

PERSPECTIVAS DE LAS CIENCIAS BIOLÓGICAS PARA EL SIGLO XXI

Marina Cabeza Salinas

Marina Cabeza Salinas es profesora-investigadora, adscrita al Departamento de Sistemas Biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco.

Durante el siglo pasado el avance científico fue muy importante, debido a la gran relevancia que los gobiernos del mundo han dado al desarrollo de las ciencias. Gracias al apoyo y organización de esta actividad se han perfeccionado técnicas complicadas que han llevado a grandes descubrimientos.

Aunque el avance de las ciencias biológicas registrado durante el siglo pasado se basa en la suma de múltiples descubrimientos, para poder hacer un análisis de las perspectivas de estas ciencias de cara al siglo XXI es necesario tomar como parámetro algunos de los hallazgos importantes de la centuria pasada que han contribuido al desarrollo de algunas de las disciplinas, como la medicina.

El descubrimiento de la penicilina por parte del británico Alexander Fleming, en 1928, es un ejemplo de la contribución científica al avance médico. Este investigador observó que en los cultivos bacterianos infectados con moho no se encontraban colonias, lo que lo indujo a pensar que este hongo había influido en la desaparición de las colonias de bacterias. Este moho fue reconocido poco más tarde como de la especie *Penicillium notatum*, y su extracción química produjo una sustancia capaz de matar a las bacterias destruyendo su pared celular; se le llamó penicilina.

En este estado la penicilina no era utilizable por el hombre, ya que no había sido purificada ni concentrada; sin embargo, estos procesos fueron concluidos por otros dos investigadores británicos, los doctores Ernest Chain y Haward Florey, quienes, junto con Fleming, fueron galardonados con el Premio Nóbel en Fisiología y Medicina, en 1945.

Este descubrimiento sentó las bases para el desarrollo de la biotecnología microbiana o microbiología industrial, que permite la producción de agentes farmacéuticos como los antibióticos. Esta vieja práctica, basada en procesos de fermentación y mejoramiento de cepas, ha sido modernizada en años recientes, debido a la adición de técnicas de ingeniería genética.

El mejoramiento de las cepas de microorganismos, basado en mutaciones y selección, ha permitido el aumento de los rendimientos de obtención de los antibióticos. En el caso de la penicilina las mutaciones y selección realizados en la cepa *Penicillium chrysogenum* posibilitaron el incremento en el rendimiento de producción de 10 mg/ml al principio, a 50 mil mg/ml, es decir, 50 mil veces más. La ingeniería genética condujo posteriormente a subir estos rendimientos, aunque en forma mucho más modesta.

El uso indiscriminado de los antibióticos y la automedicación han llevado a la resistencia de las bacterias a los medicamentos antimicrobianos. En el siglo XX se descubrió que los microorganismos sufren mutaciones en presencia de los antibióticos, lo que les permite sobrevivir a este medio. Por ejemplo, producen enzimas que destruyen al medicamento activo; así, los estafilococos resistentes a la penicilina G generan una b-lactamasa que destruye al medicamento y permite la supervivencia de las bacterias. Otro ejemplo sería la resistencia a la tetraciclina, en donde las bacterias desarrollan un cambio de permeabilidad al antibiótico; en este caso la tetraciclina no se acumula en el interior de las bacterias, como sucede en el de las no resistentes.

En el campo de los antibióticos las perspectivas para el siglo XXI son el diseño de nuevos medicamentos que produzcan la muerte bacteriana y el control en el uso de éstos.

Aunque en la actualidad la mayor parte de los productos microbianos se deriva de la biotecnología microbiana tradicional, una creciente cantidad de productos se está fabricando mediante organismos sometidos a un tratamiento de in-

geniería genética. El mayor interés de estas técnicas está en la producción de proteínas y péptidos de mamíferos, debido a su costo y dificultad para obtenerlos. Si el gen (o los genes) que codifica para una proteína de mamífero se puede clonar dentro de un microorganismo y se obtiene una buena expresión de este gen, entonces se puede desarrollar un proceso biotecnológico para fabricar esta proteína.

A pesar de la excitante promesa de la ingeniería genética en la biotecnología, lograr la comercialización de un producto es una empresa gigantesca, pues además de las dificultades técnicas que implican la clonación y la expresión de un gen de interés en un organismo —por lo general una bacteria o una levadura— y de la purificación del principio activo, se deben tomar en consideración asuntos como pruebas clínicas y permisos gubernamentales. Cualquier producto sintetizado de manera microbiológica que se intente utilizar en el hombre debe pasar exhaustivas pruebas clínicas. Por ejemplo, la insulina obtenida en forma microbiológica mediante la tecnología del DNA recombinante ha tenido que pasar estrictas pruebas clínicas con voluntarios humanos, aun cuando se ha demostrado que es idéntica a la proteína fabricada por humanos. Si todo va bien en las pruebas clínicas se puede ya obtener el permiso oficial, pero podría ser un proceso que consuma mucho tiempo. En la actualidad cientos de pro-



ductos están en desarrollo o en diversas etapas de prueba clínica y cercanos a la aprobación final; en la próxima década habrá una liberación de muchos de estos compuestos para beneficio humano.

Además de la insulina otras hormonas producidas por microbios de recombinación son la hormona de crecimiento para el tratamiento del enanismo; el factor epidérmico de crecimiento para estimular la curación de heridas; factores de desarrollo de huesos para estimular el crecimiento de los animales productores de carne, a fin de reducir los costos y llevar más pronto los animales al mercado. Las hormonas fabricadas con esta nueva técnica tendrán menores costos y altos beneficios para el hombre. También se están produciendo con estas técnicas proteínas de sangre, agentes anticancerígenos, anticuerpos monoclonales diseñados para atacar células cancerosas y vacunas.

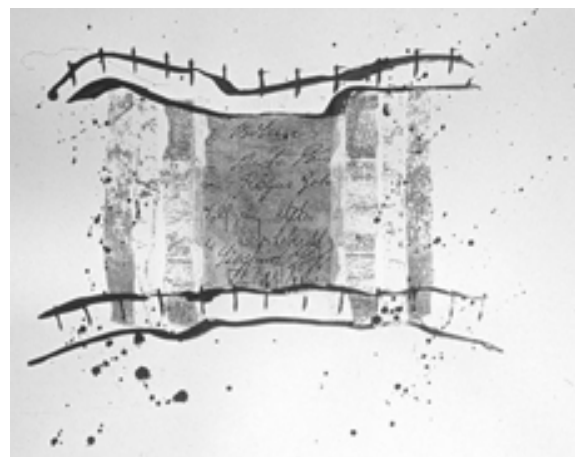
Otras sustancias obtenidas por ingeniería genética representan una gran promesa en medicina clínica y veterinaria, así como en diversas aplicaciones en agricultura. Muchos de estos compuestos están muy cerca de ser comercializados. Los fármacos obtenidos por ingeniería genética desarrollados hasta ahora y ya comercializados han demostrado que este método de producción es muy superior, en términos de minimizar costos y tiempo para su desarrollo, a los sistemas tradicionales para fabricar compuestos bioactivos. Además, las poderosas técnicas disponibles para trabajar y modificar el ADN prometen una nueva era en el diseño de fármacos, donde se pueden modificar por ingeniería genética los productos farmacéuticos existentes para ajustar sus propiedades químicas y biológicas, a fin de resolver una situación clínica en particular.

Las perspectivas para el nuevo siglo deberán ser las de facilitar la aprobación de los medicamentos obtenidos por ingeniería genética, pues se puede demostrar que estas moléculas son idénticas a las originales. También será posible el desarrollo de la terapia génica, que aunque en la actualidad parece una historia de ciencia-ficción, el descubrimiento de los mensajes que contiene el genoma darán lugar al desarrollo de esta nueva tecnología farmacéutica.

Toda esta revolución biotecnológica no hubiera sido posible sin el conocimiento de que el ADN que forma los genes es el material que contiene el código hereditario, lo cual condujo al biólogo americano James Watson y al biofísico británico Francis Crick a proponer la estructura del ADN, en 1953, lo

que a la vez ha permitido la manipulación bioquímica del material genético y el desarrollo de la ingeniería genética.

El conocimiento de que un gen cifra una secuencia de aminoácidos, los cuales deben engarzarse entre sí para formar una proteína particular, que finalmente es la que realiza el trabajo del gen, permitió entender el fenómeno de las mutaciones, las cuales son las que cambian la cantidad o la actividad del producto proteínico y que, por tanto, pueden perturbar el funcionamiento celular. Estos descubrimientos destacaron el papel fundamental de dos clases de genes en la iniciación del cáncer. Estos genes, en su versión normal, controlan el ciclo de vida de una célula y son los protooncogenes, que abarcan a todos aquellos genes que activan el crecimiento, y los genes supresores de tumores, que son todos aquellos que lo inhiben. Cuando los protooncogenes mutan pueden convertirse en oncogenes carcinogénicos, capaces de dirigir una multiplicación desenfrenada, y las mutaciones en los genes supresores de tumores vuelven a la célula, indiferente a los mensajes inhibidores, por lo que puede reconocerse al cáncer como una enfermedad de los genes.



Varios estudios han demostrado que la introducción de un gen supresor de tumores en células cancerosas que carecen del mismo puede devolver cierto grado de normalidad a las células. Pese al atractivo que rodea a esta idea, este tipo de estrategias se ve frenado por las dificultades técnicas con las que todavía tropieza la terapia génica de muchas enfermedades. Con los procedimientos actuales no se pueden utilizar genes en un número suficiente de células de un tumor, y mientras no se remonte este obstáculo logístico, el uso de la terapia génica para curar el cáncer seguirá siendo una idea muy hermosa pero inalcanzable.

En las últimas décadas la industria farmacéutica se ha preocupado por la búsqueda y la síntesis de diversas sustancias estimulantes de las defensas corporales, es decir, sustancias que activan a los macrófagos o a los linfocitos asesinos naturales,

como si el cuerpo hubiese sido agredido por endotoxinas bacterianas Gram negativas.

Entre las sustancias inmunoestimulantes más conocidas actualmente están los flavonoides de las plantas y algunos productos sintéticos similares, con los que se ha intentado aumentar la producción de óxido nítrico, por los macrófagos, o de interferón gama, por los linfocitos Th1, así como estimular la actividad citotóxica inespecífica de los linfocitos asesinos naturales, todo ello con el fin de detener la sobrevida de las células cancerosas.

Como una alternativa reciente, una nueva forma de aumentar la producción de interferón gama y la de otros mediadores de la inmunidad anticancerosa, como son algunas interleucinas y factores necrosantes de tumores, es la que se basa en que los genes que codifican para estas moléculas sean transfectados a células neoplásicas, y posteriormente se devuelvan a los pacientes de donde se obtuvieron. De este modo las células neoplásicas se convierten en productoras de algunas moléculas que activan al sistema inmunitario para combatir al cáncer. Sin embargo, el rechazo inmunológico de las células que han sido modificadas de manera genética detiene finalmente la producción de la citocina específica y termina así el ciclo de la inmunoestimulación.

Las perspectivas consideradas en la curación del cáncer para este siglo son, además de la terapia génica, las de la creación de anticuerpos terapéuticos humanos que habrán de evadir la vigilancia inmunitaria y que destruirán a la célula cancerosa, o bien que se emplearán como vehículos para llevar hasta el tumor agentes tóxicos, sean éstos un fármaco, un isótopo radiactivo o una toxina bacteriana o vegetal. Estas perspectivas se basan en el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales realizado por George Kochler y César Milstein, quienes en 1985 obtuvieron el Premio Nobel.

Hasta la fecha se han identificado 50 mil genes que están activos en uno o más tipos de cáncer. Por ejemplo, se ha encontrado que en las células del cáncer de mama actúan 5,692 genes, entre ellos 277 que no lo hacen en otros tejidos. Las sustancias químicas dirigidas contra las proteínas producidas por esos 277 genes pudieran servir como medicamentos anticancerosos que tuvieran menos efectos colaterales que los actuales.

Otro descubrimiento que revolucionó la forma de vida en el siglo XX fue el de las hormonas esteroides, entre las que se

encuentran las hormonas sexuales. Estas moléculas son mensajeros producidos por gónadas que tienen la capacidad de penetrar en las células blanco para estas hormonas y llegar hasta el núcleo celular, en donde, junto con su receptor, se unen al elemento regulador del gen para que éste pueda ser codificado y el mensaje se transforme en la síntesis de una proteína específica, que puede ser una enzima o un receptor.

El conocimiento del papel de las hormonas sexuales femeninas en la ovulación permitió el desarrollo de las píldoras anticonceptivas, que posibilitaron a la mujer planear el número de hijos que deseaba tener y con ello vino la revolución sexual.

Los estudios de Pincus demostraron que la progesterona administrada por la vía oral o inyectada era capaz de inhibir la ovulación. Este conocimiento, junto con el de Marker, quien logró la síntesis de esteroides a partir de materias primas vegetales, sentaron las bases para el desarrollo de una enorme industria farmacéutica, que es la de los anovulatorios. Los anovulatorios son, en su mayoría, derivados sintéticos de las hormonas sexuales que inhiben la ovulación sin producir los efectos colaterales que provocan las hormonas naturales administradas en dosis farmacológicas.

El conocimiento sobre el aparato reproductor y la influencia de las hormonas sexuales, las hipofisarias y las hipotalámicas en el ciclo reproductor, han permitido el tratamiento de enfermedades que impiden la fertilidad tanto en la mujer como en el hombre. El descubrimiento de Schally sobre los factores hipotalámicos le permitieron obtener el Premio Nobel de Medicina en los años ochenta.

Los descubrimientos del doctor Ramón y Cajal sobre la estructura del sistema nervioso han permitido el entendimiento de las enfermedades de éste y el desarrollo de terapias que lo mejoren. Así, en la actualidad se pueden controlar enfermedades como la esquizofrenia y la paranoia, la depresión y el síndrome de la falta de atención. Las perspectivas en este campo son amplias, ya que existen estudios adelantados respecto de la enfermedad de Alzheimer y el mal de Parkinson.

Como estos ejemplos existen múltiples en la literatura científica, que han dado lugar a grandes avances en el conocimiento científico y en la cura de enfermedades, y que sientan las bases para la cura de otros males que aún no están resueltos, pero que abren las perspectivas para hacerlo en el nuevo siglo. •