



El paradigma emergente de la nueva biología

Antonio Fraguas

Los avances en biología molecular experimentados en la segunda mitad del siglo XX están dando sus frutos: un novedoso enfoque en las ciencias de la vida que los expertos han bautizado como «nueva biología». Por fin se empieza a arrojar luz sobre la universalidad de los elementos estructurales de la vida y, por primera vez, se abre la puerta a que el ser humano intervenga sobre su propio cuerpo y su destino como especie.

El premio Nobel de Medicina, Sydney Brenner, declaró en una ocasión: «El problema es que todas estas discusiones públicas sobre la genética, los organismos modificados, la clonación... tienen muy poca base científica. Nuestro gran desafío es hacer que el público entienda mejor este campo tan complicado». El campo al que se refería Brenner responde a lo que en algunos ámbitos se denomina «la nueva biología», un área de conocimiento en el que se suman disciplinas y técnicas que abarcan desde la rampante biología de sistemas a la bioinformática, pasando por la biomedicina y la nutrigenómica.

La «nueva biología» nace íntimamente ligada al desarrollo de tecnologías innovadoras, como las herramientas robotizadas de secuenciación genética del DNA o los supercomputadores. Además, cada vez es mayor el número de empresas interesadas en comercializar las aplicaciones extraídas de este campo de conocimiento. En el horizonte, los retos que se plantean no tienen nada de nuevo. Como siempre desde un tiempo para esta parte, son la lucha contra la enferme-

dad, el envejecimiento o incluso la muerte; pero también por la conservación del planeta. Lo que ha cambiado es el enfoque, en buena medida gracias al progreso tecnológico y al acceso a nuevas herramientas. Y es este enfoque, junto con los nuevos desarrollos, lo que está suscitando un fuerte debate entre gobiernos, ciudadanos, grupos religiosos y organizaciones ecologistas y de consumidores.

«Los humanos ya no estamos sujetos a las leyes de la evolución», indica al respecto Ginés Morata, profesor de investigación del Centro de Biología Molecular

Severo Ochoa (CBM, CSIC-UAM). «Curamos a nuestros enfermos, manipulamos nuestro propio DNA». Ésta es, asegura, la principal diferencia de la nueva biología respecto a la más convencional. «Antes sólo se describía la naturaleza, ahora podemos experimentar con causas y efectos.»

► Grandes áreas

Ginés Morata impartió el pasado mes de febrero un conjunto de tres conferencias dedicadas a valorar el impacto social de la nueva biología. Las conferencias se celebraron en la sede madrileña de la Fundación BBVA, y en ellas quedó claro que la dirección que está tomando el conocimiento en ciencias de la vida permite abordar grandes temas con un nivel de profundidad y con una celeridad sin precedentes.

En opinión de Jesús Ávila, ex director del CBM, las grandes áreas de la nueva biología pasan por la nutrición, la biomedicina y la bioinformática. En el desarrollo de nuevos fármacos, Ávila distingue dos líneas, las que corresponden a las enfermedades degenerativas y de patologías agudas. «Creo que en el futuro



GINÉS MORATA, profesor de investigación Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM)

Los humanos ya no estamos sujetos a las leyes de la evolución... Antes sólo se describía la naturaleza, ahora podemos experimentar con causas y efectos.'



JESÚS ÁVILA, profesor de investigación Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM)

La bioinformática nos permite interpretar los descubrimientos a través de experimentos *in silico*, sin tener que utilizar ni células ni individuos.'

inmediato cabe esperar mucho en ambos campos», reflexiona. Con respecto a la bioinformática, el investigador habla de una relación obligada. «[La bioinformática] nos permite interpretar los descubrimientos a través de experimentos *in silico*, sin tener que utilizar ni células ni individuos.» En cualquier caso, Ávila distingue: «Éstas serán las áreas en las que se aplicará la nueva biología, pero en ciencia básica no sabemos por dónde irán los tiros». El desconocimiento del futuro no es, a juicio de Ávila, un obstáculo: «Eso es lo bonito de esta profesión: si ya lo supiéramos todo no tendríamos empleo».

► Biología de sistemas

Uno de los campos emergentes es el de la llamada biología de sistemas. Esta disciplina supone un cambio de enfoque metodológico, un tránsito de la linealidad a la globalidad, del análisis a la síntesis: entender los procesos biológicos en su contexto y predecir el comportamiento de diferentes compuestos orgánicos en toda su complejidad, dentro de un sistema vivo, y no de manera aislada.

«Es un concepto complicado», señala Miguel Beato, director del Centro de Regulación Genómica de Barcelona (CRG). «Para nosotros se trata de modelar sistemas biológicos complejos mediante valores matemáticos y después, en el ordenador, someter dichos sistemas a diferentes interacciones para ver cómo reaccionan», postula.

Esta nueva biología *in silico* permitirá, según Beato, que las empresas farmacéuticas ahorren tiempo y dinero, puesto que se podrán descartar nuevas moléculas para fármacos tras un sencillo y rápido experimento por ordenador. Por tanto, al menos en teoría, no hará falta trabajar con animales ni con cultivos celulares. El director del CRG explica que se acaba de modelar el sistema de control de una bacteria, con cuatro o cinco componentes, y que ahora se puede saber, a través del ordenador, cómo reaccionará dicho organismo a un determinado fármaco. Ya no es necesario tener el animal delante.

«En el futuro habrá más ordenadores y menos tubos de ensayo, culminaremos el paso de la descripción de seres vivos a la predicción de su comportamiento interno», añade Beato. La trascendencia del concepto, así como su teórico potencial, ha llevado al CRG a definir un programa en biología de sistemas muy ligado a la genómica estructural y a la biología computacional. Ejemplos de programas similares escasean no sólo en Europa, sino también entre las grandes potencias científicas mundiales como Estados Unidos y Japón. Para comandar una línea considerada por el propio Beato como «pionera en España y en Europa», el CRG ha pensado en Luis Serrano, hasta la fecha director de programa del EMBL en Heidelberg (Alemania).

► Biomedicina

La segunda gran área de la nueva biología corresponde a ciencias de la salud, en la que están emergiendo desde hace poco menos de un decenio disciplinas como la medicina genómica o la farmacogenómica. Desde ellas se están llevando al ámbito médico conocimientos extraídos del genoma humano y de otros organismos, según explica el coordinador del Programa de Genes y Enfermedad del CRG, Xavier Estivill.

El equipo de este investigador está desarrollando trabajos sobre los factores genéticos de la adicción a diferentes sustancias y sobre la determinación genética de patologías como la hipertensión, la depresión posparto o la psoriasis, entre otras. Todas ellas tienen en común, como ocurre con la investigación que se desarrolla en multitud de enfermedades, la voluntad de establecer qué relación hay entre un gen o un paquete de genes y la aparición del proceso patológico. Es lo que en



XAVIER ESTIVILL, coordinador del Programa de Genes y Enfermedad del Centro de Regulación Genómica de Barcelona

Europa tiene ahora mismo un 10 % de la capacidad mundial de secuenciación de genes, mientras que Estados Unidos cuenta con el 70 % y Asia con el 20 % restante.'

su día recibió el nombre de «la medicina basada en los genes» o, lo que viene a ser lo mismo, tratar de definir capacidades de modificación sobre un mecanismo que alterado por mutación o error biológico desencadena una enfermedad.

En esta misma área se están experimentando avances en el diseño de fármacos. El objetivo que se persigue es, conociendo el genotipo de un paciente, diseñar un fármaco a su medida

y determinar exactamente cómo actúa dicha sustancia en cada organismo. Según la Biotechnology Industry Organization (BIO), en la actualidad existen más de 370 fármacos biotecnológicos basados en este principio en distintas fases clínicas, dirigidos a curar o paliar los efectos de más de 200 enfermedades.

Los principios sobre los que se inspira esta nueva generación farmacológica podrían suponer, más pronto que tarde, un cambio de actitud, de comportamiento y de actuación en los grandes laboratorios farmacéuticos. Sabido es que la *big pharma* se enfrenta en estos momentos a una situación de crisis agravada por el escaso número de nuevos fármacos que aparecen en el mercado y a los pobres resultados cualitativos que éstos, en general, ofertan al paciente y al sistema sanitario.

Aunque es previsible que la metodología clásica de investigación en nuevos fármacos se mantenga por un tiempo, lo cierto es que el concepto de diseño racional, entendido como la comprensión de los mecanismos fundamentales de la enfermedad y el diseño de moléculas específicas que actúen sobre ese mecanismo, acabará generalizándose. Es en este ámbito donde los expertos auguran un futuro expansivo para las pequeñas compañías biotecnológicas, dotadas de mayor flexibilidad y agilidad que cualquier gran multinacional, con estructuras administrativas y objetivos económicos considerados, en general, demasiado rígidos. La rigidez es precisamente lo que limita la asunción de riesgos económicos, algo que, hoy por hoy, forma parte ineludiblemente de las primeras etapas de investigación y diseño



MIGUEL BEATO, director del Centro de Regulación Genómica de Barcelona

En el futuro habrá más ordenadores y menos tubos de ensayo, culminaremos el paso de la descripción de seres vivos a la predicción de su comportamiento interno.'

de nuevas moléculas con interés farmacológico.

Los avances en terapia génica, otro de los grandes campos abiertos por la biomedicina, también se enfrentan a límites que van más allá de la cuestión económica. Es cierto que la posibilidad de introducir un gen en células anómalas para que éstas obedezcan nuevas instrucciones y funcionen correctamente está dando ya sus frutos. Es el caso de patologías como la de los llamados «niños burbuja» (inmunodeficiencia combinada grave humana X1), individuos que nacen sin un sistema inmune y que deben vivir aislados del resto del mundo para no morir. La terapia génica en estos individuos ha cosechado un éxito relativo desde los primeros ensayos en 1999, dado que la mayoría de los 18 pacientes tratados hasta el momento ha conseguido curarse.

Pero para que el éxito deje de ser relativo hay que resolver previamente conceptos básicos. Por ejemplo, metodologías para resolver el gen o paquete de genes que es necesario introducir o modificar; establecer *vehículos* seguros e inocuos para el *transporte* de genes; o esclarecer los mecanismos biológicos y moleculares para que la acción reparadora de la terapia génica no sea en exceso local. A todo ello cabría añadir la definición de mecanismos de evaluación de la seguridad de los métodos empleados y, por supuesto, de eficacia.

La resolución de todos estos aspectos es lo que ha ido retrasando el plazo de traspaso de la nueva tecnología de los laboratorios básicos a la clínica, aunque distintos ensayos clínicos han sido puestos en marcha en el último decenio y sus resultados, contrariamente a lo que suele desprenderse de artículos periodísticos, son prometedores. No obstante, ninguno lo es a corto plazo.

► **Plataformas**

«Hay perspectivas prometedoras, pero en biomedicina es necesario contar con grandes plataformas de secuenciación del genoma», indica Estivill. «En Europa sólo existe el Instituto Sanger, en el Reino Unido», agrega. Estivill está promoviendo la idea de crear en España un centro de alta tecnología en ciencias genómicas. «Europa tiene ahora mismo un 10 % de la capacidad mundial de secuenciación de genes, mientras que Estados Unidos cuenta con el 70 % y Asia con el 20 % restante», añade.

¿El fin de la biología?

Desde el punto de vista metodológico, la nueva biología plantea dos cuestiones: ¿Nos enfrentamos a un nuevo paradigma científico? ¿Conseguirá la nueva biología convertirse en una disciplina predictiva, en una ciencia exacta? Expertos como Miguel Beato aseguran que sí. Por otra parte, en lo que respecta a los conocimientos, los investigadores están ahora en disposición plantearse cuestiones antes vedadas a la ciencia: ¿Está determinado genéticamente el envejecimiento? ¿Se puede retrasar?

Como conclusión a su ciclo de conferencias en la Fundación BBVA, Ginés Morata adelan-

tó una hipótesis optimista y cuanto menos controvertida: «Quizá dentro de tres o cuatro siglos el hombre conocerá todos los hechos biológicos». ¿Supondrá la nueva biología el fin de la biología tal como la conocemos? El conservacionista Miguel Delibes de Castro, profesor de investigación del CSIC en la Estación Biológica de Doñana, matiza: «Ahora en biología hay dos posturas. Una, la de los que dicen que con el estudio del genoma llega el fin de la utopía, que vamos a completar el conocimiento de la vida; otra, la de los que advierten de que todo ese conocimiento será inútil porque la vida, el planeta, está en la cuerda floja».

Para Estivill, lo ideal sería poder contar con una plataforma capaz de realizar tres millones de genotipados diarios. «Sería un lugar en el que no sólo sería posible hacer biomedicina, también se podría trabajar en genética de plantas.» A juicio del investigador, sería «irónico» que el conocimiento en profundidad de cultivos mediterráneos como los cítricos, la vid o el olivo quedasen en manos de estadounidenses y japoneses.

El presidente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Carlos Martínez Alonso, no considera que crear un centro de secuenciación sea tan prioritario. «Creo que los grandes avances vendrán del estudio de las proteínas», sostiene. «Es crucial conocer la estructura exacta, tridimensional, de las proteínas para saber cómo reaccionarán ante las moléculas de nuevos fármacos.» Martínez Alonso también ve prometedores los avances en nanotecnología: «Uno de los retos que tenemos es saber cómo funcionan determinadas nanomáquinas dentro de organismos vivos.»

► **Nutrigenómica**

El campo de la nutrición también está experimentando una suerte de revolución con el diseño de especies transgénicas y la elaboración de alimentos funcionales y fortificados, es decir, alimentos con pro-

iedades terapéuticas o enriquecidos con vitaminas. La nutrigenómica es la disciplina encargada de estudiar las interacciones entre los nutrientes y los genes.

En la nueva disciplina convergen la investigación genómica y biotecnológica, los avances en el conocimiento de la bioquímica humana y, en particular, el metabolismo. Todo ello, junto con los co-

nocimientos epidemiológicos y los contenidos clásicos de la nutrición, «dota de solidez a esta ciencia, le confiere capacidad predictiva y proporciona las bases para nuevos desarrollos en el campo de la alimentación y la salud», indica el catedrático de Bioquímica y Biología molecular de la Universidad de las Islas Baleares, Andreu Palou.

Este experto señala que la nutrigenómica incorpora usos y herramientas

de las nuevas tecnologías *ómicas* (transcriptómica, proteómica, metabolómica) y que es una disciplina que surge de los avances en el conocimiento de los genes que conforman el genoma, sus mecanismos de regulación y del conocimiento de cómo ciertos componentes de los alimentos inciden en estos sistemas. «La nutrigenómica contribuirá a optimizar el diseño de estrategias alimentarias para recuperar y mejorar la homeostasis metabólica, mejorar la salud y el bienestar y prevenir enfermedades crónicas relacionadas con la dieta», explica Palou.



CARLOS MARTÍNEZ ALONSO, presidente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)

Uno de los retos que tenemos es saber cómo funcionan determinadas nanomáquinas dentro de organismos vivos.

Un buen negocio

Las empresas y laboratorios farmacéuticos ya han descubierto el potencial de las investigaciones que engloba la nueva biología. Según la BIO, en Estados Unidos existen casi 1500 empresas de biotecnología, en las que se fabrican desde fármacos hasta pesticidas. Estas compañías facturaron en 2003 más de 30 000 millones de euros, cinco veces más que en 1992. A finales de 2003, estas empresas empleaban a casi 200 000 trabajadores.

En Europa, sin embargo, más de la mitad de las compañías biotecnológicas emplean a menos de 20, y sólo un 10 % tiene contratados a más de 100 trabajadores, según un informe de la Fundación Española para el Desarrollo de la Investigación Genómica y Proteómica (Genoma España), publicado en 2004.

En nuestro país, la Asociación Española de Bioempresas (ASEBIO) afirma que el volumen de negocio de estas compañías se ha consolidado en torno a los 2700 millones de euros. En España existen unas 200 bioempresas. De éstas, el 41 % se dedica a la salud humana y animal, otro 41 % al sector agroalimentario, el 16 % a la distribución y sólo el 2 % se centra en el medio ambiente. ASEBIO asegura, además, que en España «existen mecanismos activos para la creación de *start-up* y financiación de proyectos innovadores».

Pese a estos datos, Jesús Ávila de Grado, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM, CSIC-UAM), se muestra pesimista: «Ha existido un período en España en el que no sólo no se crearon empresas de biotecnología, sino que las pocas que había se destrozaron. Fue la época de la cultura del pelotazo, y los inversores no tuvieron la constancia que se requiere para desarrollar este tipo de empresas a largo plazo». Ávila asegura que ahora «va a ser difícil» recuperar la mentalidad empresarial necesaria para desarrollar estas empresas. Si la mentalidad y el interés no se despiertan, concluye, «habrá que recurrir a multinacionales para que las cosas avancen».

En el futuro inmediato, señala el investigador, se podrán elaborar dietas inteligentes: «Cabe pensar que, a partir de una pequeña muestra de sangre de un individuo o a partir de otro tipo de muestra fácilmente obtenible, se pueda efectuar con facilidad y rapidez una prospección *ómica*». El objetivo de esta prospección sería obtener una «selección inteligente» de dietas variadas, saludables y apetecibles de modo que puedan ser recomendables para, por ejemplo, los próximos 10 o 20 días. De estas «dietas inteligentes» se espera que puedan ser también equilibradas en macronutrientes y micronutrientes y con la carga óptima de compuestos bioactivos. La idea que se persigue es prevenir patologías, dado que, según Palou, «las principales enfermedades crónicas, al menos en parte, tienen su origen en la alimentación».

Por otro lado, las aplicaciones de la nutrigenómica serán capitales para el sector agroalimentario: «Será importante en los desarrollos biotecnológicos de nuevas variedades destinadas a la alimentación», dice Palou. Igualmente, será de gran ayuda en la evaluación de muchas incertidumbres en seguridad alimentaria, aunque «no antes de cinco años». Para que todo ello sea posible, señala el experto, va a ser necesario que se desarrolle la tecnología. «Necesitaremos nuevos avances en las ciencias de la computación para hacer realidad este sueño.»

► Bioinformática

Así pues, el éxito de la nueva biología depende, en gran medida, de los ordenadores. La bioinformática y la biología



ANDREU PALOU, catedrático de Bioquímica y Biología molecular de la Universidad de las Islas Baleares

La nutrigenómica contribuirá a optimizar el diseño de estrategias alimentarias para recuperar y mejorar la homeostasis metabólica, mejorar la salud y el bienestar y prevenir enfermedades crónicas relacionadas con la dieta.'



ALFONSO VALENCIA, investigador del Centro Nacional de Biotecnología, CSIC

La bioinformática está más cerca de la ingeniería de la computación (computer science), pero los problemas científicos subyacentes son los mismos de la biología molecular.'

computacional son dos ramas de la biología molecular que tratan los problemas biológicos con métodos computacionales. Es la «biología por otros medios», como la define el investigador del Centro Nacional de Biotecnología-CSIC (CNB), Alfonso Valencia. Los útiles de trabajo para esta disciplina nada tienen que ver con las pipetas o los microscopios. «Está más cerca de la ingeniería de la computación (*computer science*), pero los problemas científicos subyacentes son los mismos de la biología molecular.» La explosión de datos en secuenciación de genomas, genómica funcional y proteómica, ha hecho que la bioinformática se haya vuelto esencial para la mayoría de las aproximaciones experimentales, y puede considerarse «sin duda» la pieza central «indispensable» de la nueva biología, explica Valencia.

En este campo están siendo especialmente activas las investigaciones en genómica comparativa. Por ejemplo, la comparación entre genomas de organismos que viven en entornos con problemas ambientales y los genomas de organismos superiores son, según este experto, fundamentales para entender cómo se organiza la ecosfera.

En línea con Carlos Martínez Alonso, Valencia también hace hincapié en la necesidad

de avanzar en el estudio del comportamiento de las proteínas: «Ésta es un área en la que todavía no disponemos de muchas técnicas sistemáticas y, por tanto, son aún más necesarios los métodos computacionales, tanto de predicción de función como de *screening* virtual, ambas asociadas a la determinación y predicción de la estructura de las proteínas». #