

# Frankenstein al microscopi

La cèl·lula sintètica dissenyada per l'equip del nord-americà Craig Venter –a qui entrevistem– desperta pors i dubtes sobre les promeses i els perills de la biologia sintètica. Els nostres principals científics analitzen l'experiment de Venter i expliquen les seues pròpies recerques. Luis Serrano, del Centre de Regulació Genòmica, relativitza la novetat de l'experiment i alerta que els problemes ètics sortiran quan siguem capaços de dissenyar el genoma humà.



# El Gènesi segons Craig Venter

Craig Venter anuncia que ha generat vida sintètica, tot i que només –i ja és molt– ha sintetitzat el genoma. No és ben bé un Frankenstein unicel·lular, però sí l'últim pas de la biologia sintètica, una disciplina que també vol arribar a crear l'espurna de la vida, reduir el genoma a la seua mínima expressió o, fins i tot, controlar genèticament un bacteri per a convertir-lo en un aliat per a teràpies mèdiques.

**L**a mare és un bacteri i el pare, un ordinador. En realitat, l'embolcall físic és d'un bacteri viu, un *Mycoplasma capricolum*, i l'ADN que se li ha implantat és una combinació genètica, un prodigi d'enginyeria construït al laboratori sobre les indicacions detalladíssimes d'un meticulós plànol tridimensional –el genoma– seqüenciat per l'ordinador a partir de l'anàlisi i la interpretació d'un altre *Mycoplasma*, en aquest cas de l'espècie *mycoides*. Després de la introducció, al cap de pocs segons, el nou ésser ja tenia les característiques del *M. mycoides* analitzat per l'ordinador. El guru de la indústria genètica Craig Venter, amb Hamilton Smith i Clyde Hutchinson –els veritables pares de la criatura– el van batejar *M. mycoides* JCVI-syn1.0. Rebuscat? JCVI són les sigles de John Craig Venter Institute, syn ve de sintètic i 1.0 suggereix –a la manera dels informàtics– que és una versió.

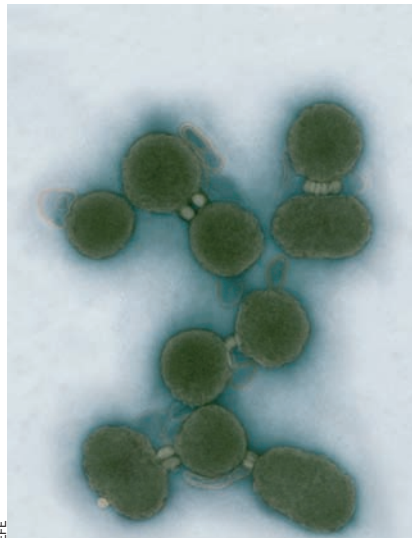
La història de Frankenstein ens ensenya que el monstre s'acaba apropiant del nom del seu creador. Venter assumeix –i segurament anhela– un final semblant. El somni d'un megalòman?

La troballa de Venter –a pesar de l'enlluernadora visita a la Casa Blanca, el ressò mediàtic i l'aparatositat global– no ha sorprès gaire els científics que treballen a casa nostra en matèries

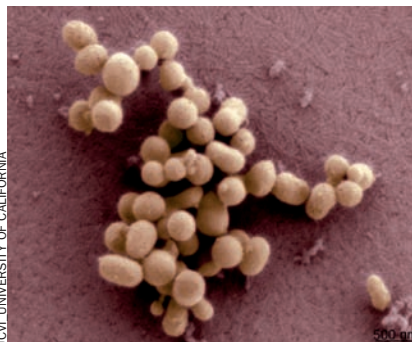
semblants –com la biologia sintètica, l'enginyeria genètica o la genòmica– perquè era el pas previsible –i fins i tot anunciat– de la indústria Venter.

“L'estratègia de Craig Venter ja la coneixíem –explica el bioquímic Juli Peretó, de l'Institut Cavanilles de la Universitat de València–: els passos, per separat, ja els havia publicat. Tenia la tecnologia per a la construcció completa d'un genoma partint de la síntesi química. Ja havia demostrat que podia fer un genoma complet. L'avenç de Venter és més industrial que una altra cosa”. Més difícil, o més innovador, era introduir-lo i que la cèl·lula resultant tingués vida i capacitat de replicar-se, però també ho havia fet. “Quan ja tens el genoma dins d'un tub d'assaig, el més difícil és esbrinar com el poses dins la cèl·lula –aclareix Peretó–. Hi havia, això sí, l'experiència de fer petites parts del genoma i aplicar-les a una cèl·lula. Venter ho ha assajat en bacteris que no tenen paret cel·lular (l'embolcall físic que caracteritza el bacteri), sinó una simple membrana de greix. Són els millors candidats. Ho ha explorat molt i l'any passat ja va publicar el trasplantament d'un genoma d'un bacteri a un altre, de manera que al final el trasplantat té les característiques del donant. Això d'ara és un pas més en la tecnologia de transferència genètica”.

La vida artificial, la vida sintètica del *M. mycoides* JCVI-syn1.0 és una combinació dels dos avenços tecnològicocientífics esmentats: “Per un costat han llegit un genoma, ha estat capaç de codificar-lo en l'ordinador i, per tant, de donar al químic les ordres per crear el genoma, recomponent tota la llista de quatre lletres que el formen [a (adennina), c (citosina), t (timina) i g (guanina)]” i “per un altre costat, ha agafat el cromosoma complet i ha introduït el genoma purament artificial dins de la cèl·lula receptora: el resultat demostra que la cèl·lula receptora deixa de tindre les característiques seues originals i té les de la donadora”. L'ordinador és el pare, reconeix Peretó, però –objecta el



EFE



JCVI UNIVERSITY OF CALIFORNIA

**El *M. mycoides* JCVI-syn1.0 en dues imatges per Tom Deerinck and Mark Ellisman, del National Center for Microscopy and Imaging Research de la Universitat de Califòrnia, a San Diego. La mare és un bacteri i el pare, un ordinador ensinistrat per l'equip de Venter.**



EFE

Craig Venter amb Hamilton O. Smith, un dels dos científics que signen el nou Gènesi –l'altre és Clyde A. Hutchinson–.

bioquímic– “no s’inventa res, perquè reproduceix el que s’ha esbrinat prèviament: és com si agafares un programa de McIntosh i el posares al PC: has fet un híbrid”.

A València, fa vuit mesos, l’equip de Venter ja va avançar que la vida sintètica seria una realitat. A finals de novembre, Hamilton Smith ja va “presentar el projecte” en una reunió amb el grup de recerca que lidera Andrés Moya, la Unitat Mixta de Recerca en Genòmica i Salut del Centre Superior d’Investigació en Salut Pública (CSISP) i l’Institut Cavanilles. Moya considera molt important l’avenç de Venter, “per molt que ho hagi fet amb el típic *try and error* (prova-error), ha sintetitzat el genoma i l’ha aconseguit insertar en una altra cèl·lula.”

Moya reconeix que el seu intent ha reeixit perquè “ha buscat un organisme molt pròxim a l’original, però se n’ha sortit amb una estratègia diferent i ha acaparat l’atenció internacional.” Luis Serrano, del Centre de Regulació Genòmica (Parc de Recerca Biomèdica

de Barcelona), també opina que la implantació del genoma no hauria estat un èxit si ho hagués intentat amb dos organismes més diferents (vegeu entrevista a les pàgines següents). I Peretó també destaca aquest fet perquè pot donar falses esperances: “És una tecnologia nova que, sobre el paper, pot tindre moltes aplicacions, però també presenta moltes dificultats. De moment, si no són *Mycoplasmes* (aquest tipus de bacteri sense paret cel·lular), no sabem com s’hi introdueix el nou genoma sintètic. Quin èxit tindriem amb una paret més forta? A més, Venter ha implantat un genoma d’una espècie molt propera. Però, què passarà si agafem un genoma més llunyà: serà llegit per la cèl·lula receptora? La cèl·lula receptora ha de poder interpretar el nou genoma i, com més llunyanes siguen les espècies, més difícil serà que la cèl·lula receptora faci aquesta lectura correctament”.

Allò que diferencia Venter dels científics de primer nivell que treballen en aquest camp a Barcelona o València és que el nord-americà té un objectiu

pragmàtic, industrial al capdavant, que no s’entreté a cercar respostes a les preguntes que l’estudi de la cèl·lula –o la creació, en aquest cas– planteja. Per a Moya, Peretó o Luis Serrano, Venter fa bàsicament tecnologia. I l’anunci de la creació de vida artificial és interpretat com un pas més en la seva carrera per atreure atenció i diners.

L’objectiu final de Venter és industrial. La petrolera Exxon ha invertit 600 milions d’euros en la recerca sobre biocombustibles a partir d’algues sintètiques, una recerca que encapçala Venter i dins la qual s’emmarca, com a primer pas, aquesta cèl·lula sintètica. Però Serrano considera que, si Venter cerca una cèl·lula sintètica per a generar biocombustibles, esmerçar tants esforços en un *Mycoplasma* no sembla lògic (vegeu entrevista). Potser aquestes recerques d’impacte són maniobres de distracció que Venter fa servir per a mantenir l’atenció i retenir el capital –que acostuma a exigir resultats visibles més ràpid del que la ciència pot servir-los–.



PRATS I CAMPS

**Juli Peretó: “No inventa res, perquè reproduceix el que s’ha esbrinat prèviament: és com si agafares un programa de Mac i el posares al PC”.**

“Com més important siga l’aplicació que aconseguixin Venter i Exxon –adverteix Juli Peretó–, més probable que quede en l’àmbit de les patents i protegit per a l’explotació comercial”. Diverses organitzacions –la més activa de les quals liderada pel premi Nobel de Medicina John Sulston– han posat el crit al cel pels intents del J. Craig Venter Institute de patentar tota una sèrie de tècniques que, de ser acceptades, el convertirien en un monopoli de l’enginyeria genètica.

Andrés Moya, des del CSISP i l’Institut Cavanilles de la Universitat de València, forma part d’una xarxa de centres de recerca “que intenta identificar organismes naturals o artificials que puguen tindre interès per a ser estudiats en investigacions relacionades amb temes mediambientals o biomedicina”. Per aconseguir-ho, fan servir “bacteris autotròfics relacionats amb l’assimilació de  $\text{CO}_2$  i tractar de minimitzar els seus genomes”. L’objectiu final, doncs, no difereix tant del de Venter, el qual, el passat 21 de juny, salpava del port de

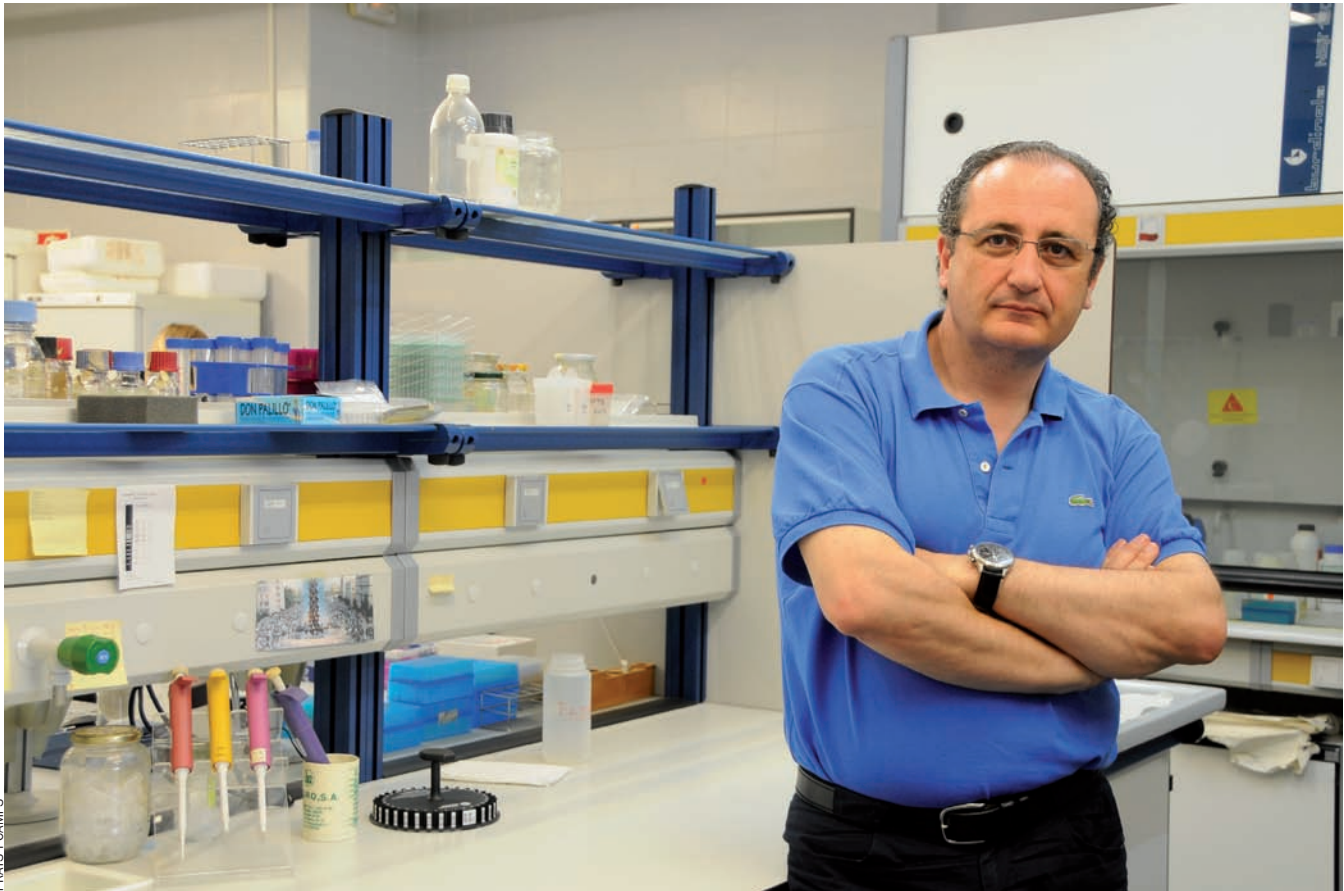
València per a recollir mostres de microorganismes de la Mediterrània que li facin servei en l’encàrrec d’Exxon (vegeu entrevista).

“Els són biòlegs –explica Moya en referir-se al grup de Venter–, però no estan preocupats per la complexitat del sistema, sinó que són pragmàtics”. Els enginyers del MIT (Massachusetts Institute of Technology) que envolten Venter “no consideren que estiguin fent biologia sintètica”, segons Moya.

De fet, un altre dels objectes d’estudi del grup de Moya, el més teòric, és definir què és biologia sintètica: “Hi ha diversitat d’opinions i problemes per a definir què és i què no és la biologia sintètica. Uns pensen que és treballar l’organisme com una entitat que s’ha d’assemblar més a una màquina, molt controlada, amb parts ben construïdes i dissenyades, tal com les imagina un enginyer: un conjunt de gens que fan una funció o una xarxa metabòlica associada a un conjunt de gens que fa alguna cosa. I també hi ha una altra formulació més biològica

que ve a dir que allò que pretén la biologia sintètica és treballar amb una entitat biològica i modificar-la sabent que hi ha components de la cèl·lula el funcionament dels quals se’ns escapa. És una aproximació més en la línia clàssica de la biologia molecular: per a fer una bona biologia sintètica sobre un organisme cal conèixer bé l’organisme i, com més sabrem d’aquell organisme, més podrem fer en biologia sintètica”.

Fa uns anys, Andrés Moya i el seu equip van fer pública una ambiciosa recerca que dibuixava el genoma mínim d’un ésser viu, “els tres-cents i escaig gens que vam considerar indispensables per a la vida” i que ara Craig Venter podria sintetitzar si volgués –disposa de la tecnologia necessària, com acaba de demostrar–. Ara Moya intenta aplicar aquesta recerca a la investigació sobre els bacteris que assimilen  $\text{CO}_2$ : “Treballem en bacteris naturals amb genomes coneguts mirant de minimitzar els seus genomes: té un sentit perquè, si són molt petits, uns



PRATS I CAMPS

Andrés Moya també investiga bacteris que assimilen CO<sub>2</sub>: Primer mira de “conèixer com funcionen per després saber com poder controlar-los”.

400 gens o així, podrem controlar-los i entendre'ls- més bé”. Un major control vol dir un risc menor. “La nostra aproximació és, primer, conèixer com funciona per després saber com poder controlar-lo prou i que el microorganisme no es desvie dels mecanismes per als quals ha estat creat”.

El risc zero no existeix, afirma contundent Moya. “Però la ciència sobre més ciència va acumulant coneixements i cada cop sabem més i tindrem més control. No és la ciència que es feia sobre enginyeria genètica fa quinze anys i tenim més control. Hem de fer un balanç i saber comparar quins són els beneficis i quins són els riscos potencials. Cal minimitzar tant com es pugui aquest risc i tenir controlat el sistema”.

Moya diu que sí, que la vida sintètica de Venter és com un Frankenstein, “un cervell d'un individu dins del cos d'un altre”. Hi ha un risc? “El fet que Venter hagi aconseguit un èxit amb el provador fa la sensació que no saben com treballa aquest organisme”.

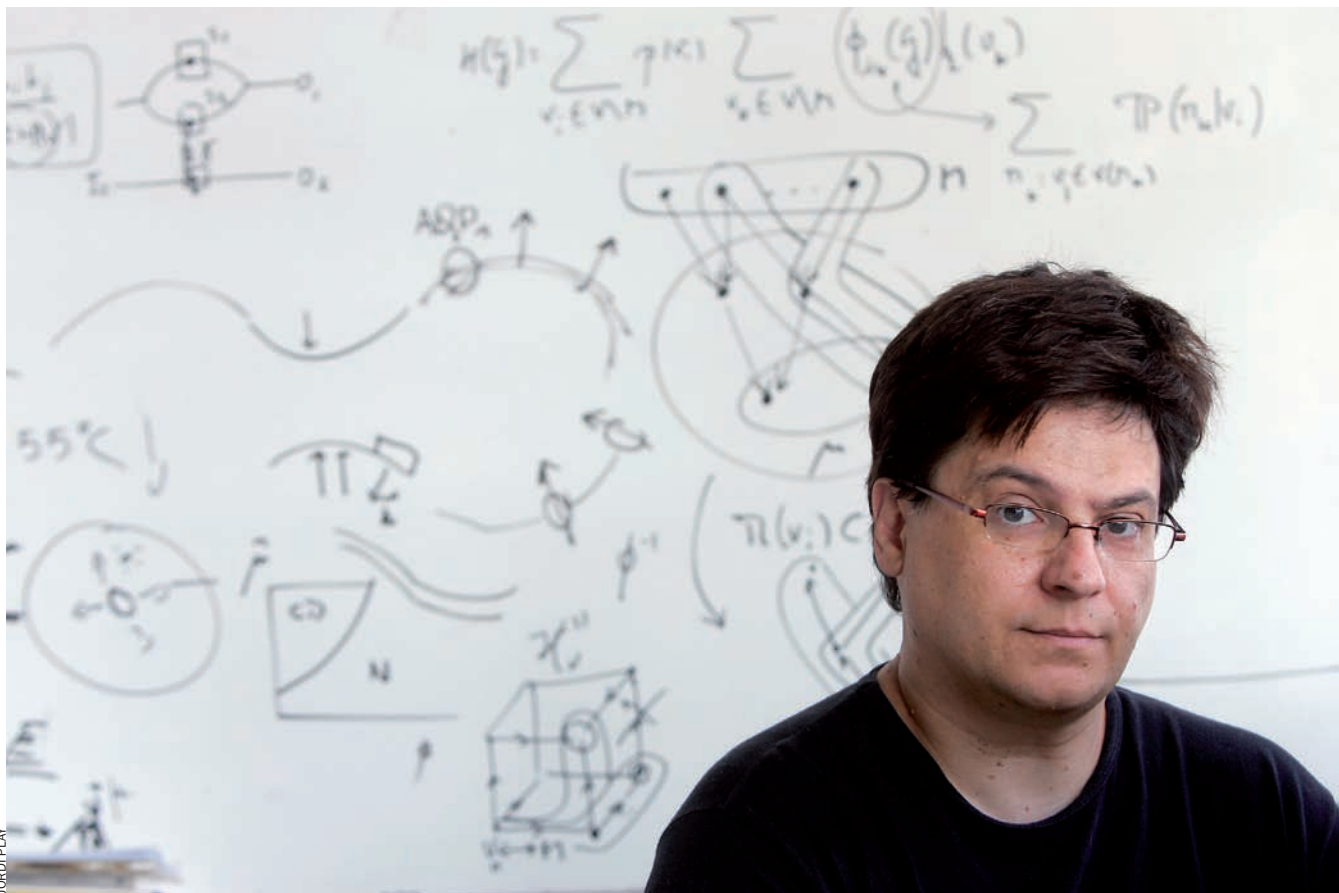
**L'espurna de la vida.** Des del Laboratori de Sistemes Complexos que dirigeix a la Universitat Pompeu Fabra, Ricard Solé apunta a una doble fita, dues recerques tan ambicioses i agosrades com les de Venter. D'una banda, Solé vol fer “una veritable cèl·lula sintètica capaç de replicar-se”, però partint de la química i prescindint de la informació genètica, és a dir, sense genoma. “Una protocèl·lula”, com la primera que va fer el salt a la vida sense cap memòria d'una cèl·lula anterior, “un conjunt de substàncies químiques que forme una esfera i es repliqui”. I trobar l'espurna de la vida?

L'altra recerca vol endinsar-se, segons Solé, en el primer teixit, el primer organisme pluricèl·lular: “Volem manipular amb enginyeria genètica les cèl·lules perquè interaccionen entre si: volem esbrinar si les podem empènyer a fer un teixit, a que es comportin com un teixit cel·lular, i respondre així una de les qüestions més complexes de l'evolució: com es va produir el pas dels organismes unicèl·lulars als

multicèl·lulars, com es van comunicar i organitzar”.

La primera recerca pot respondre misteris bàsics sobre la vida: “Què fa diferent la química no viva de la viva? Com es fa la transició? Que té d'especial un sistema de molècules que interaccionen? Si poguérem fer el pas i que les molècules s'ajuntessin i creessin un sistema seria un gran pas que donaria respostes a aquestes preguntes”.

Abans de la vida, o just en el moment de nàixer, el primer organisme tenia genoma? D'on li venia la informació? “Molta gent –diu Solé– pensa que en la transició inicial no tenia informació o que aquesta informació no va tenir el paper que juga ara (el genoma)”. Per tant, descarta fer el genoma. Vol provocar una cèl·lula: “Per tenir una cèl·lula, de manera abstracta, només necessites un compartiment, un metabolisme i, en principi, informació, però la informació no és imprescindible. Volem recrear un fet que no ha passat en 3.500 milions d'anys: que un sistema sense informació es repliqui.”



JORDI PLAY

**Ricard Solé vol crear “una veritable cèl·lula sintètica capaça de replicar-se” però sense genoma, una “protocèl·lula”.**

La recerca de Solé es basa en els coneixements acumulats durant quatre anys per a un projecte europeu en el qual van treballar diversos grups de recerca del continent: “Vàrem desenvolupar la teoria sobre què (quins components) fa falta, des del punt de vista teòric, perquè aconseguïssis una esfera de lípids i què cal perquè un metabolisme mínim pugui agafar material de l'exterior i, en un moment donat, es divideixi en dos”.

Ara el grup de Solé està escollint les molècules que podrien servir per a fer la membrana i decidint quin serà el seu metabolisme.

“Tot ens anima a creure que no és inviable –afirma Solé esperançat– i estem segurs que algú ho aconseguirà en els pròxims anys, perquè ja disposem de la teoria. La lògica del procés no ha de ser gaire complexa perquè va tenir lloc a la Terra d'una manera espontània.”

De la mateixa manera que l'atrau investigar com un grup de molècules es van agrupar per a fer una cèl·lula

li treu la son esbrinar per què un grup de cèl·lules es van associar per a crear un organisme multicel·lular. És la seva segona investigació.

“Intentem –explica Solé– anar enrere en el temps, al moment en què les cèl·lules no es comunicaven entre si, però alguna cosa els va permetre comunicar-se i col·laborar com un teixit. És un experiment sobre un fenomen que no s'ha fet en aquest planeta des de fa un milió d'anys.”

Solé treballa amb dues espècies diferents, tot esperant que una d'aquestes línies doni resultats. Una és l'*Escherichia coli* i l'altra un llevat. “Són els dos organismes unicel·lulars més coneguts, es repliquen ràpidament; amb ells es pot fer servir tota la bateria d'instruments: és gairebé un Lego”.

Un teixit vol que les cèl·lules es comuniquin entre elles i que després s'autoorganitzen amb una mena de divisió del treball: que les unes expressen uns gens i les altres, uns altres. Totes aquestes cèl·lules d'*E. coli*, per exemple, tenen el mateix genoma,

però aquest genoma pot escollir especialitzar-se en diferents coses.

Una altra vegada Solé es mostra esperançat: “A la natura, hi ha sistemes unicel·lulars com els bacteris que mostren comportaments que semblen tenir tendència a comunicar-se més enllà del que compremem. Per això sospitem que ho podem aconseguir”.

Pel camí, és evident que les recerques donaran molts fruits que reforçaran el coneixement de cèl·lules i teixits. El camí de Venter és un altre i té com a finalitat patents que pretenen amagar algunes de les tècniques que ha fet servir en els seus experiments. Com Frankenstein, Venter no vol saber com funcionarà el monstre: és més important donar-li la vida, encendre l'espurna –i guanyar diners–. Però el monstre de Frankenstein es va empassar el seu creador. Per molt que el seu nom hagi passat a la història, en l'imaginari popular, Frankenstein és el monstre: ningú no recorda el professor, només la criatura.

*Àlex Milian*