used in bioinformatics. BMC Bioinformatics 2008, 9:82
- Stajich JE. An introduction to BioPerl. Meth Mol Biol 2007, 406:535-48

## Cartas a Adrián

### Terapias génicas y eugenesia: Las nuevas fronteras de la medicina

Querido Adrián:

Seguro que recuerdas que hace unos días mientras, como todas las mañanas, íbamos de camino al colegio, oímos en la radio que unos investigadores de los EEUU habían conseguido que una mujer infértil pudiera quedar embarazada. En principio esto no te sorprendió, pero sí mostraste extrañeza cuando uno de los periodistas explicó que se había podido conseguir mediante el trasplante del núcleo del óvulo de la mujer infértil al *ovoplasma* (el contenido de un óvulo pero sin el núcleo de la célula, que es en donde se encuentran los cromosomas) sano de una donante. No entendiste muy bien lo que esto quería decir, pero mucha más extrañeza mostraste cuando, en el debate que tuvo lugar a continuación, uno de los tertulianos explicó que esta intervención era muy peligrosa porque, según él, este tratamiento es un ejemplo de “terapia génica germinal”, y que esto está prohibido por la legislación. Otra tertuliana replicó entonces que en realidad no era así porque el único genoma que se transmitiría al recién nacido era el de las mitocondrias y que, en cualquier caso, se trataba de un caso de eugenesia negativa. Más tarde un oyente intervino diciendo que rechazaba estas prácticas porque las consideraba “antinaturales” y contrarias a sus principios religiosos. Lo más gracioso -pero bastante triste también (pensé yo)- fue la intervención de un concejal de Servicios Sociales que, como quien dice, pasaba por allí y confundió la terapia génica con la clonación, el núcleo con las mitocondrias y de paso se despachó exigiendo al gobierno de turno que la Seguridad Social pagara estos tratamientos.

La intervención del concejal te hizo reír también a ti, pero enseguida me hiciste muchas preguntas: que qué era eso de la terapia génica; a qué se refería la periodista cuando dijo que era “germinal”; por qué estaba prohibida si permitía nacer niños sanos; qué era la eugenesia y si era muy caro este tratamiento. Apenas había empezado a explicarte algo cuando llegamos y tuve que dejarte. En mi camino a la Facultad, me quedé pensando en tus preguntas y me di cuenta de que responderlas no iba a ser sencillo. Es por esto Adrián, que mientras estoy de viaje de camino a una reunión de trabajo, he aprovechado algunos ratos en el avión y otros de espera en el aeropuerto para escribirte esta carta. Espero que sirva para responder a tus preguntas. No sé si llegaras a ser concejal, pero confío con que después de leerla no incurras en los errores del que escuchamos aquella mañana.

Lo que hicieron los investigadores a los que hacía referencia la noticia fue trasplantar el núcleo de un óvulo, con mitocondrias defectuosas, de la mujer infértil a un óvulo de la mujer que lo donó y al que se le había extraído el núcleo previamente. Tú sabes, porque así lo has estudiado en Biología, que las mitocondrias son como minicélulas que todos nosotros tenemos en casi todas nuestras células. Son las que se encargan de generar la energía que necesitan para funcionar: son las centrales térmicas de las células. Referirme a la mitocondria como minicélulas es bastante acertado porque se sabe que las mitocondrias tienen incluso sus propios genes, distintos a los que se encuentran en el núcleo, que es donde están los cromosomas. Fíjate bien, Adrián, que entonces, al utilizar el núcleo de una célula y el citoplasma con sus mitocondrias de otra, estamos haciendo un “mix” de genes. Por un lado los que provienen de la madre y por otro los que aportan las mitocondrias de la donante. Es verdad que comparados con el número de genes del núcleo, los de las mitocondrias son muy pocos, pero nadie puede discutir que estamos haciendo un cóctel de genes. Y como la coctelera es un óvulo, si éste es fecundado por un espermatozoide, puede generar un embrión y de ahí dar lugar al nacimiento de un individuo que llevaría en todas las células de su cuerpo genes de la madre y de la donante de ovoplasma. Este individuo no hubiera nacido si no fuera por todas estas operaciones. ¿Es esto lo que se denomina terapia génica?

En realidad no exactamente, pero se acerca mucho. Voy a intentar explicártelo de la manera más sencilla que pueda, pero para eso no debemos perder de vista a los genes y a la herencia. Los genes son las unidades físicas y funcionales de la herencia. Se encuentran en los cromosomas en forma de fragmentos de ácido desoxirribonucleico (ADN). Los genes son los responsables de los rasgos característicos de cada individuo como el color del pelo y de los ojos y también de otros menos evidentes pero muy importantes como son la capacidad de la sangre para transportar oxígeno o del sistema inmunológico para defendernos de las infecciones. En muchos casos, rasgos importantes de los seres humanos como son la fuerza física, la altura o la predisposición a sufrir algunas enfermedades son debidas a la actuación conjunta de varios genes junto con las condiciones ambientales en las que el individuo se desarrolla.

Los seres humanos tenemos entre 25000 y 30000 genes; al conjunto de todos ellos se le denomina *genoma*. La información que contienen los genes es la responsable de que las proteínas (que constituyen la mayoría de las estructuras celulares de nuestro cuerpo) tengan la forma adecuada para que realicen sus funciones. De entre las proteínas seguramente recordarás que hay una clase de ellas, las *enzimas*, que son las responsables de que ocurran las reacciones del metabolismo en las células y participan en la mayoría de las funciones vitales. Todas las células de un individuo (en

realidad casi todas) tiene los mismos genes, pero no todos se expresan, es decir generan las correspondientes proteínas. Lo que ocurre es que en cada una de nuestras células, algunos genes están siempre activos mientras que otros no. Dependiendo de los genes activos e inactivos que tengamos en cada momento, así será la composición de proteínas de cada célula y por tanto lo que esa célula puede hacer o no. ¿Qué ocurre si por alguna razón se altera la estructura de un gen? Cuando pasa esto, la proteína que proviene de ese gen se ve afectada, cambia su forma y normalmente no funciona correctamente provocando una enfermedad. Se trata de una enfermedad genética, es decir, que un error en un gen provoca una enfermedad. ¿No crees que sería estupendo que pudiéramos corregir los errores de los genes para que no provocaran enfermedades? Pues esto precisamente es lo que se intenta conseguir con las *Terapias Génicas*. Como me voy a referir a ellas muchas veces en esta carta, a partir de ahora sólo escribiré TG.

Se llama TG al conjunto de técnicas médicas que permiten corregir genes defectuosos responsables de enfermedades con el objetivo curar a quien la padece. Consiste precisamente en eso: proporcionar al paciente copias correctas de los genes erróneos y así corregir el problema que causan. Esto es algo que nunca hacemos cuando mamá y yo te llevamos al médico. Acuérdate del día que te dolía la espalda: el médico te dijo que tomaras un calmante para aliviarte. El medicamento que te recetó no actúa sobre ningún gen, sino sobre algunas proteínas que son las responsables de que sintieras dolor. La medicina que usamos normalmente está pensada para actuar sobre las proteínas, no sobre los genes; esto es lo que hace diferencia a las TG de las otras terapias. Actualmente los investigadores están aplicando esta forma de curar no sólo enfermedades hereditarias, aquellas con las que nacen algunas personas y que son debidas a que han heredado genes defectuosos de sus padres, sino también para tratar otras como el cáncer, la artritis, el SIDA y el Alzheimer. Y también se podría emplear para conseguir que algunas células puedan realizar funciones nuevas, o mejor algunas de las que ya realiza.

Seguro que a estas alturas estarás pensando que sí, que la idea es buena, pero que lo difícil es ponerle el cascabel al gato. ¿Cómo se puede sustituir un gen por otro en una célula humana? Tienes razón: este es el meollo de la cuestión. Pero desde luego que se puede.

La primera cuestión que uno se plantea cuando se propone “colocar” un gen “extraño” en otra célula es cómo lo llevo al lugar que quiero. El camino es largo: debe atravesar varias barreras y afrontar muchos riesgos por el camino. Un gen aislado no tiene medios de desplazamiento propios, ni conoce el camino que tiene que recorrer hasta llegar al núcleo de la célula. En las fronteras de la célula (las membranas celulares) le pedirán pasaportes que no tiene y una vez en el interior tiene que recorrerlo hasta llegar al núcleo. Como ves el gen necesitará alguna “ayuda”; alguien que lo “cuele” en el interior de la célula sin que esta lo expulse: necesita a un “contrabandista de genes” con servicio de transporte incluido.

Tú sabes lo que es tener gripe. Y sabes también que la gripe está causada por virus. Los virus son contrabandistas de genes. Están especializados en transportar, sin que la célula lo detecte, genes al interior de la célula y darles algunos “documentos” que le permiten engañarla para, una vez en el interior de la misma hacer copias de sí mismo e infectar a otras células. La cosa es así. Los virus consisten en una cápsula que tiene en su interior unos cuantos genes. Cuando entran en contacto con una célula, se unen a unas moléculas especiales de la cara exterior de la membrana celular denominados receptores. Cada clase de virus se ha especializado en reconocer y asociarse a determinados receptores. Una vez unido, el virus se funde con la membrana y pasa al interior; esa es precisamente su habilidad. En el interior de la célula las enzimas disuelven las proteínas que forman la cápsula y dejan libre los genes que contiene. Estos genes víricos utilizan entonces la maquinaria productora de proteínas de la célula para hacer copias del virus que son capaces, por el mismo procedimiento, de infectar a otras células propagando así la infección. Los investigadores han conseguido “convencer” a algunos de estos contrabandistas de genes para que trabajen para ellos.

Verás cómo. Supongamos que la enfermedad que queremos tratar está causada por un gen de las células del hígado. Lo que tendremos que hacer en primer lugar es anular la capacidad de causar enfermedad del virus lo que se consigue inactivando los genes responsables de la infección. Pero dejamos intacta la capacidad del virus para entrar en la célula. Después introducimos dentro de la cápsula, en el genoma del virus el gen curativo. Ahora sólo nos queda poner en contacto al virus “amigo” con las células del hígado para que haga su trabajo y descargue en ellas el gen. Si todo va bien aparecerá en las células del hígado enfermo una proteína que antes no estaba, que proviene del gen curativo; proteína que funciona correctamente y por tanto podría hacer desaparecer la enfermedad.

No es lo mismo una gripe, que un catarro o el SIDA, aunque en los tres casos el causante es un virus: hay distintas clase de virus. Cada uno está especializado en atacar a un tipo de célula, ya sea del pulmón o a las células del sistema inmunológico, o del estómago. Siguiendo con la analogía de virus contrabandista, dependiendo de la enfermedad que queramos tratar emplearemos uno u otro. Los más empleados son los retrovirus, los adenovirus, los virus adeno-asociados y los virus del herpes simple. Los retrovirus (el caso del SIDA) pueden crear copias de ADN su genoma, que sin embargo se presenta en forma de ácido ribonucleico (ARN). Los adenovirus (resfriado común) están



especializados en infectar a las células de las vías respiratorias e intestinales. Los virus adeno-asociados son especialistas en insertar genes en el cromosoma 19. Otro grupo interesantes es el de los virus del herpes, que infectan las neuronas.

Además de los virus hay otros medios de insertar genes en las células, aunque funcionan peor que los virus. El más sencillo es introducir directamente ADN en las células, pero esta técnica sólo puede utilizarse con algunos tejidos. Otro recurso son los liposomas, cápsulas que contienen en su interior los genes terapéuticos; de composición similar a la de las membranas y por ello capaces de traspasar los genes que contienen al interior de la célula. También se pueden insertar genes si previamente estos se han unidos a una molécula capaz de asociarse a receptores celulares específicos de manera que una vez unidos a estos, los genes son absorbidos por la membrana celular. Por último, un método que también se ha ensayado consiste en la introducción de un cromosoma adicional en las células.

Desde el punto de vista de su aplicación se distingue entre TG *ex vivo* e *in vivo*. La primera es la que se aplica en células fuera del individuo, células que luego se trasplantan al cuerpo. En la segunda los genes terapéuticos se añaden directamente a las células afectadas en el mismo cuerpo del paciente.

Recordarás Adrián que una de las cuestiones que más polémica generó en la tertulia radiofónica fue la alusión a la terapia génica *germinal*. Después de lo que te he contado estás en condiciones de entender lo que significa. Las células de nuestro cuerpo son de dos tipos, germinales (los óvulos y espermatozoides) y las somáticas (todas las demás). Pues según apliquemos TG a unas u otras los resultados y las consecuencias serán muy distintas.

En la TG germinal es la descendencia quien experimenta sus efectos; estos son permanentes y se pueden transmitir a las siguientes generaciones. Lo mismo ocurre si la intervención se realiza en las primeras etapas del desarrollo embriológico ya sea en la fase de preimplantación del embrión o en la de fecundación *in vitro*: la transferencia de genes puede afectar a todas las células del embrión. Lo que significa buenas y malas noticias. La buena noticia es que al ser los efectos terapéuticos permanentes y transmitirse a la descendencia, con esta intervención se podrían eliminar enfermedades hereditarias en una familia. La mala noticia es que se corre el riesgo de que la modificación genética pueda ser perjudicial o dañina o que no se utilice para resolver un problema de salud, sino para dotar a un individuo de rasgos que no poseería naturalmente. Este último tipo de intervención es la TG germinal no terapéutica, considerada por algunos antinatural y éticamente cuestionable. La TG somática sólo afecta al paciente; sus efectos no se heredan aunque sus efectos son limitados ya al morir las células somáticas son reemplazadas y el gen terapéutico y sus efectos desaparecen.

Después de todo esto te estarás preguntando... ¡vale!, pero, ¿ha habido algún caso en el que todas estas técnicas hayan curado a alguien? La respuesta es que sí. Pero como pasa con tantas cosas en la vida, y la investigación científica no es una excepción en este aspecto ¡nada es perfecto! Te contaré algunos casos, pero antes debes saber que para que la TG se pueda utilizar, tenemos que asegurarnos de tres cosas. La primera, conocer cuál es el gen responsable de la enfermedad; en segundo lugar disponer de un virus que transporte bien los genes terapéuticos y por último, estar seguros de que el gen es capaz de insertarse en el genoma de las células enfermas y producir suficiente cantidad de la enzima o de la proteína. A lo mejor piensas que es difícil encontrar enfermedades que cumplan estas condiciones, pero afortunadamente no es así: se han realizado hasta el momento más de 400 ensayos clínicos de TG, en el que han participado más de 6000 pacientes y estas cifras aumentan continuamente.

### **Caso 1: Tratamiento de la Inmunodeficiencia Combinada Severa**

Uno de los primeros intentos de curar mediante TG se realizó con niños que sufrían la enfermedad denominada Inmunodeficiencia Combinada Severa (ICS). La ICS es una enfermedad grave, que se presenta al nacer y hace que quien la padece tenga un sistema inmunológico deprimido o, en el peor de los casos, carezca de él. Cuando una persona tiene debilitado su sistema inmunológico, no puede combatir bien las infecciones a las que estamos continuamente expuestos e irremediablemente enferma. Tan grave es la dolencia, que los niños que nacen con ella suelen morir en su primer año de vida y cuando no, se ven obligados a vivir aislados del exterior y sometidos a tratamientos caros y dolorosos: son los "niños burbuja" de los que seguro que has oído hablar.

En muchos casos, la ICS está causada por defectos en un solo gen, el de una enzima llamada *adenosina deaminasa* (ADA). Los defectos en esta enzima hacen que su metabolismo no funcione correctamente y no produzca células del sistema inmunológico. El tratamiento más común consiste en administrarle, repetidamente, ADA por medio de inyecciones en sangre junto con antibióticos. En los casos más graves la única solución es un trasplante de médula ósea, que es donde se generan las células del sistema inmunológico. El donante debe ser compatible pero incluso así, aunque no hay riesgo de rechazo, existe el peligro de que las células del donante ataquen a las del paciente o bien que sean portadoras de algún virus que infecte al receptor antes de que le dé tiempo de generar su propio sistema inmune. En fin, que como te puedes imaginar, la solución del trasplante es muy improbable y tampoco garantiza resultados. Te resultará fácil comprender entonces que, para

alguien que sufre de ICS, la TG sea una alternativa que merece la pena. Afortunadamente se conoce bien el gen (único) responsable de la enfermedad y se dispone de virus adecuados que permiten insertar el gen de la ADA. Además, se da la feliz circunstancia de que en este caso el gen se expresa continuamente por lo que no es preciso controlar su nivel de expresión y tampoco es necesario controlar exactamente la cantidad de ADA presente: pequeñas cantidades son beneficiosas y grandes cantidades se toleran bien, todo lo cual reduce los riesgos de su aplicación.

En el ensayo clínico al que me referí antes se introdujo, mediante un retrovirus, copias del gen de la ADA en células de la médula ósea que antes se habían extraído del paciente y las células así tratadas se le inyectaron de nuevo (TG *ex vivo*). A los pocos meses se observó que el número de linfocitos y la producción de anticuerpos alcanzaron niveles normales. Al cabo de tres años los enfermos no sufrían tantas infecciones y podían llevar una vida normal. Magnífico, ¿no te parece?

### Caso 2: Tratamiento de la Fibrosis Quística

Otro ejemplo de patología grave que se ha de tratar con TG es la Fibrosis Quística (FQ). La FQ es una enfermedad hereditaria frecuente en personas de raza blanca. Afecta sobre todo a los pulmones, el páncreas y el aparato digestivo, debido a un transporte anormal de iones, causado por defectos en el gen responsable de la síntesis de una proteína responsable de su transporte. Los afectados sufren obstrucción crónica de los pulmones y de funcionamiento deficiente del páncreas. El paciente tiene muchas dificultades para respirar; sufre problemas digestivos, diarreas y retraso del crecimiento. El tratamiento consiste en la administración de antibióticos para combatir las infecciones bronquiales; la eliminación de secreciones de las vías respiratorias; el control de la dieta para compensar la insuficiencia pancreática y el control de la inflamación de las vías respiratorias.

El objetivo de la TG en este caso es insertar la copia correcta del gen de la proteína CFTR en las células afectadas. En los estudios realizados se empleó un adenovirus que, en forma de spray es inhalado por los pacientes para que lleguen a las células que revisten los pulmones (TG *in vivo*). En el año 2006 se consiguió, mediante este procedimiento, curar la FQ en tejidos pulmonares humanos en cultivo en los que se restablecieron las propiedades de transporte de iones. Sin embargo, los adenovirus no se integraron en el ADN de la célula diana, por lo que el gen insertado acababa perdiéndose y obligando a la repetición del tratamiento cada cierto tiempo. En este caso -como puedes ver- todavía hay mucho que hacer para obtener resultados suficientemente satisfactorios.

### Caso 3: Tratamiento del Cáncer

El último ejemplo que quiero presentarte se refiere al cáncer. No sé si sabías que muchas clases de cáncer están causadas por defectos en un gen en particular, el denominado p53. Las células en las que el gen p53 funciona correctamente, al cabo de cierto tiempo mueren, un proceso denominado apoptosis. El gen sirve además para reparar las zonas dañadas del ADN. Sin embargo, cuando el gen está dañado, no se reemplazan las células y tampoco se corrigen los errores del ADN y como resultado se vuelven cancerosas. Por tanto, reparar el gen p53 serviría para eliminar la causa de muchos tipos de cáncer. También se ha ensayado la estrategia de mejorar los sistemas de defensa del cuerpo frente a las células cancerosas. Para ello se inserta en los linfocitos T (un tipo de glóbulos blancos) del paciente un gen capaz de producir una proteína, el receptor de células T (TCR). El TCR, presente en mayor proporción en las células del sistema inmunológico, hace que estas se asocien mejor a las células tumorales y las eliminen. En otros casos se ha introducido en las células cancerosas un gen que las hace más sensibles a la quimioterapia; y lo contrario, se han insertado genes en células madres adultas para que algunos órganos sean más resistentes a los efectos secundarios de los medicamentos anticancerígenos. Otro camino es la utilización de los llamados *genes suicidas*; genes que producen enzimas capaces de transformar una molécula inocua (pre-medicamento) en un veneno. Si estos genes están presentes en las células cancerosas, cuando la molécula pre-medicamento llega a las células cancerosas se transforman en un veneno que las mata.

Como puedes ver Adrián, hay muchas maneras de utilizar en beneficio de los enfermos de cáncer la TG; lo que da muchas esperanzas de salvar vidas. Pero lamentablemente todavía hay muchos problemas que quedan por resolver para que estos tratamientos sean lo suficientemente seguros como para aplicarlos con riesgos razonables a las personas. Piensa que estamos hablando de seres humanos y por tanto debemos tener todas las garantías posibles antes de ponerlas en práctica. Esto quizás pueda parecer lógico y razonable pero no siempre ha sido así. En ocasiones, movidos por el deseo de encontrar rápidamente una cura o por el interés de conseguir resultados que le den al investigador fama y dinero, se han hecho ensayos sin las debidas precauciones con resultados fatales.

En este sentido, el caso más tristemente famoso fue el de Jesse Gelsinger. Jesse padecía una enfermedad hereditaria, la deficiencia de la enzima *ornitina-transcarbamilasa* que le impedía procesar adecuadamente el nitrógeno de las proteínas. Tenía 18 años cuando se sometió a un ensayo de

TG con el objetivo de reponer en sus órganos el gen del que carecía, pero las cosas no salieron bien y falleció como consecuencia del tratamiento. En el año 2002 un niño, que participó en un ensayo de TG para el tratamiento de una variedad de SCID, desarrolló leucemia y falleció también. Los dos casos son ejemplos de algunos de los obstáculos que todavía tiene que superar la TG para llegar a ser eficaz y segura. Un riesgo aún por resolver es el de las reacciones inmunitarias adversas del organismo frente a los virus, o el peligro de que se produzca la inserción defectuosa de estos, lo que puede llegar a causar cáncer.

Son riesgos y dificultades inherentes a las características propias de la TG. En la TG los agentes terapéuticos no son productos químicos, sino virus, capaces de reproducirse y combinarse con otros virus. Esto junto con el hecho de que se transfieren genes que modifican el funcionamiento celular multiplica los riesgos a largo plazo. Esto último es especialmente preocupante en el caso de los niños en los que sus tejidos están en desarrollo. También existe el peligro de que se vean afectadas las células germinales de los pacientes y que se pueda ver afectada la descendencia. Todo ello ha hecho que las administraciones sanitarias hayan impuesto rigurosos controles a la realización de este tipo de ensayos.

La TG tiene fundamentos científicos sólidos, pero para que llegue a ser un recurso habitual en nuestros hospitales todavía hay muchos estudios que realizar; estudios en los que participan investigadores de muy diversas disciplinas. Entre ellos están los expertos en genética, que deben identificar los genes responsables de las enfermedades; los virólogos, que son los responsables de poner a punto virus eficaces y seguros en el transporte y expresión de los genes, y los médicos, que son los responsables de hacer las pruebas clínicas para cada enfermedad y adaptar las técnicas a las necesidades de cada paciente.

A estas alturas, Adrián, ya tienes una idea bastante completa sobre en qué consiste la TG y las posibilidades y los riesgos que tiene. Estás entonces en condiciones de pararte a pensar en las consecuencias que la transferencia de genes puede tener para nosotros, los seres humanos. Piensa qué podría pasar si en lugar de emplear estas técnicas para curar enfermedades las utilizáramos para adquirir atributos o cualidades que consideremos deseables. Imagínate, por ejemplo, que alguien deseara cambiar el color de sus ojos, para lo cual pidiera que le cambiaran los genes responsables del iris. Es decir, estaríamos empleando las mismas técnicas que hasta ahora hemos usado para curar para tener otro aspecto: ingeniería genética aplicada a los humanos.

Estas posibilidades, por nuevas o de ciencia ficción que te puedan parecer, tienen sin embargo antecedentes históricos, algunos no tan lejanos a nuestra época: es lo que se conoce como *eugenesia*. La eugenesia se define como la aplicación de las leyes y técnicas biológicas a la mejora de las cualidades de la especie humana. Hasta hace poco sólo existían dos tipos de eugenesia: la negativa, destinada a la eliminación de la descendencia o de la que padece enfermedades graves; y la positiva, dirigida a la selección de características deseadas. Pero los avances de la ingeniería genética han ampliado las posibilidades.

La eugenesia, como te decía antes, tiene antecedentes antiguos. Uno de los primeros en proponerla fue nada menos que el filósofo griego Platón. Platón recomendaba que lo mejor para los griegos, o para cualquier grupo humano, era que los mejores de ambos sexos se reprodujeran entre sí lo más posible y que lo peores lo menos posible. Se entendía que así el grupo alcanzaría la máxima perfección. El que se considera padre de la eugenesia moderna (y el inventor de la palabra), es Francis Galton. Galton fue contemporáneo de Charles Darwin, el creador de la Teoría de la Evolución (era primo suyo) y se dedicó al estudio de las diferencias fisiológicas entre seres humanos y a la investigación de la heredabilidad de la inteligencia y de las características morales. Desde la aparición de la Teoría de la Evolución y los Principios de la Selección Natural, la tentación de trasladar el concepto de selección natural a la selección social ha estado presente hasta el punto de que varios países desarrollaron leyes eugenéticas. Fue el caso de los Estados Unidos de América; a principios del siglo XX, en varios estados, se promulgaron leyes (derogadas después) que permitía la esterilización de la población considerada indeseable. Más grave fue lo que ocurrió en Alemania a partir de 1930, cuando se promulgó la "Ley para la prevención de las enfermedades hereditarias" que legalizó la esterilización de miles de mujeres y fue la justificación del asesinato de millones de personas posteriormente.

Es evidente que lo que se hizo tanto en el Estado Unidos de América o Alemania es éticamente reprochable. Pero corremos el riesgo de caer en aberraciones similares pero quizás no tan evidentes, si no reflexionamos debidamente sobre las implicaciones, riesgos y conflictos éticos asociados al uso de las TG. Ya te conté antes que hay distintos tipos de TG. Pues bien, según el tipo de que se trate, las implicaciones éticas son distintas. El caso que más problemas plantea y con la que hay que tener más cuidado, es el de la TG germinal. Puede producir efectos secundarios imprevisibles y ser utilizada para la manipulación genética con fines no terapéuticos. Muchos consideran la TG germinal no terapéutica inaceptable y contraria a la dignidad humana, por lo que defienden que debería estar prohibida. Para estos la posibilidad de seleccionar determinados rasgos fisiológicos para la descendencia entra de lleno en la eugenesia y abre la puerta a la discriminación racial. Por otro lado está la TG germinal terapéutica, que es la que presenta una situación más confusa. Para algunos si se resolvieran los problemas técnicos de seguridad todavía sin resolver que aún tiene, no plantearía ningún conflicto ético. Para otros, sin embargo, la dignidad humana es incompatible con

la modificación a la carta de la naturaleza humana que propicia. Hay un tercer grupo que piensa que debería limitarse, pero sólo porque existen efectos secundarios desconocidos. En nuestro país así como en otros muchos de nuestro entorno, la legislación prohíbe la TG germinal.

El caso menos conflictivo es el de la TG somática, aunque tampoco está libre de inquietudes. La TG somática terapéutica no plantea dificultades siempre que se respeten los principios consentimiento informado, la revisión por parte de un organismo independiente, la proporcionalidad entre el riesgo y el beneficio y la confidencialidad. Se recomienda en cualquier caso que se recurra a la TG somática sólo en caso de enfermedades graves para las que no existe ningún otro tratamiento eficaz. Para la TG somática no terapéutica no hay inconvenientes, ya que es el receptor de la TG el que libremente decide someterse a esta práctica y no compromete a su descendencia.

Como has podido ver a lo largo de esta carta Adrián, es un hecho que, como consecuencia de los avances de la ingeniería genética, se nos plantean cuestiones que antes nunca habíamos tenido oportunidad o necesidad de hacernos y nos obligan a replantearnos las respuestas a otras que creíamos resueltas. Eso es lo que ocurrió cuando el Dr. Jason Barritt hizo el ensayo de modificación genética germinal en seres humanos y que provocó el debate tan apasionado que escuchamos camino del colegio. Espero que ahora estés en mejores condiciones de entender lo que estos investigadores hicieron. Te toca a ti ahora reflexionar sobre las cuestiones que planteaban los contertulios (dejando a un lado al concejal de Servicios Sociales). Algunas de ellas, tienen respuestas más o menos claras, pero otras están sin resolver. Preguntas tales como si tenemos derecho a modificar el patrimonio de nuestra descendencia; o si es legítimo hacer todo aquello que sea científicamente posible ¿Dónde está el límite y quién lo marca? Es tu turno.

Un abrazo,

Néstor

San Cristóbal de La Laguna, 15 de mayo de 2011

**Nestor V. Torres Darias**

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular

Universidad de La Laguna

Tenerife

[ntorres@ull.es](mailto:ntorres@ull.es)



# IX ENCUENTROS CON LA CIENCIA

## CONFERENCIAS 2011

23 septiembre, viernes, 19.30 h.  
**La Expedición Malaspina y la Exploración del Océano en el Siglo XXI**

Dr. Carlos M. Duarte  
Instituto Mediterraneo de Estudios Avanzados (CSIC-UIB)

3 octubre, lunes, 19.30 h.  
**Avances en Medicina Genómica. Promesas y realidades**

Dr. Santiago Rodríguez de Córdoba  
Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC)

17 octubre, lunes, 19.30 h.  
**Epigenética: una nueva frontera en Biología**

Dra. Teresa Rodón, Universidad de Córdoba

27 octubre, viernes, 18.30 h.  
**Buque Hespérides, a bordo en la mar. Expedición Malaspina 2010 (Inauguración exposición)**

Dr. Enrique Moreno-Ostos, Universidad de Málaga

[www.encuentrosconciencia.es](http://www.encuentrosconciencia.es)

Foto: Pep Gass

27 octubre, viernes, 19.30 h.  
**Tsunamis ¿un riesgo lejano?**

Dra. Begoña Pérez, Puertos del Estado

7 noviembre, lunes, 19.30 h.  
**GPS y deporte: una nueva forma de relacionarnos**

Dr. David Bueno, Centro Municipal de Informática

27 noviembre, lunes, 19.30 h.  
**Química ...**

Dr. Antonio Heredia, Universidad de Málaga

12 diciembre, lunes, 19.30 h.  
**Investigación aplicada a la agricultura: hacia una producción más sostenible**

Dr. Enrique Moriones  
Estación Experimental La Mayora (CSIC)

## SEDE DE CONFERENCIAS Y EXPOSICIÓN

Ámbito Cultural de El Corte Inglés  
Málaga, Calle Hilería, 8, encima Dpto. Librería

## EXPOSICIÓN 2011

27 octubre-10 enero  
**"La Expedición Malaspina y la Exploración del Océano"**

Dr. Enrique Moreno-Ostos  
Dr. Jaime Rodríguez  
Dr. Enrique Viguera

## ORGANIZAN

Dr. Enrique Viguera, Dra. Ana Grande  
y Dr. José Lozano (Universidad de Málaga)

Julia Tovar (Sociedad Malagueña de Astronomía)

Centro del Profesorado de Málaga

## PATROCINAN

Ámbito Cultural de El Corte Inglés  
FECYT

## COLABORAN

Universidad de Málaga  
Ayuntamiento de Málaga  
MUY Interesante  
Aula del Mar-Málaga





## Premios Fronteras del Conocimiento 2010

Según los propios organizadores, los Premios Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento reconocen e incentivan la investigación y creación cultural de excelencia y, en especial, las contribuciones de más amplio impacto por su originalidad y significado. Estos premios se convocan en ocho categorías distintas, dos de las cuales pertenecen al dominio de la Biología: Ecología y Biología de la Conservación y Biomedicina. La convocatoria de 2010 fue resuelta a principios de 2011 y la ceremonia de entrega de galardones tuvo lugar el pasado 15 de junio.

El premio en la categoría de Ecología y Biología de la Conservación se concedió al naturalista Edward O. Wilson. Nacido en Alabama en 1929, en la actualidad es *Universtiy Research Professor* emérito de la Universidad de Harvard y conservador honorario de entomología en el Museo de Zoología Comparada de la misma universidad. En palabras del acta del jurado: "El profesor Edward O. Wilson es el fundador de varias áreas importantes de la Ecología y la Biología de la Conservación, incluyendo la Biodiversidad, la Biogeografía de Islas y la Sociobiología. Es uno de los pensadores más influyentes de nuestro tiempo y ha propugnado diversas maneras de integrar y unificar los diferentes ámbitos de las ciencias, las humanidades y las artes (la consiliencia). El profesor Wilson es uno de los biólogos más sobresalientes del mundo y un destacadísimo experto en historia natural. Partiendo de una fascinación por la biología de las hormigas que le ha acompañado durante toda su vida, su carrera científica ha ido ampliándose hasta extenderse a toda la Ecología y Biología de la Conservación. Acuñó y popularizó el término biodiversidad, que inspira en la actualidad iniciativas

relacionadas con la conservación de la naturaleza en todo el mundo (...). Su precoz interés por las hormigas le llevó a fundar -junto al profesor Robert MacArthur- la teoría de la Biogeografía de Islas, a mediados de los años sesenta (...). Dos de los numerosos libros del profesor Wilson, acerca de la Sociobiología y la consiliencia, han unido la cultura humana a la

bajo al día. De acuerdo con el acta del jurado, se le ha concedido el premio "por sus investigaciones que demuestran que es posible, con una serie limitada de factores definidos, reprogramar células diferenciadas y revertirlas a un estado típico de células pluripotentes". Yamanaka ya había recibido previamente el prestigioso Premio Lasker a la investigación biomédica básica en 2009, como oportunamente se hizo eco *Encuentros en la Biología* en su número 125. En aquella ocasión, el premio fue compartido con el dr. John Gurdon de la Universidad de Cambridge por sus "descubrimientos relacionados con la reprogramación nuclear, el proceso que instruye a células especializadas adultas para formar células pluripotentes, creando así el potencial de obtener cualquier tipo de células maduras para propósitos experimentales o terapéuticos".

La reprogramación de células adultas es uno de los temas más candentes en la actualidad, como reflejaba la sección *Monitor* en el número 124 de *Encuentros en la Biología*.

Enlace:

<http://www.fbbva.es/TLFU/tlfu/esp/microsites/premios/fronteras/index.jsp>

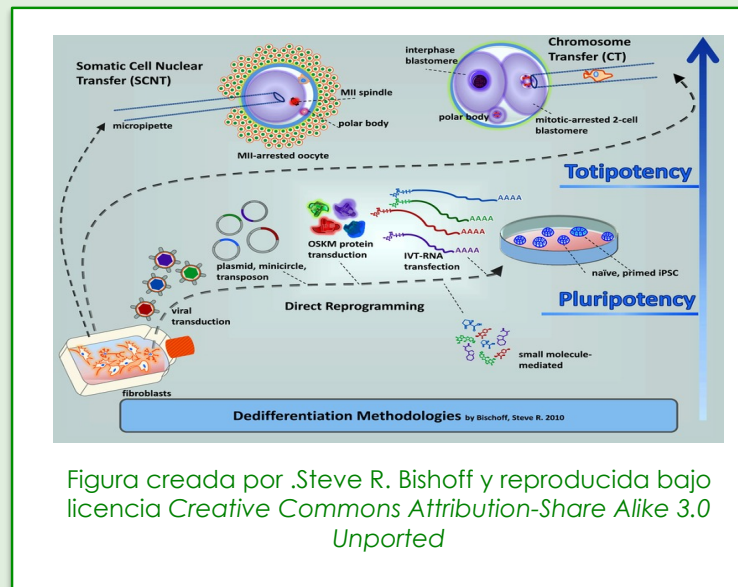
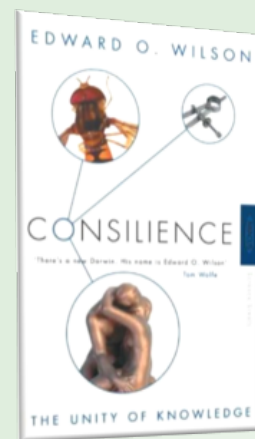


Figura creada por .Steve R. Bischoff y reproducida bajo licencia Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported

Ecología Evolutiva o Ecología de la Evolución. Ambas obras, de primer orden, sentaron una base sólida para una nueva disciplina, la Psicología evolucionista, que está revolucionando campos tan dispares como la Antropología, la Lingüística y la Historia".

Por su parte, el premio en la categoría de Biomedicina recayó en Shinya Yamanaka, cirujano ortopédico nacido en Osaka (Japón) en 1962 y cuyo trabajo pionero con las células madre pluripotentes inducidas (iPS) está provocando un auténtico cambio de paradigma en Biología. Yamanaka es actualmente Director del center for iPS Cell Research and Application de la Universidad de Kioto (Japón), Catedrático del Institute for Integrated Cell Material Sciences de la misma universidad e Investigador sénior en el Gladstone Institute of Cardiovascular Disease de la Unviersidad de California en San Francisco. Su agenda de trabajo incluye entre 12 y 16 horas de tra-



# LA ADIPONECTINA Y SU PARTICIPACION EN PROCESOS FISIOPATOLOGICOS

José Antonio Velázquez Domínguez y Rosa Huerta González

Sección de Posgrado de la Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, Instituto Politécnico Nacional, México D.F.

[jaquam14yahoo.com.mx](mailto:jaquam14yahoo.com.mx); [atroz\\_1205@hotmail.com](mailto:atroz_1205@hotmail.com)

El tejido adiposo secreta varias moléculas bioactivas llamadas adipocinas, que participan en la homeostasis de varios procesos fisiológicos, como la ingesta de alimentos, la regulación del equilibrio energético, la acción de la insulina y el metabolismo de la glucosa. Algunas de las adipocinas son: grelina, resistina, leptina y adiponectina. En este escrito nos centraremos en la acción de la adiponectina.

La adiponectina se purificó por primera vez del plasma como una proteína ligada al colágeno. Se trata de una proteína de 30 kDa (244 aa) que ha recibido diversos nombres, como ADIPO, Acrp30, apM1, adipoQ, y GbP28. En la circulación sanguínea aparece de tres maneras: como trímero, como complejo proteico de gran peso molecular (HMW), ó como hexámero (gAd). Su concentración plasmática presenta una correlación inversa con la masa corporal, con la resistencia a la insulina y con los estados inflamatorios. También se ha visto que modula numerosos procesos metabólicos, como la glicemia y el catabolismo de los ácidos grasos. Así, incrementa la sensibilidad de insulina y produce un aumento en la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos, lo que da como resultado la reducción de la cantidad de ácidos grasos circulantes y de triglicéridos intracelulares contenidos en el hígado y en los músculos [1].

El gen que codifica la adiponectina se encuentra ubicado en el cromosoma 3q27, en donde se ha identificado el locus susceptible para la diabetes mellitus tipo 2. En modelos experimentales de obesos y diabéticos se ha demostrado que se reduce la expresión de su ARNm y la concentración plasmática de la proteína, aunque todavía se desconoce el mecanismo subyacente.

Tanto la adiponectina en forma de hexámero como la de gran peso molecular estimulan la fosforilación y la activación del AMP en el musculo esquelético, mientras que en el hígado la fosforilación solo la lleva acabo la gAd. Induce además la acetil coenzima-A carboxilasa, la captación de la glucosa, la producción del lactato en los miocitos, y reduce en la producción de las moléculas que participan en la gluconeogénesis. Estos efectos parecen ser los responsables de la disminución rápida de la glucemia in vivo.

Se han caracterizado dos isoformas de receptor para esta adipocina, AdipoR1, y AdipoR2, cada uno con siete dominios transmembranales y que guardan homología con los receptores acoplados a proteína G. En las ratas, el receptor AdipoR1 se localiza en el cromosoma 13q13 y se expresa en musculo esquelético, y el receptor AdipoR2 se localiza en el cromosoma 4q42, se expresa en el hígado y funciona como un receptor de alta afinidad para la isoforma gAd, que promueve la actividad de la adenosina monofosfato proteína cinasa (AMPK) en los hepatocitos. Se considera que ambos receptores intervienen en los efectos antiinflamatorios, antiaterogénicos y antidiabéticos y recientemente se ha mostrado que se expresan

en el corazón y en la aorta de rata, donde todavía se desconoce su función [2].

Como antiesclerótico, la adiponectina produce efectos directos debido a que los individuos que padecen una isquemia cerebral tienen mayores probabilidades de padecer un infarto al miocardio o una enfermedad vascular cerebral. Estos efectos los ejerce mediante la inhibición directa de la producción de moléculas como la molécula 1 de adhesión intracelular, la molécula 1 de adhesión celular vascular y la selectina  $\epsilon$ .

Como antiinflamatorio, la adiponectina regula la expresión de las citocinas proinflamatorias, como el factor  $\alpha$  de necrosis tumora (TNF $\alpha$ ) y el interferon  $\gamma$  y citocinas antiinflamatorias como las IL-10 e IL-1Ra. Dicha regulación la lleva a cabo activando el receptor y al mismo tiempo la proliferación de los peroxisomas (PPAR $\gamma$ ) y el NF- $\kappa$ B. También ejerce varias inhibiciones: la activación del NF- $\kappa$ B, que pudiera ser un importante mecanismo molecular de la adhesión de los monocitos a las células endoteliales, así como la producción de los receptores de los macrófagos de clase A-1 provocando la disminución de lipoproteínas de baja densidad oxidadas, lo que a su vez inhibe la formación de células espumosas.

Por su parte, la interleucina 6 (IL-6) y el TNF- $\alpha$  son inhibidores potentes de la expresión y la síntesis de la adiponectina, lo que sugiere que la inducción de la resistencia a insulina por la IL6 y el TNF- $\alpha$  puede ejercer una inhibición autocrina-paracrina de la liberación de adiponectina. Estudios recientes en modelos de ratones obesos y diabéticos revelan que la administración de la adiponectina recombinante, en su forma de hexamero, ejerce efectos hipoglucémicos y disminuye la resistencia a insulina. Varios autores han demostrado que ambos receptores de adiponectina se expresan en los cardiomiocitos ventriculares mediante la activación del PPAR $\gamma$ .

En el endotelio vascular, la adiponectina disminuye la respuesta inflamatoria. Se han encontrado que la concentración plasmática de adiponectina es menor en los individuos con enfermedad coronaria. Los individuos con bajos niveles de adiponectina plasmática presentan menos vasodilatación dependiente del endotelio, lo que podría ser uno de los mecanismos implicados en la hipertensión arterial asociada a la obesidad. Actualmente se considera que adiponectina ejerce un efecto cardioprotector en los individuos obesos y diabéticos debido a que en modelos experimentales con lesión vascular suprime la unión de los monocitos a las células endoteliales en las primeras etapas de la aterosclerosis. En este sentido la concentración plasmática de adiponectina puede ser una diana terapéutica en la deficiencia cardíaca. Varios estudios genéticos han indicado que en modelos de animales obesos que presentan hipertrofia ventricular izquierda los niveles plasmáticos

41

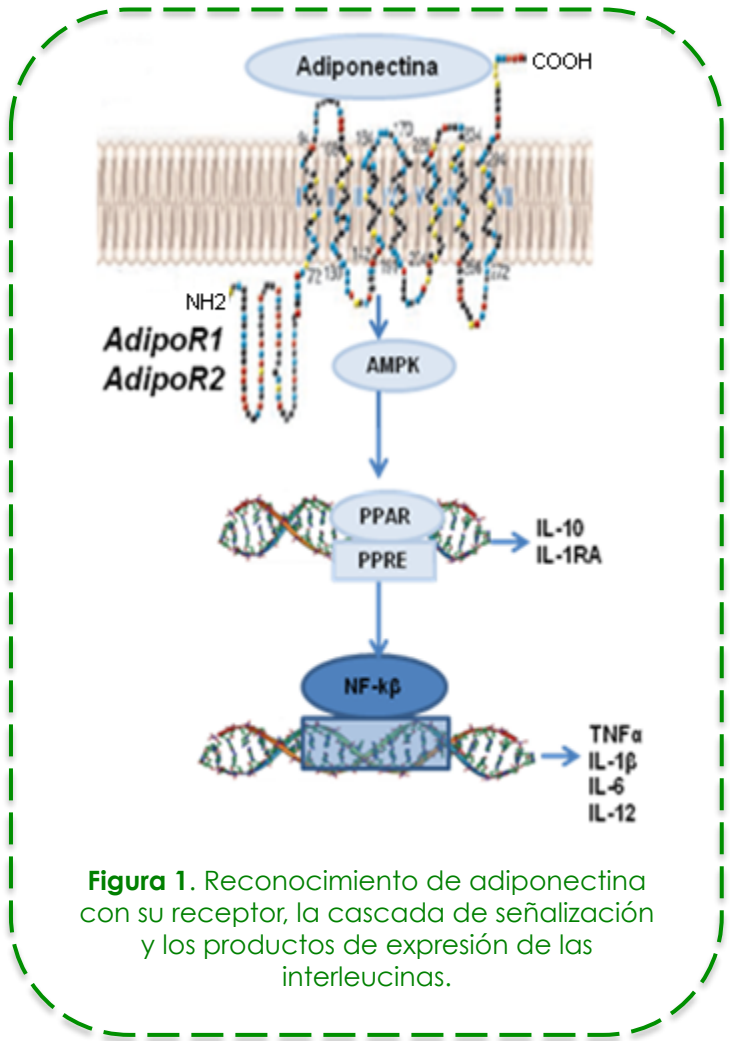
de adiponectina son bajos, por lo que se ha propuesto como un biomarcador para la intervención temprana y la prevención de la deficiencia cardíaca. En un estudio reciente de autopsias se encontró que el ARNm se expresa y se sintetiza en los cardiomiocitos, en concordancia con otros trabajos en donde se detectó que los niveles bajos plasmáticos de adiponectina están relacionados con el riesgo de mortalidad después del primer golpe isquémico.

Los efectos indirectos de adiponectina pueden contribuir al desarrollo de la deficiencia cardíaca y a la progresión de la hipertrofia ventricular izquierda debido a que la molécula interviene en procesos cardiovasculares a través de una combinación de células endoteliales, macrófagos y células de músculo liso vascular [3].

La incidencia de la muerte cardiovascular es mayor en los individuos con poca cantidad de adiponectina en circulación. La deficiencia de adiponectina está asociada a la obesidad y puede acelerar los mecanismos de aterogénesis. Algunos trabajos en ratones con el gen de adiponectina inactivado demostraron que la aterosclerosis aparece con más facilidad, por lo que se piensa que la adiponectina es un factor de protección del sistema cardiovascular. Así mismo se sugiere que los individuos con una elevada concentración de adiponectina son menos propensos a padecer diabetes mellitus de tipo 2 que los que tienen concentraciones bajas, razón por la cual se considera que la adiponectina es un importante marcador tanto de resistencia a la insulina como de riesgo de enfermedad cardiovascular. Por consiguiente, también se cree que actúa como regulador local de la inflamación en el adipocito a través de la regulación del factor NF- $\kappa$ B y el PPAR $\gamma$ . Por su parte, los lipopolisacáridos activan adicionalmente el NF- $\kappa$ B y la regulación de la expresión de la IL-6. Se ha observado que los antagonistas de la adiponectina aumentan la expresión del RNAm del TNF $\alpha$  y del PPAR $\gamma$ .

Los estudios comparativos entre indios pima (una población con un elevado índice de obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus de tipo 2) e individuos caucásicos confirmaron que la obesidad y la diabetes mellitus de tipo 2 están asociadas a la baja cantidad plasmática de la adiponectina, y que esta disminución resulta evidente en los diferentes grupos étnicos. Sus resultados sugieren que la hipoadiponectinemia en los pacientes con obesidad y diabetes mellitus de tipo 2 puede atribuirse a la resistencia a la insulina o a la hiperinsulinemia. Con esto se demuestra que la concentración de la adiponectina está inversamente relacionada con la cantidad de grasa corporal [4].

Recientemente se ha indicado que la señalización de la adiponectina como hexámero interviene en la regulación de la proliferación inducida por la angiotensina II en los fibroblastos cardíacos, y probablemente sean estos los mecanismos que participan en la hipertrofia del miocardio y los cambios estructurales del corazón.



**Figura 1.** Reconocimiento de adiponectina con su receptor, la cascada de señalización y los productos de expresión de las interleucinas.

#### Bibliografía citada:

1. Domínguez Reyes CA (2007). Adiponectina: El tejido adiposo más allá de la reserva inerte de energía, Revista de Endocrinología y Nutrición 15:149-155.
2. Fang X, R Palanivel, X Zhou, Y Liu, Y Wang, Sweeney G (2005). Hyperglycemia and hyperinsulinemia induced alteration of adiponectin receptor expression and adiponectin effects in L6 myoblasts; J Mol Endocrinol 35:465-476.
3. Fortuño MA, López N, González A, Díez J (2003). Involvement of cardiomyocyte survival-apoptosis balance in hypertensive cardiac remodeling. Expert Rev Cardiovasc Ther 1:293-307.
4. Sánchez Muñoz F, García Macedo R, Alarcón Aguilar J, Cruz M, (2005). Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. Gac Méd Méx 141:505-512.