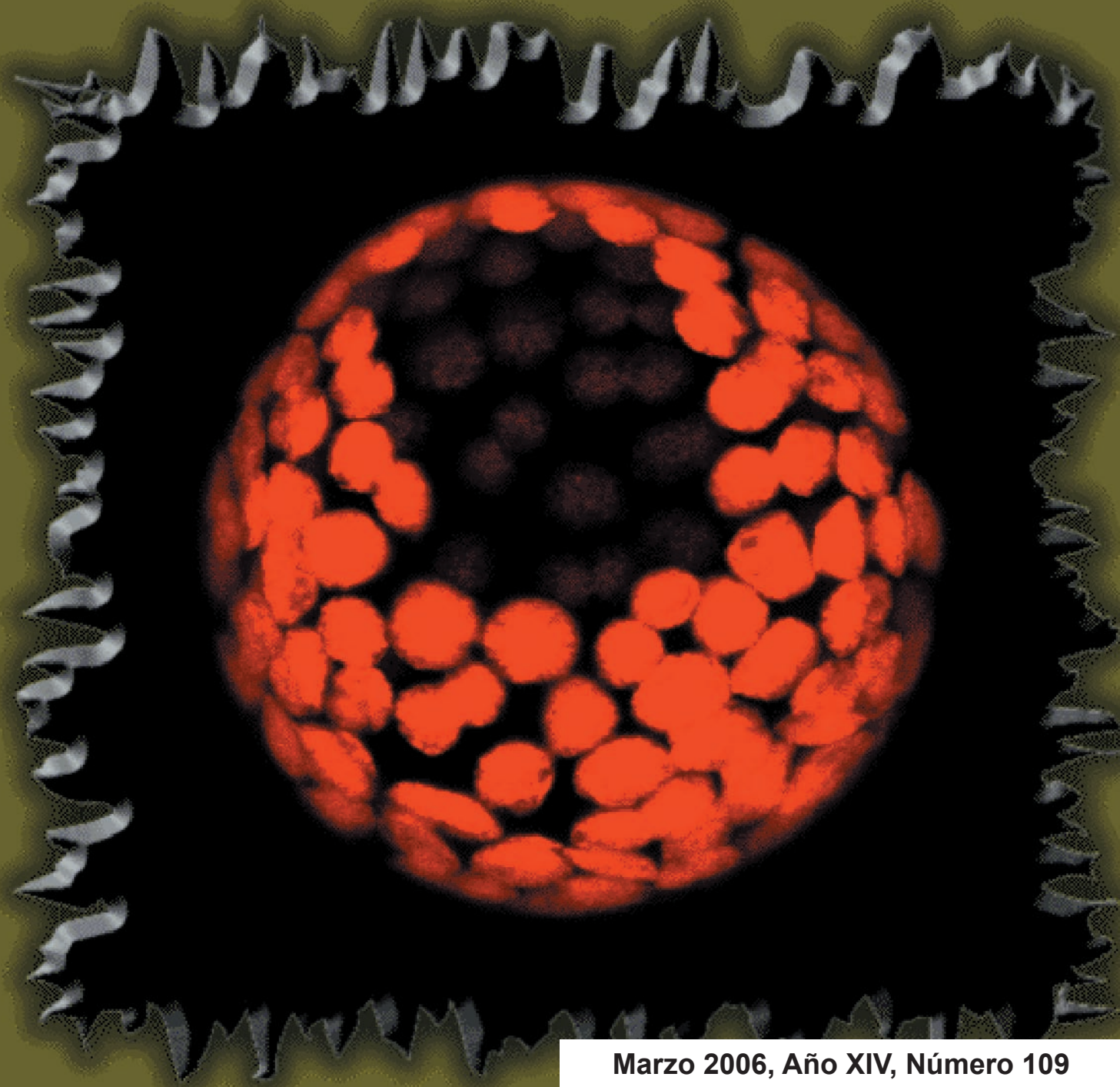


Encuentros en la Biología



Marzo 2006, Año XIV, Número 109

Director:
Salvador Guirado

Editor jefe:
M. Gonzalo Claros

Comité editorial:
Ramón Muñoz-Chápuli,
Antonio de Vicente,
José Carlos Dávila,
Francisco Cánovas,
Francisca Sánchez

Diseño de la portada:
M. Gonzalo Claros

Correspondencia a:
Encuentros en la Biología,
M. Gonzalo Claros (Editor jefe),
Depto. Biología Molecular y Biquímica,
Facultad de Ciencias,
29071 Málaga
Tfno.: 952 13 7284
email: claros@uma.es

Dirección de internet:
<http://www.encuentros.uma.es/>

Editado con la financiación del
Vicerrectorado de Investigación y
Doctorado de la Universidad de Málaga.

D.L.:MA-1.133/94

ÍNDICE

3 Células madre cardíacas y cardioblastos: ¡Mira en tu corazón!

Ramón Muñoz Chápuli

5 I don't speak spanglish - and proudly so

Aníbal J. Morillo

7 Evolución histórica de la Biología (VIII): hacia la ingeniería de la vida

M. Gonzalo Claros

Portada: *Protoplasto vegetal observado con óptica confocal gracias a la autofluorescencia de los cloroplastos.* Foto: Carolina Valle Piqueras, Dep. Biología Molecular y Bioquímica, UMA.

Instrucciones para los autores

La revista Encuentros en la Biología es una publicación mensual durante el curso académico español 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. Las tablas, figuras, dibujos y demás elementos gráficos serán en blanco y negro puros, y deberán ir colocados en su posición, dentro del archivo. Las figuras, las fórmulas y las tablas deberán enviarse en formato GIF o JPG, a una resolución mínima de 150 dpi, máxima de 300 dpi y al menos 8 bits de profundidad.
6. Cuando sean necesarias, las referencias bibliográficas se citarán entre paréntesis dentro del propio texto indicando el apellido del primer autor (se escribirá «y cols» en caso de ser más), el año, la revista o libro donde aparece, el volumen y las páginas.
7. Envío de contribuciones: el original se enviará por correo electrónico al editor jefe (claros@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 (Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga, 29071 Málaga, España) acompañados de un CD. No se devolverá ningún original a los autores.
8. Los trabajos los leerán al menos un editor y/o un revisor externo para asesorar sobre la conveniencia de publicar el trabajo; también se podrán sugerir al autor las mejoras formales o de contenido que harían el artículo más aprovechable. En menos de 30 días se enviará la notificación al autor por correo electrónico.

CÉLULAS MADRE CARDIACAS Y CARDIOBLASTOS: ¡MIRA EN TU CORAZÓN!

Ramón Muñoz Chápuli

Catedrático del Departamento de Biología Animal, Universidad de Málaga

Pasados los años sorprende releer lo escrito, sobre todo cuando lo que se escribió pretendía tratar sobre “lo último” en ciencia. A veces incluso incomoda, cuando se comprueba que lo que se escribía con la pretensión de actualidad ya nacía obsoleto. Nace esta reflexión de la relectura del artículo «Cardiomioplastia celular: células madre para la reparación del corazón», aparecido en el número 86 de *Encuentros en la Biología* (marzo de 2003). En aquel artículo señalábamos las grandes expectativas despertadas por el tratamiento del infarto de miocardio con células obtenidas de la médula ósea del propio paciente. Desde entonces (¡y sólo han pasado tres años!) han sido muchos los descubrimientos y muy abundantes las sorpresas en torno a este tema. Estas novedades obligan, al menos, a volver a tratar el tema desde las páginas de *Encuentros en la Biología*.

Empecemos por situar la cuestión. El corazón es ese órgano en el que simbólicamente residen sentimientos y voluntades, y el que físicamente nos mantiene vivos. Durante mucho tiempo se consideró que el corazón era un órgano terminalmente diferenciado y, por tanto, no susceptible de regeneración. Las estimaciones de la tasa de proliferación de los miocardiocitos eran diversas, pero los estudios más cuidadosos la situaban en el 0,0005%. No puede sorprender, por tanto, que en los casos de una muerte masiva de miocardiocitos a causa de un infarto no fatal se produzca un tejido cicatricial rico en tejido conectivo, pero sin capacidad contráctil. El rendimiento del corazón queda pues inevitablemente disminuido tanto en este caso como en otros que implican un deterioro de la pared cardiaca.

¿Cómo sería posible recuperar funcionalmente esa parte dañada del corazón? En principio podemos distinguir dos grandes alternativas de terapia celular que implican, respectivamente, el implante en el corazón de distintos tipos de células extracardiacas o el recurso a las propias células del corazón. La primera alternativa, la que hasta ahora se ha ensayado en humanos, es la que tratábamos en su momento en nuestro anterior artículo sobre la cardiomioplastia, por lo que no nos extenderemos ahora sobre ella, salvo para señalar las novedades que desde entonces se han producido. Esta posibilidad trata de explotar la capacidad que tienen determinados tipos celulares de diferenciarse en miocardiocitos para repoblar con ellos la zona infartada. La posibilidad de obtener algunos de estos tipos celulares del propio paciente y expandirlos en cultivo evita los problemas de rechazo inmunitario. Los tipos celulares que pueden utilizarse con este fin son:

- Células madre embrionarias: son fácilmente expandibles en cultivo y se diferencian en miocardiocitos con facilidad. Sin embargo, aparte de las cuestiones éticas, su utilización se ve dificultada por el hecho de ser alogénicas (provocan rechazo) e incluso oncógenas si no se controla cuidadosamente su estado de diferenciación antes de la implantación en el paciente.

- Células satélite del músculo esquelético (mioblastos): constituyen una población minoritaria del músculo estriado (alrededor del 3%) pero tienen la propiedad de regenerar dicho músculo. Fueron los primeros tipos celulares implantados en el corazón, donde forman miotubos contráctiles. Estos miotubos ocasionalmente se fusionan con los miocardiocitos, pero en general permanecen eléctricamente aislados del miocardio. Los ensayos clínicos realizados muestran que los mioblastos implantados forman grupos de miotubos alineados con los miocardiocitos incluso 18 meses después de su implantación [Menasche et al., *J Am Coll Cardiol* **41**:1078-83 (2003)]. En general, el procedimiento implica una mejoría en la función cardiaca, sea por la propia capacidad contráctil de los implantes o por efectos indirectos de los mismos. No obstante, habrá que esperar al final de los ensayos clínicos para elaborar conclusiones definitivas.

- Células de la médula ósea: en esta población podemos distinguir las células madre hematopoyéticas (HSC), las mesenquimáticas (MSC) y los progenitores endoteliales (EPC). Estas células se han utilizado frecuentemente en la terapia celular de la isquemia miocárdica, y han dado lugar a una importante polémica científica, en particular sobre su capacidad de diferenciarse o no en miocardiocitos funcionales. En efecto, han sido varios los estudios que ponen en tela de juicio dicha capacidad de diferenciación, aunque casi todos coinciden en que esta terapia es beneficiosa para el estado del paciente y mejora el funcionamiento cardiaco. Algunos estudios señalan que los presuntos casos de diferenciación observados serían una consecuencia de la fusión de las células de la médula ósea con miocardiocitos [Nygren et al., *Nat Med* **10**(5):494-501 (2004)], y que la mayor parte de las células implantadas en el corazón dan lugar a células hematopoyéticas (CD45⁺) pero no a células cardiacas [Balsam et al., *Nature* **428**:668-73 (2004)]. Otros indican que la permanencia de las células de la médula ósea en el corazón es muy breve (alrededor de 4 semanas), aunque insisten en la mejoría del funcionamiento cardiaco, probablemente por una mejor vascularización [Limbourg et al., *Eur J Heart Fail* **7**:722-9 (2005)] o por efectos

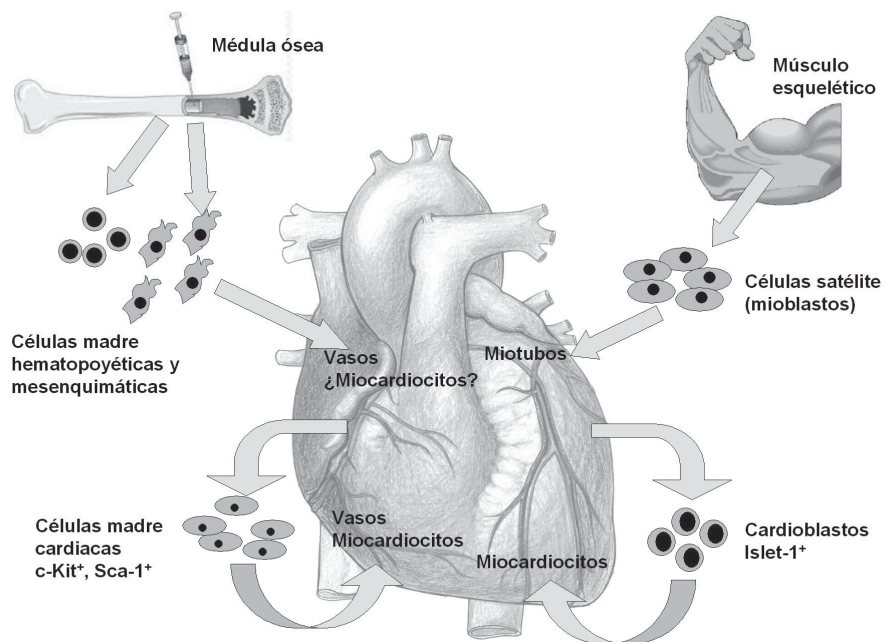
paracrinos [Kinnard et al., *Circulation* **109**:1543-49 (2004); Gneccchi et al., *Nat Med* **11**:367-68 (2005)]. En sorprendente contraste con estos estudios, otros muestran indicios de lo contrario, es decir, que las células de la médula ósea sí se diferencian en miocardiocitos funcionales cuando son implantados en el corazón, que permanecen a largo plazo y que su diferenciación no se debe a la fusión [Kajstura et al., *Circ Res* **96**:127-37 (2005); Eisenberg et al., *Stem Cells* en prensa, (2006)]. En ciertos casos se ha señalado que no son las HSC sino las MSC las que tienen la capacidad de diferenciación miocardiocítica [Kawada et al., *Blood*, **104**:3581-7 (2004)].

¿A qué se debe esta disparidad de resultados? Probablemente a los modelos experimentales usados (humanos o no humanos), a los criterios de selección, purificación y expansión de las células de la médula ósea y a la técnica utilizada para implantar las células en el corazón (infusión vascular, inyección directa). No obstante, lo que parece quedar claro después de numerosos ensayos clínicos es que la función cardíaca mejora después del implante de células de la médula ósea, bien sea por diferenciación hacia miocardiocitos, por diferenciación hacia células vasculares (con el consecuente mejor riego de la región afectada) o incluso por un efecto paracrino que mejora la supervivencia del tejido cardíaco.

Células madre cardíacas y cardioblastos

La gran novedad que se ha producido en estos últimos años ha sido el descubrimiento de células residentes en el propio corazón con capacidad para generar miocardio. En concreto, se han descubierto dos poblaciones celulares diferentes en el corazón que, a pesar de su baja frecuencia, podrían desempeñar un papel importante en la homeostasis cardíaca, es decir, en la reposición de los miocardiocitos perdidos por apoptosis o necrosis. Este era un tema realmente misterioso, ya que no se conseguía «cuadrar el balance» de las pérdidas de miocardiocitos por causas naturales. Como hemos señalado antes, todo apunta a que sólo uno de cada 200.000 miocardiocitos humanos se encuentra en el ciclo celular [Rubart y Field, *Annu Rev Physiol* **68**:29-49 (2006)]. Esta cantidad se estima como insuficiente para mantener la masa del corazón más allá de unos pocos años, por lo que se sospechaba que debía existir algún tipo de mecanismo celular de reposición. Las dos poblaciones recientemente descubiertas son:

- Células madre cardíacas. Estas células expresan marcadores típicos de células madre (son c-Kit⁺ Sca-1⁺) y poseen las tres características básicas de dichas células, esto es, auto-renovación, clonogenicidad y



Posibilidades de terapia celular en la insuficiencia cardíaca

multipotencialidad. Inyectadas en el corazón en modelos animales son capaces de diferenciarse en miocardiocitos y en vasos sanguíneos [Beltrami et al., *Cell* **114**:763-76 (2003); Linke et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**:8966-71(2005)]. Estas células ya se han aislado de corazones humanos y se han cultivado *in vitro*, condiciones en las que forman «cardiosferas» pulsátiles [Messina et al., *Circ Res* **95**:911-21 (2004)].

- Cardioblastos o progenitores cardíacos. Son células muy poco abundantes en el corazón (500-600 en el corazón de la rata recién nacida). No expresan marcadores de células madre y sí el producto del gen homeobox *Islet-1*, que se expresa durante el desarrollo del sistema nervioso y que marca los progenitores cardíacos tempranos durante el desarrollo embrionario. Podemos considerar a las células Islet-1⁺ como auténticos progenitores cardíacos que permanecen en el corazón. Pueden ser aislados, cultivados sobre células nutricias, expandidos y reinyectados en el corazón, donde se diferencian en miocardiocitos [Laugwitz et al., *Nature* **433**:647-653 (2005)].

Como ya hemos dicho, es probable que una de estas poblaciones, o quizá ambas, contribuyan a la homeostasis celular del corazón humano. El problema es que estos mecanismos de regeneración son demasiado lentos para responder en un caso catastrófico de infarto en el que mueren millones de miocardiocitos en pocas horas. No obstante, el conocimiento de la existencia de células madre cardíacas y cardioblastos sí permite concebir la posibilidad de obtenerlos mediante biopsia, expandirlos *in vitro* y reimplantarlos al paciente.

La terapia con células madre cardíacas o cardioblastos plantea una posibilidad complementaria o incluso alternativa en un futuro a la terapia con células de la médula ósea, y no es difícil prever que si volvemos a tratar este tema en *Encuentros en la Biología* dentro de

tres o cuatro años es probable que habremos ya de los primeros ensayos clínicos. Pero, cuidado, no es esta la única posibilidad que existe. Se pueden concebir al menos dos estrategias más para la regeneración cardíaca desde el punto de vista experimental, al tomar en consideración las propias células del corazón:

- El estímulo de la proliferación miocárdica. Ya hemos dicho antes que la tasa de proliferación natural de los miocardiocitos es muy reducida, pero también es cierto que en procesos patológicos esta proporción se incrementa, al menos en modelos experimentales. Las preguntas que surgen son ¿cuál es el mecanismo molecular que promueve la proliferación de los miocardiocitos? Y, sobre todo, ¿podemos utilizar ese mecanismo para promover y prolongar en el tiempo esta proliferación? Una antigua idea que sigue investigándose en la actualidad, es utilizar el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) para estimular el crecimiento de los miocardiocitos. De hecho, los bajos niveles circulantes en sangre de IGF-1 podrían ser factor de riesgo cardiovascular [véase la revisión de Kaplan et al., *Cardiol Rev* 13:35-9 (2005)].

- La reprogramación de fibroblastos. Aunque intuitivamente concebimos el corazón básicamente como un músculo, lo cierto es que los miocardiocitos

están numéricamente en minoría. En una sección histológica del corazón adulto los miocardiocitos sólo constituyen alrededor de una quinta parte de las células presentes. Los fibroblastos, las células productoras del tejido conectivo, son mucho más abundantes y por supuesto mucho más capaces de proliferar. De hecho, los fibroblastos constituyen el tejido cicatricial después de un infarto. La cuestión, de momento sólo en el ámbito de la especulación científica, es ¿podríamos «reprogramar» los fibroblastos cardíacos para su transdiferenciación en miocardiocitos? No es una cuestión fácil, pero sí que es cierto que los fibroblastos tienen capacidad de transdiferenciación a miofibroblastos, células que poseen características y expresan marcadores de músculo liso. Hay que considerar además que fibroblastos cardíacos y miocardiocitos son derivados mesodérmicos que proceden de un linaje embrionario común. Esto ilustra la importancia de conocer bien los mecanismos embrionarios de diferenciación celular para poder aplicar estos conocimientos a cuestiones concretas de interés clínico. Y constituye un buen ejemplo, otro más, de la convergencia entre la Biología del Desarrollo y la Medicina.

I DON'T SPEAK SPANGLISH - AND PROUDLY SO

Aníbal J. Morillo, M.D.

Médico Radiólogo Institucional, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

En la ciencia, el idioma inglés ha tomado la posición preponderante que alguna vez tuvo el latín. Creemos más en las cosas escritas en inglés, y las publicaciones científicas (que muchos llaman «literatura» a secas, descalificando de un zarpazo toda una gama del género literario), en su gran mayoría, están escritas en ese idioma. Los motores de búsqueda de artículos científicos tienen una opción muy comúnmente usada, que limita dichas búsquedas para encontrar sólo aquellos cuyos resúmenes o textos completos están escritos en inglés. La literatura científica escrita en francés, alemán y español no es citada con tanta frecuencia en nuestro medio, mucho menos los artículos en otras lenguas.

Quizá por la cercanía geográfica con la cultura norteamericana, hemos adoptado terminología y hasta estilos semánticos que nada tienen que ver con el español. Esta no es una costumbre exclusiva de la medicina, y puede ser producto del subdesarrollo, más que de la pedantería. De hecho, uno de los más renombrados movimientos literarios en nuestro idioma, es conocido como «el boom latinoamericano», como si al bautizarlo en inglés su reconocimiento internacional fuera mayor.

En una columna previa mencioné el uso de varias siglas latinas o latinizadas, calcadas del inglés, para prescribir medicamentos al mejor estilo de los hospitales foráneos. La invasión anglosajona no para allí: del inglés

adoptamos palabras mal traducidas, o simplemente usamos las palabras extranjeras sin preocuparnos por su equivalente en nuestro idioma. Mi interés por estos temas me llevó a ingresar a un foro internacional de traductores profesionales en medicina, donde he aprendido mucho acerca de los vericuetos del idioma y de las dificultades en la traducción y adaptación de términos foráneos a nuestra lengua, y, específicamente, a nuestra jerga. Yo llamo «disco fijo» a la alteración en la movilidad del disco de la articulación mandibular, y no cedo a la tentación de llamarlo «stuck disk», como fue descrito hace algunos años, ni utilizo su traducción literal de «disco atascado».

Siempre preferiré endoprótesis o implante sobre «stent». Como también me gusta la historia, no pretendo desconocer la importancia del invento del odontólogo inglés Charles Stent; pero claramente, nada tiene que ver la receta de una masa para hacer moldes dentales con los tubos expandibles, mallas y otros implantes con que se pretende corregir la función de diversas estructuras tubulares enfermas. En griego, la palabra prótesis significa «adición»; en el lenguaje médico, el término se ha asociado tanto a la sustitución anatómica como funcional de una estructura. Parecería entonces restrictivo sugerir que «prótesis» sólo puede aplicarse cuando se reemplaza algo, como en el caso de las prótesis

ortopédicas. Los elementos artificiales que se usan para restaurar la función de una estructura tubular pueden ser implantados por diferentes métodos, por lo cual parece correcto llamarlos implantes, quizá en ese caso con un término complementario, como «vascular», «biliar» o «recubierto», «medicado», etc., para evitar cualquier posible confusión con los implantes de tipo estético. Y si se tratara de castellanizar el nombre, entonces debería proponerse «estent», o «estén», en cuyo caso yo alzaría mi voz hasta niveles estentóreos a favor del uso de «prótesis» mencionado en el *Diccionario de Burradas*, recopilado por Xosé Castro: «La **próstata** dental es carísima» (<<http://xcastro.com/portera.html>>). ¿Y el plural de «estén»? He oído «estenés» y «stents», cuando me parece más fácil decir que a un paciente dado se le pusieron dos o más implantes endovasculares.

De la ortopedia nos vienen términos que nos negamos a usar en español, como «brace». ¿Será que algunas lesiones de ligamentos no sanan igual cuando las inmovilizamos en una abrazadera? Un desplazamiento, que en algunos contextos se refiere a una distancia dada, se llama mejor «offset». A los platillos de los cuerpos vertebrales queremos cambiarle el nombre por una traducción literal del inglés «end plates», por lo cual preferimos decirles «placas terminales». Siendo así, resulta interesante la propuesta de Fernando Navarro, del Grupo de Medicina y Traducción MedTrad, quien alguna vez sugirió que, para «equilibrar la balanza de la influencia interlingüística», utilicemos algo así como «vertebral saucers» cuando la traducción sea del español al inglés.

Ni hablar de algunos aspectos administrativos que pueden afectar nuestra práctica diaria. Si quisiéramos iniciar una estrategia de difusión de los servicios que ofrecemos, hacemos «marketing» en vez de mercadeo. Una estrategia común en «márquetin», (mi propuesta en espanglish para mercadeo) es revisar a fondo lo que hace la competencia, y compararlo con las políticas de la empresa propia. Esta técnica, que es simplemente una comparación, se llama mejor «benchmarking», aunque la traducción no deja de ser compleja: «referenciación competitiva», quizá para darle mayor importancia de la que merece a un procedimiento tan sencillo como compararse con los demás. Si quisiéramos demostrar un alto nivel gerencial, no debemos pensar en subcontratar un servicio de auditoría externa para evaluar nuestra gestión, pues hoy en día no se subcontrata, se hace «outsourcing». Pero, si no tenemos presupuesto suficiente, podemos asignarle las funciones de auditoría a alguien que ya pertenece a nuestra nómina. Para algunas mentes pequeñas, suena más elegante llamar a esto «insourcing», aunque coloquialmente lo que estemos haciendo realmente sea «clavar» a alguien con un trabajo adicional.

Fosa es una traducción perfectamente adecuada para «pit». He leído informes radiológicos en los que, en vez de almohadilla grasa, reza «fat pad». «Spin Echo» es el nombre, en inglés, de la secuencia de resonancia magnética que en español se llama eco de espín. No

existen «appendages» en español, ni usamos doble p en nuestro idioma; sólo se me ocurre una manera de describir el desconocimiento de la existencia de un término correcto en español, como apendicitis epiploica, para hacer referencia a la «appendagitis» que afecta a los angloparlantes: «pendejaditis».

El uso descuidado del idioma en los informes médicos ha llegado al extremo de enviar reportes automatizados escritos completamente en inglés, o, lo que puede ser peor, con algunos comentarios en espanglish.

La traducción no es sólo una ciencia, sino un arte. Del inglés «severe» traducimos erróneamente «severo», olvidando que quien es severo es estricto y no necesariamente está grave. Los dolores de cabeza no son severos sino pronunciados, importantes, marcados o graves. Si el traductor de Óscar Wilde hubiera sido más acucioso, habría tenido en cuenta que el autor quería jugar con las palabras al titular una de sus obras haciendo referencia a un hombre cuya personalidad y nombre resultaron homófonos, como es el caso del «earnest» Ernest. Traducir directamente Ernest a Ernesto sería apropiado en otros contextos, pero un título como «La importancia de llamarse Ernesto», carece de sentido cuando sabemos que «earnest» se refiere a la severidad y exigencia del personaje por el cumplimiento de las normas. Así, como lo ha dicho Emilio Bernal Labrada, una traducción más apropiada habría llamado Severo, y no Ernesto, al personaje central de dicha novela, cuyo título alternativo podría haberse mejorado, a «La importancia de ser Severo», pues mantendría el sentido y el juego verbal que Wilde quería imprimirle a su personaje y a su obra.

A veces, con la intención de imprimirle el aire de levedad que se merece una nota como ésta, se prefiere el vocablo en inglés, *light*, para describir lo ligero. Sin embargo, maltratar el idioma, cualquier idioma, siempre será un desatino. Como es un desatino ignorar el orden correcto de las letras ght en ese vocablo: ¡cuántos no han caído en el error de escribir *litgh* en vez de *light* !

Si de verdad no han encontrado una palabra en español con una acepción que les describa satisfactoriamente lo vano, superfluo, veleidoso, vacío, hueco o insustancial, sugiero la forma LITE, aceptada por el uso y con menos probabilidades de ser víctima de una ligereza ortográfica de esas proporciones.

En el lenguaje diario, el espanglish ya se ha implantado en forma definitiva y hasta disparatada. Hemos conjugado nuevos verbos cibernetizados, como «chatear», «forguardiar» y «deletear». Algunos equipos se «resetean» en vez de apagarlos y volverlos a encender; en nuestra especialidad, ya se ha difundido el verbo «taquear» que supera las fronteras lingüísticas y cambia de categoría, pues ya no pertenece al espanglish sino a una nueva lengua, pues significa hacer un «TAC» o tomografía computarizada a un paciente dado (¿Y el paciente de la cama 4?, -pregunta el profesor, -Lo estamos taqueando, -responde el «fellow»). Los alcances de la lengua pueden ser inverosímiles: habría que saber

diferenciar entre tacar, taquiar y taquear, y tendríamos que idearnos una manera de explicarle a un mexicano que «tacar burro» no es la manera colombiana de comer tortillas o a un radiólogo italiano que no estamos hablando de una técnica de tomografía axial computarizada de alta resolución pasada por mantequilla...

Para terminar, aclaro que no tengo nada en contra del inglés, ni contra otros idiomas. De hecho, hay algunas expresiones en inglés que me encantan y que uso cuando hablo o escribo en ese idioma, en cuyo caso, evito las palabras no inglesas, recurro a mis diccionarios en inglés y trato el idioma inglés con el mismo respeto que me merece el español. No me opongo a la modernización

del idioma español, ni a la castellanización de algunos términos. Aún así, me niego a llamar al género musical que más me divierte con el término alguna vez sugerido por la Real Academia Española: siempre he disfrutado y disfrutaré del *Jazz*. Creo que el día que acepte escribirlo con *ye* y una *ese*, no me quedará más remedio que sedarme con un vaso de *güisqui*, aunque a dicho licor, escrito de esa manera, probablemente le encuentre un gusto tan amargo como insoportable...

C'est la vie.

Artículo reproducido con autorización de la Asociación Colombiana de Radiología, Revista Institucional Imágenes 2005; 11(6): 7-8.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA BIOLOGÍA (VIII): HACIA LA INGENIERÍA DE LA VIDA

M. Gonzalo Claros

Profesor del Dpto. de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga.

Con la introducción del método científico en la Biología, se ha ido acercando a diseños de ingeniería: se pueden modificar genes y moléculas casi a voluntad. Pero antes, había que descubrir cómo funcionan los genes.

En 1956, los franceses François Jacob (1920-*) y Jacques Lucien Monod (1910-1976) demuestran la existencia de genes estructurales y reguladores, que se organizan en **operones**. Poco después, en 1959, Jacob acuña el término **episoma** para explicar una transferencia específica de algunos marcadores genéticos entre bacterias. Este término, hoy en día, se considera sinónimo del **plásmido** de Lederberg y se usan indistintamente. Aunque los episomas son la base de los vectores de clonación, lo más destacable del trabajo de Jacob y Monod es que en 1960 dedujeron el modo de funcionamiento del operón de la lactosa de *E. coli* a base de mutaciones y fenotipos. También les debemos la terminología relacionada con los operones y su regulación. En sus estudios postularon la necesidad de una molécula intermediaria (el mRNA) entre el DNA y las proteínas —Meselson y Brenner demostraron en 1961 la existencia de esta molécula—. Por todo, Jacob y Monod obtuvieron el Nobel en 1965. Poco después, en 1968, Monod escribe el libro *El azar y la necesidad*, que revolucionó la filosofía de la vida: Monod argumentaba que la vida surge del azar y progresa como consecuencia necesaria de las presiones ejercidas por la selección natural. Apoyando los trabajos de Monod y Jacob, en 1967 en la Universidad de Harvard, Walter Gilbert (1932-*) aísla el represor λ cl y Mark Ptashne aísla el represor del fago λ : se confirma molecularmente el modelo del operón.

Al igual que en su día la aparición de la revista *The Journal of Biological Chemistry* supuso la consolidación de la bioquímica, la aparición en 1959 de *Journal of Molecular Biology* de la mano del sudafricano Sydney

Brenner (1927-*), en la Universidad de Cambridge, supuso la confirmación de la biología molecular como un área de conocimiento e investigación independiente. A partir de entonces, aumentan vertiginosamente los conocimientos sobre la transferencia de información en los seres vivos: en 1958 S. B. Weiss describe la síntesis del RNA por una **RNA polimerasa dirigida por DNA**; la replicación semiconservativa del DNA propuesta por Watson y Crick es confirmada experimentalmente por Mathew Stanley Meselson (1930-*) y Franklin Stahl (1910-*) en Caltech; en 1960 Stewart Linn y Werner Arber (1929-*), en Ginebra, descubren los sistemas de **restricción** de las bacterias, otro de los descubrimientos esenciales para la vertiente «ingeniería» de la Biología. En 1961, en la Universidad John Hopkins, Howard Dintzis descubre que el mRNA se traduce en sentido 5' a 3', y que las proteínas se sintetizan desde el extremo amino al carboxilo. Este descubrimiento proporciona la base para establecer por convenio que la ordenación del DNA sea desde el extremo 5' al 3', y la de las proteínas desde el extremo amino al carboxilo. A su vez, Ben Hall y Sol Spiegelman hibridan DNA y RNA, lo que demuestra su complementariedad y sienta las bases de la **hibridación** de los ácidos nucleicos.

En la década de 1960 se prestó especial interés al modo en que se descodificaba el RNA en aminoácidos. Así, en 1964, Charles Yanofsky comprueba en la Universidad de Stanford que la secuencia de nucleótidos del DNA se corresponde exactamente con la de aminoácidos. Ya vimos que en 1956 Berg demostró que el tRNA era el que descodificaba la información del mRNA y aseguraba la interpretación exacta de la información genética. Por su pequeño tamaño (de 73 a 93 nucleótidos), abundancia e importancia, fue el primer ácido nucleico que se intentó secuenciar y cristalizar. En 1965 Robert William Holley (1922-1993) obtuvo en la Cornell University la secuencia

de nucleótidos completa del tRNA de la Ala en las levaduras (77 nucleótidos), para lo que necesitó purificarlo a partir de 90 kg de *Saccharomyces cerevisiae*, lo que le valió el Nobel en 1968. Marshall Warren Nirenberg (1927-*) y Har Gobind Khorana (1922-1993), en el National Heart Institute del NIH, acaban de descifrar el código genético en junio de 1966 gracias a la aplicación de la polinucleótido fosforilasa de Ochoa, lo que fue recompensado en 1968 con el Nobel, compartido con Holley. Szybalski y Summers demostraron en 1967 que el RNA se transcribe a partir del DNA.

A comienzos de la década de 1970 se es consciente de que los problemas biológicos se deben explicar desde un punto de vista molecular. La validación de hipótesis deja de ser exclusivo de la biología molecular y pasa a todas las áreas de la biología. Esto conllevó un olvido temporal de los métodos de observación y descripción prevalentes durante el siglo XIX y el comienzo del XX.

En 1970 Gunter Blobel (1936-*) demuestra la existencia de secuencias señal y receptores para estas secuencias, que regulan el **tráfico de proteínas** dentro de la célula. Por ayudar a conocer las reglas de este tráfico recibió el Nobel en 1999. También en 1970, Hamilton Smith (1931-*) descubre las **enzimas de restricción** y purifica la primera, que fue *HindIII*, a partir de *Hemophilus influenzae*. Un año después, Daniel Nathans (1928-1999) elabora el primer mapa de restricción del DNA, y al año siguiente, Janet Mertz y Ron Davis demuestran que un fragmento de restricción podía ser insertado y ligado a otro DNA cortado por la misma enzima. Paul Berg —el mismo que demostró que el tRNA mediaba entre el mRNA y las proteínas— construye en 1972 la primera molécula de DNA recombinante o quimera entre el DNA plasmídico de *E. coli* y DNA del fago λ (le supondrá el Nobel en 1980). Esto sirvió para que un año más tarde (1973) Herbert Boyer (1936-*) y Stanley Norman Cohen (1922-*), de forma independiente, expresaran en una bacteria un plásmido que contenía un gen recombinante. Nace así la **clonación**. Smith y Nathans, junto con Arber (el descubridor de los sistemas de restricción), reciben el Nobel en 1978. A partir de entonces se empieza a dejar de purificar y caracterizar enzimas para empezar a clonar genes: son los primeros experimentos de ingeniería biológica.

Howard Martin Temin (1934-1994) había demostrado que en algunos virus RNA no aparecía DNA en ningún momento de su ciclo vital. Posteriormente obtuvo indicios de que algunos virus RNA eran capaces de sintetizar DNA usando su RNA como plantilla. En 1970, Temin y David Baltimore (1938-*) demostraron que la copia de RNA en DNA durante la infección de algunos virus se debía a una nueva actividad catalítica que denominaron **transcriptasa inversa** o «retrotranscriptasa» (*reverse transcriptase*). Temin y Baltimore fueron galardonados por ello con el Nobel en 1975. En 1974 J. Schell y M. Van Montagu señalan que las enfermedades provocadas por *Agrobacterium* se deben a la existencia de plásmidos en las cepas, que se denominan Ti (*tumor inducing*) y

Ri (*root inducing*) y sientan las bases de lo que luego será la **transformación de plantas superiores** al lograr transferir un gen quimérico al tabaco. En 1974 John Shine (1946-*) y Lynn Dalgarno (1935-*) presentan en Canberra (Australia) la secuencia consenso de fijación de los mRNA a los ribosomas procariotas. Este mismo año se celebra un congreso internacional en Asilomar (California), donde se regula el uso de microorganismos modificados genéticamente y la tecnología del DNA recombinante. A su vez, se obtiene la estructura tridimensional del tRNA de Phe, demostrándose que tenía forma de L. La determinación de esta estructura es uno de los múltiples casos en los que dos laboratorios, el MIT americano y el MRC inglés, no compitieron limpiamente para ver quién publicaba primero los resultados. Como resultado de esta desafortunada carrera, poco más se ha avanzado hasta hoy sobre la estructura de estas moléculas.

En 1975 el alemán Georges J. F. Köhler (1946-1995) y el argentino César Milstein (1927-*), trabajando en el Medical Research Council británico en Cambridge, fusionan células para producir **anticuerpos monoclonales**. Se trata del primer caso serio de aplicación biotecnológica de los resultados obtenidos por la ciencia básica, por lo que se les galardonó con el Nobel en 1984. Edward M. Southern (1938-*) desarrolla en Edimburgo la hibridación de ácidos nucleicos en soporte sólido. En este mismo año Walter Fiers, en la Universidad de Gante, publica la primera secuencia de nucleótidos larga, la del fago MS2, gracias a un sistema de secuenciación más-menos que ideó Fred Sanger. En 1977 Alan M. Maxam y Walter Gilbert (el mismo Gilbert que aisló el represor LacI y que acuñaría más adelante los términos «intrón» y «exón») describen la secuenciación química del DNA. Por su lado, Fred Sanger, el que vimos que secuenció por primera vez una proteína, perfeccionó su sistema más-menos y lo convierte en el método de **secuenciación con didesoxinucleótidos**, con lo que la obtención de secuencias de DNA se convierte en una técnica accesible a cualquier laboratorio. Gilbert y Sanger reciben el Nobel por ello en 1980 (se trata del segundo Nobel de Sanger). A partir de este momento, no basta con clonar los genes, sino que también hay que secuenciarlos.

En 1977 Richard John Roberts (1943-*) y Phillip Allen Sharp (1944-*) descubren, de forma independiente y gracias que colaboraron francamente, que los genes eucariotas no son continuos, lo que les valió el Nobel en 1993. Los trabajos de Roberts permitieron que en la década de 1970 se purificaran y comercializaran más de 100 enzimas de restricción. En 1978 Tilman visualiza los intrones como lazos de DNA que no hibridan con el mRNA que producen. Los trabajos que realizó Keith Backman en el laboratorio de Mark Ptashne en la Universidad de Harvard hasta 1978 demostraron que los elementos genéticos (promotores, sitios de unión al ribosoma, secuencias codificantes...) se podían reordenar en nuevas combinaciones funcionales. Es el nacimiento de la **ingeniería genética**.