

Luis Serrano, director de la Unitat de Biologia de Sistemes del Centre de Regulació Genòmica de Barcelona (EMBL-CRG), fa biologia sintètica amb el mateix bacteri que l'equip de Craig Venter, però amb finalitats biomèdiques.

**E**l vostre grup de recerca fa el mateix que Craig Venter?

—Nosaltres volem saber com funciona una cèl·lula i pensem que la millor manera és entendre primer allò que és més petit i més senzill. Per això treballem amb un bacteri que, per cert, està relacionat amb el que ha treballat Craig Venter. El nostre és *Mycoplasma pneumoniae*.

—El bacteri de Venter també és un *Mycoplasma*.

—Sí, és de la mateixa espècie. A més de fer-lo servir com a sistema model per a entendre com funciona una cèl·lula, també volem modificar-lo per a convertir-lo en una mena de píndola viva: un sistema que pugui introduir-se dins de la teva cèl·lula, monitoritzar-la i respondre segons com es trobi. Això és biologia sintètica. Després es fa amb enginyeria: com qui construeix un avió, el modifiquem per fer-lo com vulguem.

—Els han treballat amb prova-error?

—És un avenç tecnològic molt important perquè han aconseguit sintetitzar un cromosoma de 600.000 parells de bases. Com a avenç tecnològic és molt important. El que passa és que ara la part que queda per fer pertoca a l'enginyeria genètica. I, de moment, encara no en sabem prou per a dissenyar una cèl·lula. Sabem modificar aquí i allà però no fabricar-la completament.

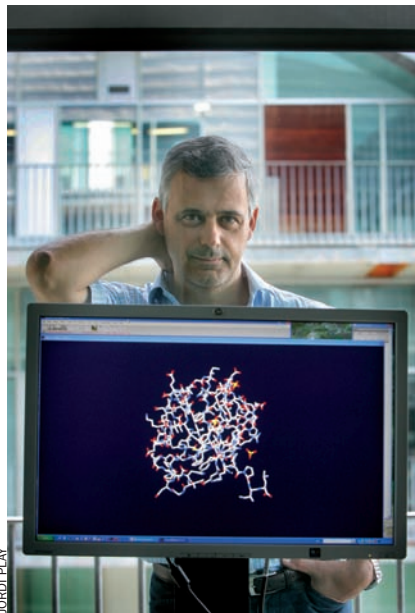
—L'equip de Venter ha aconseguit sintetitzar aquest genoma a partir d'un genoma desxifrat.

—Han agafat un genoma seqüenciat i l'han sintetitzat artificialment amb oligonucleòtids...

—Oligonucleòtids són allò que representen les lletres a, c, t i g (adenina, citosina, timina i guanina)?

—Les bases de l'ADN, sí. Després poses el genoma dins d'un altre bacteri i, al cap d'unes quantes generacions, aquell nou bacteri ja s'ha convertit en aquell bacteri del qual venia la seqüèn-

## “Em fa patir que serem capaços de dissenyar el genoma humà”



Luis Serrano lidera un equip científic capdavanter a Europa.

cia d'ADN. Això ja es va fer fa trenta o quaranta anys, tot i que no amb ADN despul·lat, sinó amb un nucli: John Gurdon va agafar un nucli d'una cèl·lula de pell, va treure el nucli a un ou, li va introduir el nucli d'aquesta cèl·lula de pell i va aconseguir un gripau idèntic al de la cèl·lula de pell i no al de l'ou. És cert que no era un ADN despul·lat, sinó tot el nucli, però l'experiment de la transferència d'ADN ja s'havia fet en mamífers. L'èxit objectiu del grup de Venter és aconseguir sintetitzar l'ADN.

—Creieu que amb l'experiment de Venter s'avança tecnològicament, però no s'avança gaire cosa en el coneixement del funcionament de la cèl·lula?

—Ens dona l'eina per començar a jugar a un nivell més gran. Fins ara podíem treballar amb quatre o cinc gens que podíem introduir dins la cèl·lula i veure com es comportava la cèl·lula. Però s'havia fet tot a petita escala —quatre, cinc o sis gens—. El problema és que no sabem encara com jugar amb més de cinc o sis gens.

—El vostre grup de recerca treballa diferent del de Venter?

—Primer volem entendre la cèl·lula a la perfecció, des de la biologia de sistemes: estudiar-ne el genoma, el proteoma, el metaboloma i totes les anàlisis del món. Un cop arribem a un coneixement profund, després començarem a dissenyar. Primer cal entendre-ho i després dissenyar-ho.

—En quin moment esteu?

—Estem acabant tota la part d'anàlisi i ara estem treballant en les eines per poder modificar-lo. Nosaltres no volem sintetitzar el cromosoma sencer.

—Per què no?

—Primer, perquè és massa feixuc i encara avui dia no tenim el coneixement possible per a fer un disseny de 800.000 parells de bases. El que fem és sintetitzar fragments petits, de 20.000 parells de bases, on posem una mena de cinturó d'eines —com



JORDI PIAY

el cinturó d'eines de la construcció, amb un tornavís, una clau anglesa, etcètera— per tenir-les dins el bacteri i que ens permetin treure i posar gens a voluntat d'una manera senzilla. No volem posar-ne 600.000, sinó jugar amb 10.000, 20.000 o 30.000.

—**I després jugueu amb ells?**

—Sí, és com introduir les eines. Amb elles, podem tallar i afegir a voluntat. Després podem introduir-hi els gens que ens interessin: per exemple, perquè el *Mycoplasma* entri en una cèl·lula i s'hi adapti, o per veure si pot resoldre una mutació dins de la

cèl·lula. Amb la idea, a llarg termini, de fer una companyia de biotecnologia que elabori i desenvolupi aquesta tecnologia perquè arribi a la clínica. Això és un pas. Des del descobriment científic a la clínica, sempre poden passar quinze anys.

—**El grup de Venter vol utilitzar-lo per a cèl·lules que sintetitzen CO<sub>2</sub>. Amb el *Mycoplasma* es pot fer?**

—Craig Venter és un gran venedor. Si hom vol fer cèl·lules per a sintetitzar CO<sub>2</sub> o netejar petroli o bioenergia, no té sentit fer servir el *Mycoplasma*, perquè aquest bacteri és una cèl·lula

mínima que ha perdut un munt de gens i si la deixares anar en la natura seria víctima d'altres bacteris en dos segons. Viu en un nínxol, que és el nostre pulmó: aquí està protegida i no sobreviu a fora. Si hom vol netejar petroli o fer bioenergia, ha de fer servir una cèl·lula que d'alguna manera ja faci això: algues biosintètiques o bacteris que visquin en el mar i puguin ser modificats. Si algú vol fer blat de moro perquè faci lisina i en el tercer món no tinguin dèficit d'aminoàcids, no se li acut agafar una margarida i intentar fer blat de moro. Agafarà blat de moro i el

“Fem servir moltes coses produïdes amb bacteris transgènics, com la insulina o l'EPO”

—Perquè és un orgànu cel·lular que no té paret, només té membrana, i són pocs gens, i es divideix molt lentament —amb la qual cosa no corres el risc que comenci a reproduir-se a la babalà dins de les teves cèl·lules—. Es divideix cada vuit hores, en les millors condicions, i en les pitjors, cada vint hores. El pots controlar.

—**Vosaltres, en canvi, què voleu fer amb el *Mycoplasma*?**

—Teràpia amb humans. Trigarem quinze anys a aconseguir-ho, però sí que podem veure que podem anar en aquesta direcció.

—**En el vostre cas, quina mena de teràpies podríeu arribar a desenvolupar?**

—En principi, qualsevol, perquè funciona com un sensor. Un medicament no s'adona de com et trobes, si vas beure molt anit o si estàs cansat. La idea és que tu tindries sensors dins la cèl·lula i, en funció de l'estat en què es trobi, pots fer una cosa o una altra: teràpia gènica, secreció d'insulina, etc.

El problema seria com evitar el sistema immune. La cèl·lula on introdueixes el *Mycoplasma* podria ser identificada com un cos estrany. És molt complicat enganyar el sistema immunològic. Per això dic que és un projecte a mitjà termini.

—**El que ha fet Venter és com un Frankenstein unicel·lular?**

—No, perquè no és una combinació de parts de molts. Això és semblant a Park Jurassic: seqüències el genoma del dinosaure, fabriques el seu ADN, agafes un ou de rèptil, substitueixes l'ADN del rèptil pel del dinosaure i neix un dinosaure. El material genètic, quan hi ha unes quantes divisions cel·lulars, és qui pren el comandament. No és un Frankenstein. No és una barreja de diverses coses. Ho seria si agafessis un tros d'ADN d'aquest bacteri, un tros d'un altre, un tros d'un tercer i els ajuntessis.

Aquí és només copiar el que ja tenies i fer servir un vehicle i, en unes quantes divisions, ja ho tens. Aquest experiment només es pot fer amb bacteris molt pròxims perquè han de reconèixer els gens. Si hagués agafat aquest ADN i li hagués introduït en *E. Coli* no hagués funcionat, perquè,

quan són molt llunyanes, les seqüències de regulació són diferents i no es reconeixen. Això ha funcionat perquè ho ha fet amb dos *Mycoplasma* molt semblants.

—**Potser no li ha funcionat i tampoc no ho vol explicar?**

—Potser sí que ho hauria explicat, perquè no és res tan misteriós. A mi el que em fa patir és que, d'aquí a vint o trenta anys, serem capaços de dissenyar el genoma humà de manera racional. Després sí que arribaran problemes ètics. Ara, no.

—**Hi haurà la possibilitat d'una selecció genòmica prèvia?**

—És clar. Imagina't que pots dissenyar el genoma del teu fill de manera que no tingui càncer —o que baixi moltíssim la possibilitat que pateixi càncer o diabetis—. Com que no serà econòmic, només ho farà gent del primer món. Aquí començaràs a crear diferències genètiques entre humans. A llarg termini, si hi haurà problemes: n'hi haurà quan passem de l'època dels germans Wright, que feien avions amb serra i martell, a l'època de l'Airbus. Ara som a l'època de prova-error dels germans Wright.

—**Abans d'això ja es faran servir cèl·lules sintètiques per a moltes coses. No hi ha riscos?**

—Ja es fan servir! La gent no s'adona que la insulina que s'injecten els diabètics està produïda amb bacteris recombinants on s'ha introduït el gen de la insulina.

—**És sintètica?**

—Què es defineix com a sintètic? Si el dissenyes del començament al final? Gran part de les aplicacions que veurem no seran dissenys del no-res. I ara ja es fan servir un munt de bacteris modificats per a fer compostos químics i moltes coses que fem servir els humans. La gent pateix molt pels aliments transgènics però no s'adona que fem servir moltes coses que estan produïdes per bacteris transgènics.

—**La insulina i què més?**

—La majoria dels medicaments que són proteïnes, com per exemple l'EPO [hormones que milloren el rendiment muscular], es fan amb bacteris. I cada vegada en veurem més.

Alex Milian

modificarà. Jo no trec el mèrit a Venter. Repeteixo que és un avenç tecnològic molt important, però amb aquest animal és molt difícil fer res per netejar petroli. Té sentit agafar el *Mycoplasma* pel que volem fer nosaltres perquè és un bacteri que no té paret cel·lular i, per tant, pot entrar dins d'una cèl·lula i és com un mitocondri, que ja el tenim dins de la cèl·lula.

—**Ha agafat el *Mycoplasma* perquè és el més fàcil?**

—És clar. L'ha pres com a exemple.

—**El *Mycoplasma* tenia l'avantatge de no tindre paret cel·lular?**