



Opinión


OPINIÓN

Biomoléculas para la programación y el entrenamiento celular

DOI: <https://doi.org/10.29105/cienciauanl26.119-2>

Hugo A. Barrera Saldaña*

* Universidad Autónoma de Nuevo León, San Nicolás de los Garza, México, y Vitagénesis S.A. de C.V.
Contacto: habarrera@gmail.com



En el universo no hay nada más complejo que la vida, y al nivel molecular, que las biomoléculas de la herencia de éstas, las cuales jugaron un papel clave en su surgimiento durante la evolución de nuestro planeta. Ellas guardan los secretos de lo que se conoce como el milagro de la vida: los ácidos desoxirribonucleico (DNA) y ribonucleico (RNA) y las proteínas.

Desde mi adolescencia me visualicé como un investigador yendo tras esos secretos de la vida, por lo cual realicé los siguientes pasos: lo primero fue optar por instruirme en la bioquímica; el segundo, desarrollar mi tesis buscando aislar y caracterizar DNA y RNA de núcleos de las células de la placenta humana y, el tercero, desarrollar estudios de posgrado en Biología Molecular en las mejores universidades del mundo para dominar el arte y la técnica de investigación biomolecular.

Con esta preparación, y apoyándome en el modelo de la placenta humana, me fue posible llegar al RNA mensajero (RNAm) más abundante en este tejido y, a partir de éste, a su gen y luego a la familia génica del que forma parte: la familia pentagénica *hGH-hPL*. Ésta devino en mi modelo experimental principal a lo largo de toda mi carrera, para investigar a fin de entender qué son, cómo funcionan, por qué sus averías causan enfermedades, cómo se pueden diagnosticar éstas, cómo se pueden curarlas y cómo uno puede explotar los genes tanto para innovar diagnósticos como para desarrollar nuevas terapias.

Mucho de lo logrado se debe al surgimiento de la tecnología de recombinación del ADN que, mediante la clonación molecular, vuelve cualquier gen una fuente inagotable, aportando con ello la capacidad de usar algunos para, por ejemplo, detectar mutaciones mediante el diagnóstico molecular, introducir otros a algún tejido afectado por cáncer para conferirle una actividad que interfiera con su malignidad, así como otros más para reprogramar microorganismos que, actuando como biofactorías, manufacturan proteínas con propiedades terapéuticas.

En nuestros laboratorios practicamos con éxito todas estas capacidades, dando como re-

sultado la primera prueba de acompañamiento para un tratamiento desarrollada en la era genómica (prueba de medicina personalizada), lanzar el primer protocolo clínico de terapia génica en Latinoamérica e inventar un nuevo método para fabricar hormona del crecimiento humana (HGH) biosintética.

Finalmente, tuvimos el encuentro con el retorno sorpresivo, pero triunfal, del RNAm, al que la pandemia COVID-19 le ofreció la oportunidad de oro de mostrar, tal y como lo hizo en el origen de la vida (que dicho sea de paso también se abordará aquí), todo su poderío para reprogramar con fines de entrenar células y nuestro cuerpo, esta vez como la mejor arma para hoy combatir esta calamidad en salud pública global y mañana gestar el nacimiento de una nueva época dorada de la ciencia de la Biología Molecular y, con la explotación de su tecnología, de la biotecnología moderna. Un recuento para primero introducir estas maravillosas moléculas y enseguida relatar cómo se suscitaron estos logros y lo que de ellos se derivó, es el objetivo del presente ensayo.

BIOMOLÉCULAS Y LA VIDA EN EL PLANETA TIERRA

Un lugar especial en el universo para los biomoléculas

De entre la inmensidad inconmensurable del universo, no hay nada más complejo que la vida, que opaca y con mucho a la sofisticación estructural de los más misteriosos cuerpos celestes, como los *quasars*, *pulsars* y agujeros negros, entre otros tantos constituyentes de los cientos de miles de millones de galaxias de nuestro cosmos. Si bien a través de la evolución de éste los elementos sencillos o ligeros gradualmente dieron origen a otros más complejos o pesados, nada se compara con los compuestos orgánicos y aún menos con las biomoléculas a las que éstos dieron origen una vez que apareció la vida.

Sin invocar más que al nivel molecular de la vida, no hay estructura hecha de biomoléculas más compleja que el ribosoma [constituido por proteínas y ácidos ribonucleicos (más adelante descritos)]. Su extraordinario papel en la vida es fabricar las proteínas que son la expresión de la experiencia bioquímica exitosa que le permitió a

las células primitivas perpetuarse y sobrevivir, así como iniciar su interminable viaje evolutivo hasta el día de hoy.

El que en la complejidad de la función del ribosoma resida muy buena parte del secreto de la vida misma obedece a que las proteínas que sintetiza son en realidad los operarios de las células, ejecutando funciones que el azar y la necesidad han pulido en esa interminable cadena de perpetuación de las primeras células hasta la actualidad. Las versiones que vemos hoy de esas proteínas operando las células contemporáneas, son en realidad los experimentos que durante la evolución de la vida resultaron exitosos, entre muchísimos otros intentados y que, al resultar menos efectivos, fueron eliminados de esa interminable cadena evolutiva.

Esa función clave del ribosoma fabricando proteínas no es en realidad su mérito, aunque sí el de sintetizarlas con una altísima precisión y rapidez. La receta que usa para ensamblar las proteínas a partir de sus unidades de ensamblado (veinte tipos diferentes de aminoácidos) proviene desde los ácidos nucleicos. De éstos, el ácido desoxirribonucleico o DNA posee la codiciada receta y el ácido ribonucleico o RNA la recibe y la hace de mensajero (de allí el nombre de RNA mensajero), para llevársela al ribosoma, el cual la descodifica para convertirla en la instrucción de ensamblado de la proteína en cuestión. De hecho, variantes de este último ácido nucleico también se desempeñan como componentes estructurales (los referidos como RNA ribosomales) del mismo ribosoma y como auxiliares de éste transfiriéndoles los aminoácidos (por ello llamados RNAs de transferencia) del tipo, orden de engarzamiento y extensión que la propia receta dicta para cada proteína que requiere sea sintetizada.

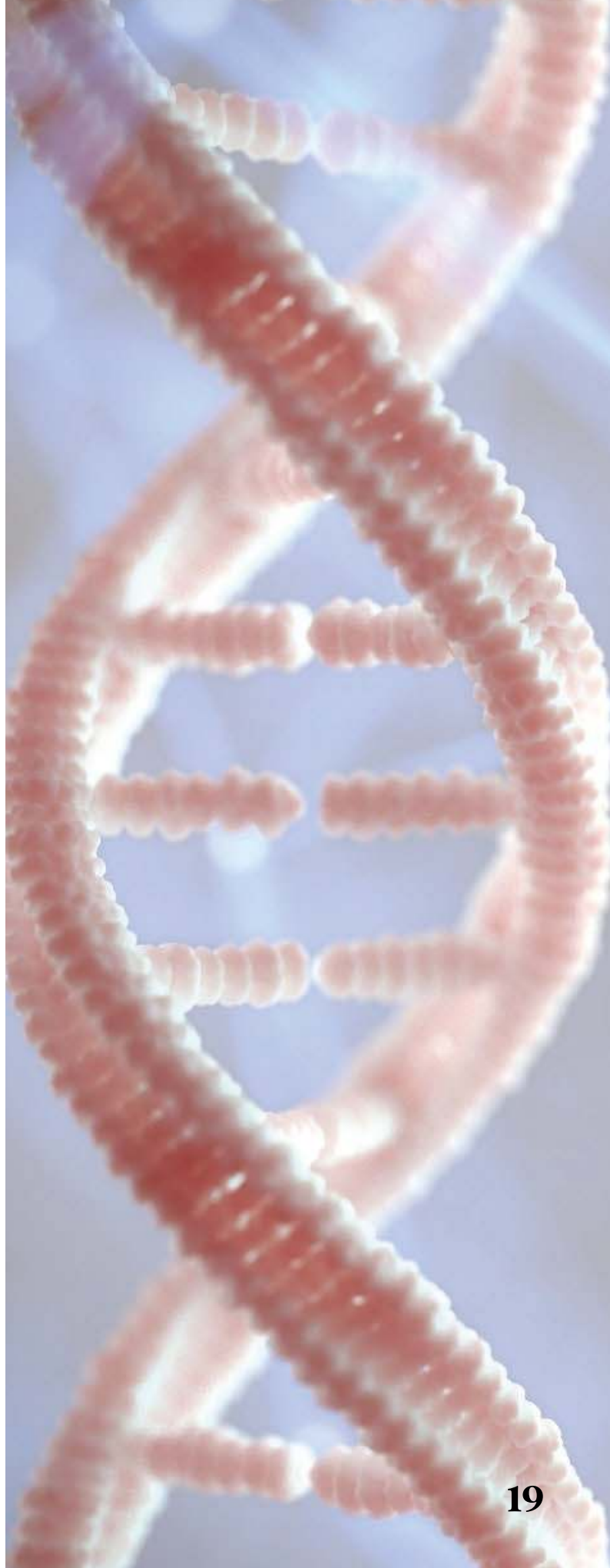
Las biomoléculas informativas: claves del milagro de la vida

Esas tres clases de biomoléculas (DNA, RNA y proteínas) son las que casi universalmente (algunas excepciones son ciertos virus) distinguen a las células de todos los seres vivos extintos, vivientes o que aparecerán en nuestro planeta, e incluso posiblemente llegarán a colonizar otros planetas (al menos de la clase de vida que surgió en el nuestro).

Su papel central en el universo, haciendo posible el milagro de la vida, tuvo su origen en nuestro planeta hace más de tres mil quinientos millones de años, cuando en minúsculas esferas de lípidos flotando en charcas se postula que empezaron a evolucionar algunas moléculas primitivas de RNA con propiedades incipientes de catalizar reacciones sobre las moléculas orgánicas abundantes en el caldo primitivo. Dichos nutrientes sirvieron a la postre tanto como fuentes de energía (almacenada durante su síntesis abiótica facilitada por el calor del planeta en vías de enfriarse, las radiaciones y las constantes descargas de las interminables tormentas de esa etapa embrionaria de nuestro planeta), como de ladrillos de construcción para edificar los materiales esenciales de las primeras células; amén de repuestos para mantenerlas en constante reconstrucción para mejorar la capacidad de éstas de sobrevivir en tan hostiles condiciones.

La evidencia apunta a que esa biomolécula catalizadora de las primeras reacciones de transformación de los referidos nutrientes fue el RNA. Además de esa actividad tradicionalmente referida como enzimática (que hasta hace poco se pensaba era un atributo único de la clase de proteínas referidas como enzimas y que para el caso del RNA fue bautizada como ribozimas), otro atributo indispensable para la continuidad de esos experimentos de formación de las primeras células era el de guardar “memoria” de esa capacidad, poder “replicarla” y “heredarla”. De nueva cuenta, la evidencia apunta a que los primeros reservorios de esa herencia incipiente o genomas primitivos fue también el RNA. Es decir, este peculiar ácido nucleico jugó un doble papel: el de ribozima y el de genoma de las células primitivas.

Pero el RNA como reservorio de la herencia tenía cuando menos un problema: la desaminación espontánea de sus citocinas (este ácido nucleico es un polímero de nucleótidos de adenina, guanina, citocina y uracilo). Esto ocasionaba la conversión de tales citosinas desaminadas en uracilos, imposibles de distinguir de los uracilos presentes originalmente en su estructura primaria. Para salvar esta limitación de las células primitivas, se inventó el DNA, en el cual se reemplazó al uracilo por la timina. Cualquier citocina desaminada que



resultara en un uracilo sería distinguible de la timina y por ende este error podría ser corregido, dándole mejores posibilidades a las células de iniciar su evolución que demandaría ir acumulando y perfeccionando sus genomas con más y mejores “recetas” para la fabricación de las proteínas celulares. Además, el DNA es también menos lábil que el RNA en condiciones de acidez y alcalinidad extremas, a la vez que es común que sea doble cadena, por lo que un error en una puede corregirse con la información original de la otra.

En la actualidad, los seres vivos, en su inmensa mayoría (hay excepciones, pues ciertos virus aún poseen genomas de RNA), atesoran y propagan (a través de la replicación), en el DNA, dicha experiencia bioquímica; además la usan (mediante la transcripción) para generar instrucciones portadas por el RNA para programar en el ribosoma la síntesis de proteínas (la traducción del mensaje desde el mundo de los ácidos nucleicos al de las proteínas), dentro de las que destacan las enzimas, las cuales se ocupan de ejecutar las transformaciones bioquímicas que hacen posible la vida.

La disyuntiva de la vida: autosuficiencia, dependencia o de plano insurgencia

Armadas con esas poderosas biomoléculas y sus capacidades, el problema a resolver para esos seres vivos unicelulares, que actuaron como vehículos para perpetuar las biomoléculas, era el suministro de energía para mover sus maquinarias. Unas optaron por devenir animales, es decir, operar a base de extraer alimentos primero del entorno en la forma de las moléculas orgánicas –que, como ya se dijo, se sintetizaron al calor de las condiciones del planeta primitivo y abundaron en los entornos donde merodeaban las células primitivas–, pero que cuando éstas escasearon se dedicaron a tomarlas de otras células a las que devoraron. Otras inventaron la fotosíntesis para extraer la energía que necesitaban para las reacciones de su metabolismo a partir del sol, siendo los ancestros de las plantas contemporáneas. Y otras más, de plano optaron por invadir a ambas, convirtiéndose en parásitos.

Como para parasitar bastaba con poseer la capacidad de invadir y secuestrar al aparato de

síntesis de la célula asaltada, casos extremos de estos experimentos generadores de células venidas a menos en sus capacidades resultaron en la generación de los virus. En el origen de éstos, además de esta hipótesis de regresión, también se postulan otras ideas para su generación, como el de originarse como tales desde un principio y logrando sobrevivir precisamente por su capacidad para “parasitar” a células más completas. Una más propone que quizá los virus surgieron como una vía de escape para genes que se “revelaron” contra el conjunto en el genoma primitivo.

Cualquiera que haya sido su origen, optaron por retener tan sólo los componentes mínimos para invadir y sabotear a las células parasitadas. En el caso de los virus que nos afectan: una envoltura de lípidos para poder penetrar nuestras células, algunas proteínas en ésta para que, actuando como llave, pudiera abrirse paso al interior de las células de nuestro cuerpo (aprovechando alguna proteína de las propias células en su membrana a manera de cerradura) y un ácido nucleico (ya sea RNA o DNA) para, una vez introducido a nuestras células, imponerlo sobre el de éstas, obligándolas a fabricar más copias de sí mismos, dejando como rastro de su paso sólo restos de las células que fueron sus víctimas.

BIOMOLÉCULAS EN LA REPROGRAMACIÓN CELULAR

Preparándose para arrancarle los secretos a las células contemporáneas

Por lo arriba reseñado, las biomoléculas, y más particularmente los ácidos nucleicos, atesoran los secretos que hicieron posible el milagro de la vida. Como desde mi adolescencia me visualicé como un investigador yendo tras esos secretos de la vida, las decisiones que a continuación detallo me encaminaron en el sendero correcto.

El primer paso hacia esa meta fue optar por instruirme en la biomedicina, empezando por la bioquímica y la genética, para lo cual cursé la carrera de Biología y buena parte de la de Químico Biólogo Parasitólogo; amén de también cuanto curso extracurricular (incluidos de posgrado) pude o me permitieron acceder.

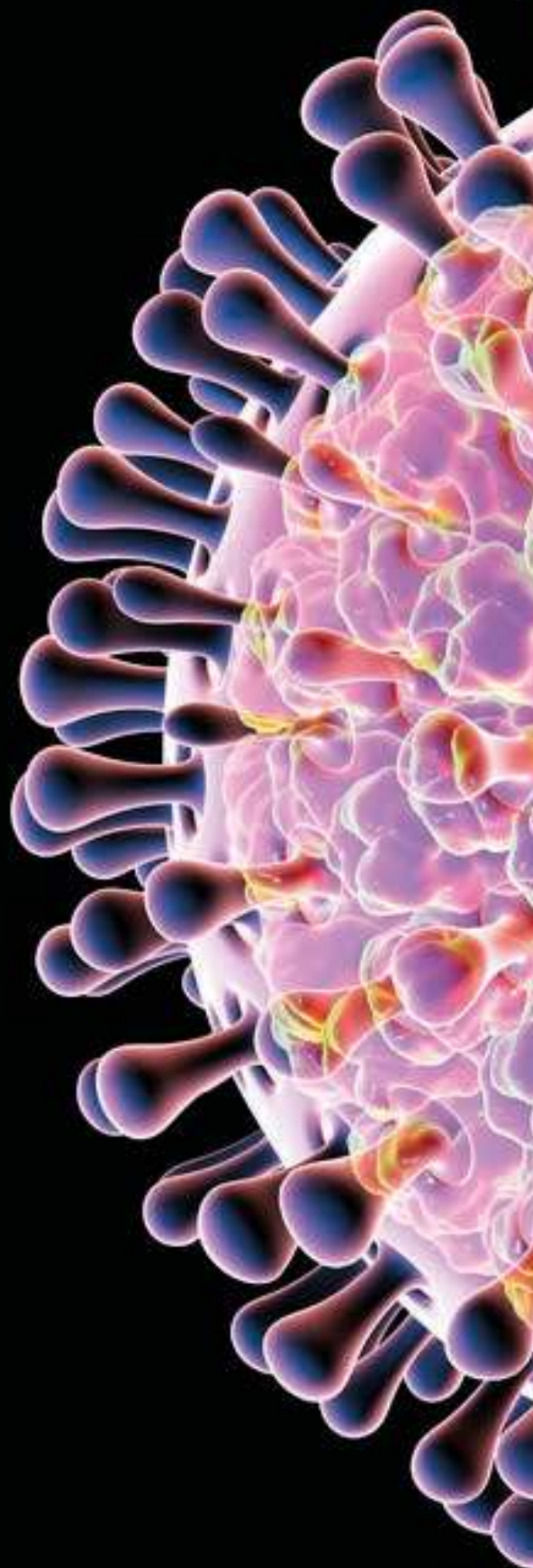
El segundo fue desarrollar mi tesis de licenciatura buscando aislar y caracterizar los núcleos de las células de la placenta humana, practicando con sus ácidos nucleicos ensayos *in vitro* de transcripción con el DNA y de traducción con su RNA. Y el tercero, y aún más trascendental, fue desarrollar estudios de posgrado en Biología Molecular en las mejores universidades del mundo: la de Texas en Houston y la Louis Pasteur de Estrasburgo, Francia.

Con esta preparación inicié mi carrera como cazador de las unidades universales de la herencia de los seres vivos que son los genes (en esencia el genoma es el paquete de genes particulares que cada especie posee como el conjunto de su experiencia bioquímica única para funcionar). La meta que me propuse fue entender cómo están organizados, cómo es que funcionan y de qué manera son controlados.

¿Qué es un gen?, ¿cómo funciona?, ¿cómo se controla?

Para contestar estas preguntas, apoyándome en el modelo de la placenta humana, lo primero que logré fue aislar el RNA celular y separar de éste la fracción de los RNA mensajeros (RNAm). Al analizarlos por electroforesis en gel, noté una banda prominente a la altura del peso molecular de referencia correspondiente a los 900 nucleótidos. Enseguida los traduje usando unas preparaciones de ribosomas de reticulocitos de conejo y, otra vez, figuró entre las proteínas sintetizadas una muy prominente con un peso molecular de alrededor de 22,000 daltones. Al usar un anticuerpo contra la hormona lactogénica placentaria (HPL), esta banda reaccionó, lo que la identificó como dicha hormona.

Luego usé los RNAs para generar por transcripción reversa y clonación (recurriendo a la tecnología de recombinación del ADN más adelante explicada en detalle) en un vector plasmídico una biblioteca de DNA complementarios (DNAc) a éstos, de la cual aislé el correspondiente al más abundante, que resultó ser el que codifica precisamente para la referida hormona (HPL). Posteriormente, usando este DNAc como sonda, fue posible aislar hasta cinco genes de



una biblioteca de genes humanos, que resultaron ser integrantes de la familia génica de esta hormona y de la HGH (familia HGH-HPL), su pariente más cercano en la evolución (dada la alta similitud entre los genes de estas hormonas, la misma sonda capturó ambos tipos).

En seguida, usando el DNAC de HPL contra uno de los genes y analizando los híbridos al microscopio electrónico, descubrí cuatro intrones en el gen, pero ausentes en el DNAC (por ser copia del RNAm ya maduro, dichos intrones fueron removidos) que es un distintivo de todos los genes en esta familia. También con el primero como sonda e hibridándolo contra el cariotipo, ubiqué la posición de este racimo de genes en el brazo largo del cromosoma 17, siendo la primera vez en que genes diferentes a los altamente repetitivos (como el de los RNAr y las histonas) de nuestro genoma eran localizados en el cariotipo humano.

Insertamos los genes en un vector de expresión para células eucarióticas y al introducirlos en cultivos de éstas logramos demostrar que todos, menos uno, producían proteínas. El que no, confirmó la predicción derivada de su secuenciación que le había identificado como un potencial gen inactivo o pseudogen (pues se le había descubierto una mutación que se anticipaba le impediría su expresión).

Finalmente, y como uno de los descubrimientos culminantes de mi sueño de arrancarle los secretos a las células, usando los genes aislados y reinsertándolos en células de origen placentario, otras derivadas de la hipófisis y unas más provenientes de otros tejidos diferentes a esas dos, descubrí que lo que regula que unos funcionen en la hipófisis (el de la HGH) y otros en la placenta (el HGH-V y los HPLs), reside en la porción frente a ellos llamada el promotor génico, que posee arreglos modulares de sitios de unión a proteínas fabricadas por las células y que actúan unas como encendedores y otras como represores de la actividad de ciertos genes, a las cuales en conjunto se les refiere como factores transcripcionales. En efecto, descubrí que los de la primera clase (encendedores) presentes en la hipófisis únicamente se unen al gen hipofisiario

y los de la segunda (represores) sólo lo hacen a los genes placentarios (resultando en la expresión de sólo el gen de la HGH en este tejido); en tanto que este esquema en la placenta funciona a la inversa, es decir, los de la primera clase activan a los genes placentarios y los de la segunda reprimen al hipofisiario.

Así, mi sueño se concretó gracias a este maravilloso modelo de una familia génica con características únicas de actividad diferencial espacial (en tejidos diferentes) y temporal (a lo largo del embarazo y tras el nacimiento). Con estos descubrimientos sobre la estructura, función y regulación de los genes, lo que se antojaba enseguida era usar este conocimiento con propósitos diagnósticos y terapéuticos.

Biomoléculas como armas contra las enfermedades

Con el surgimiento, a inicios de la década de 1970, de la tecnología de recombinación del ADN, también referida como clonación molecular o ingeniería genética, adquirimos una capacidad inusitada no sólo para arrancarle aún más secretos a las células, como espero haya quedado ilustrado en el pasaje anterior, sino también para usar sus biomoléculas vitales con fines de innovación diagnóstica y terapéutica. Esta tecnología consiste en el uso de enzimas, vectores y técnicas que permiten aislar genes, propagarlos, practicarles cambios, reintroducirlos a células, determinarles la secuencia de los nucleótidos que les constituyen y mucho más.

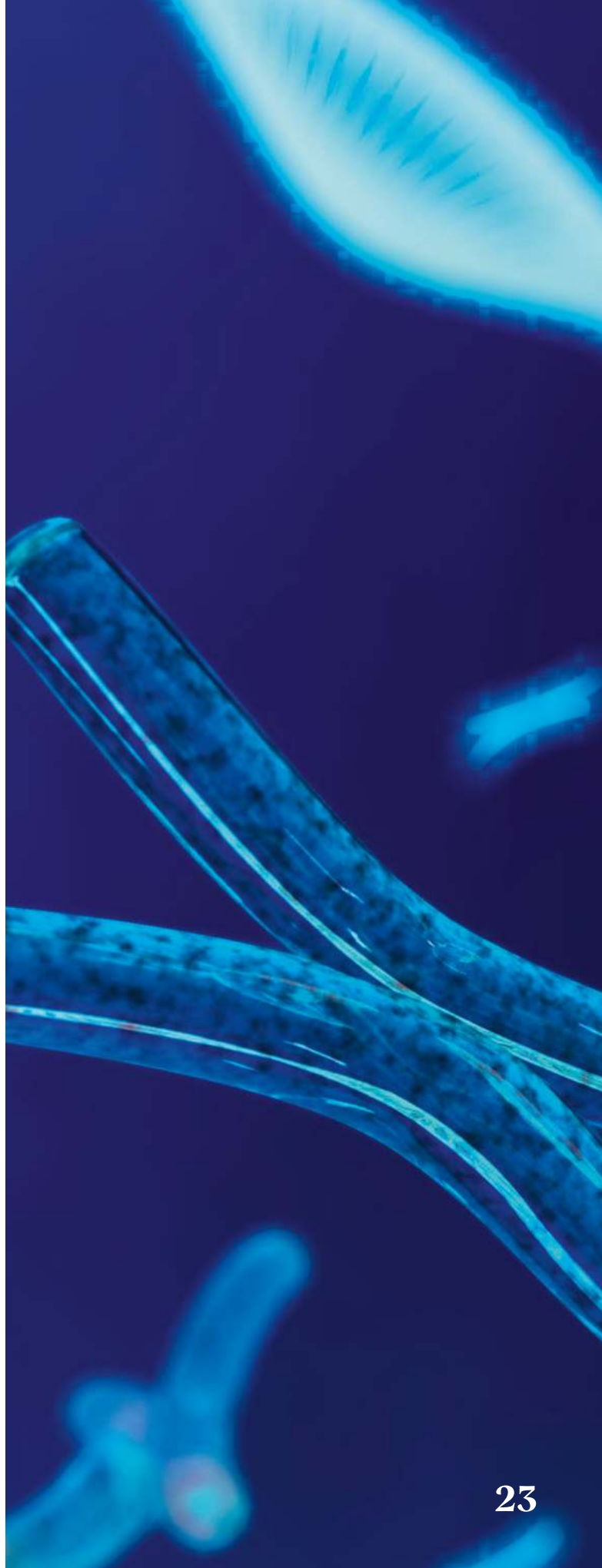
De entonces a la fecha hemos venido usando genes para, por ejemplo, introducirlos a algún tejido afectado por cáncer, buscando mediante varias estrategias combatir el tumor (campo referido como terapia génica). También para reprogramar microorganismos que actuando como biofactorías manufacturan proteínas con propiedades terapéuticas, como la propia HGH (campo conocido como biotecnología molecular o simplemente biotecnología moderna).

En nuestros laboratorios practicamos con éxito ambas avenidas vanguardistas de la investigación biomédica aplicada. Por un lado, buscando ayudar a infantes con retraso en el crecimiento, decidimos inventar un nuevo proceso

para fabricar HGH biosintética, por lo que usamos el gen de esta hormona para reprogramar levaduras para que la fabricaran y dicha hormona pudiera ser usada para tratar a esos infantes. Pero en ese intento descubrimos que unos infantes respondían bien y otros para nada al tratamiento con la HGH biosintética. Fue así como, buscando una explicación a este enigma, descubrimos que una de las principales causas es la ausencia en estos últimos del gen de la HGH. No contentos con ello, desarrollamos una prueba a base de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que permite diagnosticar si dicho gen está presente o ausente en el genoma de los infantes. Los de este último caso, al carecer del gen y su cuerpo nunca haber visto a la HGH, al administrarles la biosintética desarrollan anticuerpos contra ella y por tanto neutralizan el tratamiento. Nuestra prueba resultó ser la primera de acompañamiento para un tratamiento desarrollada en la era genómica, campo que ahora se conoce como medicina personalizada.

Apoyándonos en nuestro conocimiento del control de la expresión espacial de los genes, incursionamos en avenidas innovadoras de la terapia génica, logrando, por ejemplo, construir un virus quimérico entre el adenovirus y el del papiloma humano capaz de replicarse selectivamente en células portadoras de este último, como las cancerosas del cuello cervicouterino. A la vez, y ya a nivel hospitalario, lanzamos el primer protocolo clínico de terapia génica en Latinoamérica (LATAM). Este ensayo clínico con el que inauguramos la era de la terapia génica en LATAM, consistió en administrar a pacientes con cáncer de próstata en etapas iniciales otro virus quimérico, también a base de un adenovirus, pero que en este caso portaba un gen para una enzima viral capaz de procesar en las células inyectadas un medicamento que se les administró a los pacientes y que dicha enzima convertía en una molécula análoga a un nucleótido, el cual, cuando se incorporaba accidentalmente en la replicación celular, la frenaba, ocasionando la muerte de dicha célula.

Como *bona fide* dicha muerte celular liberaba antígenos distintivos del proceso maligno de



esas células cancerosas que el sistema inmune reconocía y, por ende, le servía para atacar a las células cancerosas que hubieran escapado a la inyección viral. Es decir, con estos tratamientos de terapia génica logramos explotar al DNA para reprogramar células para luchar contra las enfermedades y con los de inserción de genes en levaduras, para fabricar medicamentos biotecnológicos también para combatirlos.

BIOMOLÉCULAS PARA ENTRENAMIENTO CELULAR

El ancestral RNA hace su regreso triunfal

La experiencia trabajando con el RNAm de las células humanas me enseñó a reconocer cuán lábil es este biomaterial, pues si entrara en contacto con restos de microbios, sudor, saliva, etcétera, las RNAsas abundantes en estos potenciales contaminantes lo degradan fácilmente. No obstante, contar con suficiente RNAm puro e intacto para experimentar nunca fue un problema, pues la fuente que yo escogí como modelo experimental (la placenta humana) resultó muy económica, abundante y accesible (a cualquier hora en hospitales de maternidad).

Como trabajar con DNA es mucho más conveniente que con RNA, la tecnología del DNA recombinante redituó una versión igual de valiosa que el propio RNAm, pero en este caso renovable, estable y fácilmente manipulable: el DNAc. Con éste como punto de partida, y como ya se abarcó en las secciones anteriores, me fue posible aislar, caracterizar, descubrir la anatomía y hasta usar los genes de la familia HGH-HPL y al DNAc de éstos para reprogramar células y descubrir la clave del control de la expresión tisular diferencial, en tanto que al DNAc para hacer lo propio con levaduras, pero con el propósito de fabricar la HGH biosintética.

En pocas palabras, gracias a la tecnología del DNA recombinante, ya no fue necesario lidiar con el delicado RNAm. Bueno, pero no para siempre, pues cuando todo parecía bajo control, llegó la pandemia de la COVID-19 para regresar de mi pasado al RNAm, pero esta vez para ser usado en la batalla por desarrollar una vacuna segura y efectiva contra el virus que es su agente causal,

el SARS-CoV-2. Sólo que esta vez con un rol aún más protagónico que el propio DNA y las proteínas, a las que ya nos habíamos acostumbrado a ver como las mejores armas de la biotecnología moderna en la lucha contra las enfermedades.

Mi reencuentro con el RNAm fue consecuencia del compromiso como profesor ante la emergencia de dicha pandemia, que me hizo involucrar en diversos proyectos para ayudar a enfrentarla, destacando los siguientes: I) la implementación del servicio diagnóstico del virus en mi laboratorio privado, II) la participación en un equipo ensayando el reposicionamiento de antivirales para tratamiento, III) el apoyo a la empresa mexicana a cargo del desarrollo de la vacuna *Patria*, IV) la procuración de donativos de equipos de protección para el personal que atendía a los pacientes con COVID-19 del hospital de mi *alma mater* y, V) facilitar que una de las empresas fabricantes de vacunas viniera a nuestro país a realizar los ensayos de fase 2 de su vacuna a base precisamente del RNAm.

Pero para poner en contexto el regreso triunfal del RNAm a la biotecnología moderna, es menester reconocer que la dimensión de la amenaza que representó la pandemia de la COVID-19 (que llegó a todos los rincones del planeta como un gran tsunami desde Wuhan, China, donde en diciembre de 2019 se reconoció un primer caso como una neumonía atípica y que resultó ser la COVID-19) fue tal, que para enfrentarla vimos cómo se echó mano de todo el poderío que la biotecnología moderna puede ofrecer.

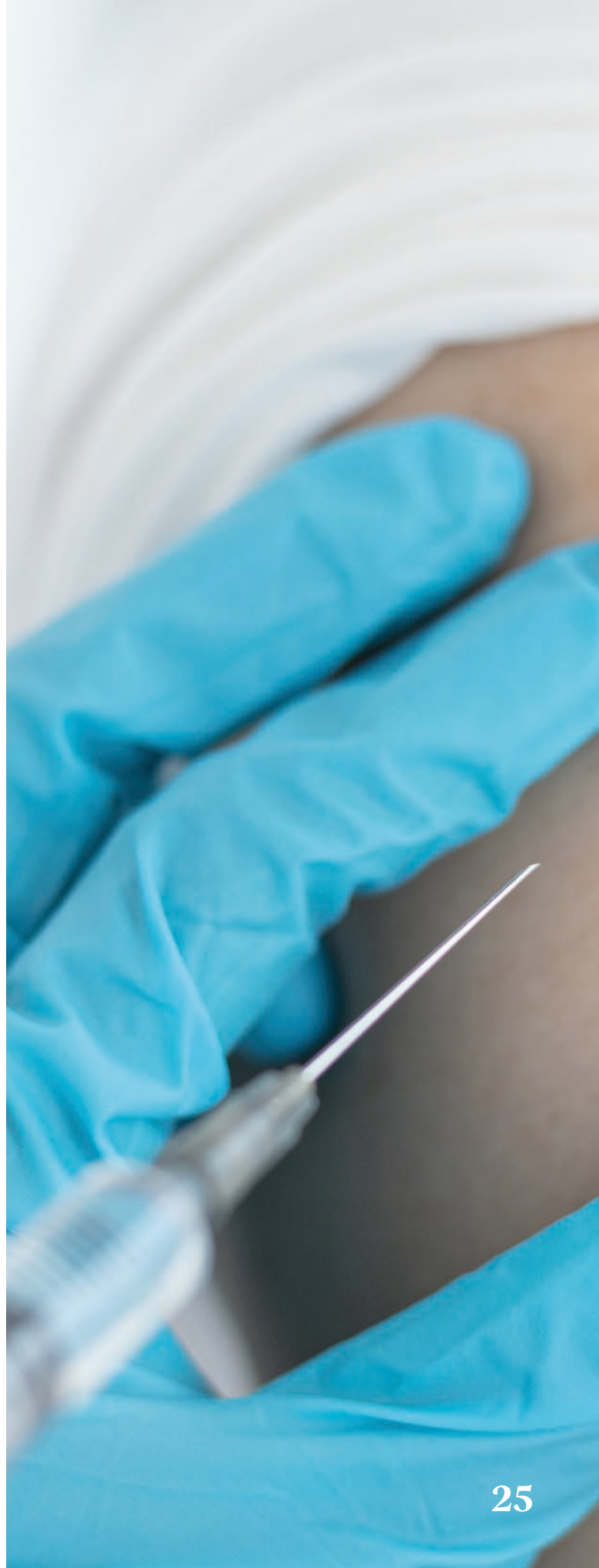
Hitos casi a manera de récords mundiales en la lucha que aún hoy en día continúa contra la pandemia, incluyen el que a escaso un mes de identificarse el virus SARS-CoV-2, se reveló la secuencia de su genoma. Enseguida, y sin perder ni un minuto, se aprovechó esta información de los casi 30,000 ribonucleótidos del genoma viral para identificar a las principales proteínas codificadas por éste, siendo la de membrana o *M*, la de la nucleocápside o *N*, la de envoltura o *E* y la de la proteína pico o espícula o *S*. Y, habiéndose establecido por otra parte que el mecanismo de invasión del virus sobre las células humanas descansa en la interacción de esta proteína *S* con

el receptor ACE-2 de éstas, las baterías del armamento de la biotecnología moderna se dirigieron a buscar el reentrenamiento del sistema inmune para reconocerla y atacarla.

Ante la emergencia sanitaria por la rápida expansión del virus y los enormes riesgos para la salud y la economía de la población humana, se aliaron gobiernos, fundaciones filantrópicas y empresas farmacéuticas y biotecnológicas para desarrollar y probar rápidamente (otro récord mundial) nuevas vacunas. A los enfoques tradicionales de cultivar el virus para luego purificarlo e inactivarlo o atenuarlo tras cultivarlo continuamente en el laboratorio hasta perder su virulencia, se le sumaron inmediatamente nuevos, basados en las biomoléculas de la tríada protagonista de esta historia. A saber:

- **Proteínas.** Se reprogramaron células de insecto para fabricar la proteína *S*, útil tanto para desarrollar pruebas diagnósticas para la detección rápida de anticuerpos (prueba rápida de anticuerpos antiSARS-CoV-2) en pacientes con sospecha de infección (los asintomáticos o con síntomas leves que se hacía menester distinguirlos de los de un resfriado), como para usarla como antígeno para fabricar anticuerpos con los que a su vez se detecta a dicho antígeno, pero en exudados nasos y orofaríngeos (prueba rápida del antígeno del SARS-CoV-2) y como para administrarlo a las personas con fines de entrenamiento del sistema inmune (vacunación) para hacer frente a subsecuentes infecciones tan pronto sucedieran y evitar con ello que progresaran a cuadros graves de la sintomatología de la COVID-19.

- **DNA.** Partiendo precisamente de la secuencia nucleotídica de la proteína *S*, se manipularon virus, particularmente al adenovirus, para usarlos como caballo de Troya para insertar en las células de las personas el gen codificante de la multicitada proteína viral. Esto con el afán de entrenar al sistema inmune de las mismas a reconocerla y a fabricar anticuerpos en su contra para estar preparados para un futuro encuentro con el virus.



• RNA. Pero lo que sí fue una gran sorpresa, fue el que, gracias a mis actividades como consultor de empresas farmacéuticas y fondos de capital de riesgo, al acudir a la ciudad donde Frederich Miescher aisló, en 1869, por vez primera al DNA, Tubinga, Alemania (que en aquel entonces no se le reconoció como tal, sino que se le bautizó como nucleína), en calidad de evaluador de una supuesta tecnología casi inverosímil para reemplazar a las proteínas y al DNA para fabricar medicamentos, me reencontré con el RNAm. Grande fue mi sorpresa al descubrir allí que ya existían grupos pioneros, como el de la empresa CureVac, motivo de mi visita, probando este otro biomaterial como la base de una tecnología futurista que vendría a revolucionar la industria farmacéutica, pero que la pandemia de la COVID-19 la trajo al presente.

La anticipada llegada de la nueva era del RNAm

Ante la expansión y magnitud global inusitadas de la amenaza de la pandemia COVID-19, se echó mano de todas las tecnologías generadoras de las biomoléculas, buscando entrenar el sistema inmune de las personas a reconocer el virus ante la infección y detenerlo antes de que progrese a la fase pulmonar, de allí a la hiperinflamatoria y luego a la trombótica, con el consecuente agravamiento de los síntomas, la hospitalización, el entubamiento y el riesgo para entonces ya muy alto de un desenlace fatal.

La mayoría de las biofarmacéuticas que han logrado aprobación, le apostaron a manipular el DNA para fabricar vacunas a las que se les refiere como vectorizadas (por usar a vectores como lo de origen de adenovirus), como las de AstraZeneca, Johnson & Johnson, Instituto Gamaleya (la Sptunik V) y CanSino, principalmente. Otras compañías optaron por fabricar la proteína S por biotecnología moderna, para usarla como el antígeno para entrenar al sistema inmune, como es el caso de la compañía NovaVax. Pero unas cuantas, que ya venían explorando la tecnología del RNAm como el “entrenador” de las células para que éstas fabricaran proteínas exógenas, aceleraron sus desarrollos para precisamente administrar mediante las inyecciones el RNAm

de la referida proteína S del SARS-CoV-2. Las empresas líderes en esta nueva tecnología son Pfizer-BioNTech, Moderna y, aunque con menos éxito comercial todavía, la propia CureVac.

Millones de personas han recibido vacunas a base de RNAm y las noticias que emergen conforme los datos se revisan, es que la inmunidad generada podrá ser de muy buena calidad y duradera. A pesar de ser una tecnología emergente, ha quedado demostrado su enorme potencial y uno puede suponer que acabará desplazando al uso de proteínas terapéuticas, al reemplazar los biorreactores de la biofarmacéuticas por nuestro cuerpo mismo como planta de producción de las nuevas proteínas terapéuticas.

CONCLUSIONES

Sin duda alguna, la medicina personalizada es el futuro de la salud, y el énfasis que se le debe dar es el que sea anticipativa y preventiva. Lograrlo descansa en profundizar nuestro entendimiento del papel de las biomoléculas de la herencia, claves en el funcionamiento celular, es decir, el ADN, el ARN y las proteínas. Igualmente, en el dominio de las técnicas que les caracterizan, manipulan y permiten explotarles juiciosamente para innovar el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades.

REFERENCIAS

- Barrera-Saldaña, H.A. (1992). *Información genética. Su estructura, función y manipulación*. Colección Ciencias Básicas, Conacyt: México.
- Barrera-Saldaña H.A. (1998). Growth hormone and placental lactogen: biology, medicine and biotechnology. *Gene*. 211:11-18.
- Barrera-Saldaña, H.A. (2019). Origin of personalized medicine in pioneering, passionate, genomic research. *Genomics*. 112(1):721-728.
- Barrera-Saldaña, H.A. (2021). Un profesor universitario ante la pandemia COVID-19. *Ciencia UANL*. 24(109):42-50.
- Delgado-Enciso, I., Cervantes-García, D., Martínez-Dávila, I., *et al.* (2007). A potent replicative delta-24 adenoviral vector driven by the promoter of human papillomavirus 16 that is highly selective for associated neoplasms. *The Journal of Gene Medicine*. 9:852-861.

Rojas-Martínez, A., Manzanera, A., Sukin, S., et al. (2013). Intraprostatic distribution and long-term follow-up after AdV-tk immunotherapy as neoadjuvant to surgery in patients with prostate cancer. *Cancer Gene Therapy*. 20:642-649.

Watson, J.D., Tooze, J., y Kurtz, D.T. (1983). *Recombinant DNA: A short course*. Scientific American books. WH Freeman press: New York.

Descarga aquí nuestra versión digital

