

Futuro

El pasado diciembre se celebró el centenario de la concesión del Premio Nobel de Medicina y Fisiología a Robert Koch (1843-1910) por descubrir la causa de la tuberculosis, pero generalmente se pasa por alto una de las mayores contribuciones de este científico alemán a la ciencia, una técnica que hoy llamaríamos clonación.

Robert Koch, el abuelo de la clonación

El Nobel premió hace 100 años el descubrimiento de la causa de la tuberculosis

El científico alemán Robert Koch no sólo descubrió la causa de la tuberculosis sino que fue también el primero en identificar los microbios del ántrax y el cólera. En 1840, Jacob Henle conceptualizó por primera vez el origen de un contagio como un agente vivo con su famoso dicho: "No es la enfermedad lo que se transmite, sino su causa". Pero muchos médicos seguían dudando del papel clave de los microorganismos en la enfermedad infecciosa. Koch y su ilustre rival francés, Louis Pasteur, fueron los responsables de situar a los microbios en el mapa. Koch resumió la teoría incipiente de la enfermedad en sus famosos postulados:

1. El microbio debe estar presente de forma sistemática en el tejido afectado y no en tejido sano;
2. El microbio debe ser aislado en un cultivo puro;
3. Debe demostrarse que el cultivo puro provoca de nuevo la enfermedad.

Pero generalmente se pasa por alto una de las mayores contribuciones de Koch a la ciencia: su método de 1881 para propagar colonias individuales de bacterias en placas. Esta técnica llevó a su famoso segundo postulado, y hoy en día la denominaríamos clonación. Desde entonces, muchos científicos han realizado grandes descubrimientos adaptando la tecnología de clonación de Koch.

En la actualidad, la palabra

La técnica de clonación del científico alemán también llevó a los antibióticos

clon evoca imágenes de la oveja *Dolly* o de la polémica sobre la ética de la clonación humana. Sin embargo, en 1975, el acalorado debate lo motivó el peligro en potencia que representaba la clonación del ADN recombinante. Ese mismo año, se descubrieron los anticuerpos monoclonales mediante la clonación de linfocitos de ratón. Dichos avances han contribuido a generar como mínimo seis premios Nobel más.

Llamo a Robert Koch el *abuelo* de la clonación porque su método para realizar cultivos de colonias bacterianas aisladas le permitió propagarlas como cultivos *puros*. Posteriormente, pudo analizar su carácter patógeno mediante la inoculación en animales. También se dio cuenta de que diferentes tipos de colonia se reproducían de forma idéntica al propagarse. Otros dos acontecimientos determinaron la clonación microbiológica tal y como la conocemos hoy. Uno de ellos fue el uso de un agar como medio nutriente semisólido, propuesto en 1882 por Fannie Hesse, que era a la vez un ama de casa práctica y una capaz ayudante de investigación. Más tarde, en 1887,

el protegido de Koch, Richard Petri, describió las placas que llevan su nombre.

Si Koch es el abuelo de la clonación, ¿quién es el padre? Yo diría que los padres de la clonación son los fundadores de la genética microbiana. La biología molecular moderna se inició en los años cuarenta mediante el estudio de la genética bacteriana a través de la selección de colonias y de la genética bacteriófaga con la extracción de placas. Este nuevo campo ganó un tremendo ímpetu gracias a seis futuros galardonados con el Nobel, incluido el científico español Severo Ochoa. Su culminación fue la invención de la clonación del ADN en 1972. El método de clonación de Koch también llevó a los

antibióticos, ya que la primera observación de Alexander Fleming sobre la penicilina fue la inhibición de clones bacterianos por un hongo contaminante en una placa de Petri descartada.

En 1952, el italiano Renato Dulbecco amplió la clonación a virus humanos como el de la polio infectando células vivas en cultivos. En 1955, creó células cancerígenas en la placa de Petri con virus oncogénicos, por lo que recibió un premio Nobel. Estas técnicas abrieron el camino a la genética vírica y al descubrimiento de los oncogenes. Más recientemente, se descubrieron, mediante la clonación del ADN recombinante, virus que no se pueden cultivar, como por ejemplo, el virus de la hepatitis C, en 1989, y del sarcoma de Kaposi, en 1994.

Las células cancerígenas humanas fueron clonadas por primera vez en 1955 por Theodore Puck. Ahora que las células podían desarrollarse como colonias al igual que las bacterias, la ciencia de la genética celular en mamíferos prosiguió su evolución. La fusión de células de distinto origen permitió la segregación cromosómica y los mapas genéticos. El ejemplo más famoso de explotación de las propiedades clonables de las células tumorales es la derivación de los anticuerpos monoclonales por parte de Georges Koehler y Cesar Milstein en 1975, que les valió otro Premio Nobel. Al fusionar una célula de mieloma con un linfocito B primario, crearon un *hibrido* inmortal que segregaba un anticuerpo concreto. Actualmente, los anticuerpos monoclonales se utilizan en el tratamiento de la artritis y el cáncer.

La clonación completa de animales tiene su origen en la exitosa transferencia de núcleos celulares individuales a huevos de rana en 1952. Ahora que se ha logrado con mamíferos, como ovejas y perros, podría aplicarse a los humanos. Sin embargo, es probable



La oveja *Dolly*, el primer mamífero clonado, en una imagen de 2002. / ASSOCIATED PRESS



Robert Koch, en 1884. / INSTITUTO ROBERT KOCH

que sólo se permita la *clonación terapéutica* de células madre humanas. La universalidad del código genético implica que el ADN puede funcionar en cualquier entorno biológico. Por ello, puede insertarse ADN humano en virus o plásmidos bacterianos, que luego se propagan clónicamente. Esta técnica de clonación del ADN recombinante fue desarrollada por Paul Berg (galardonado con el Nobel), Stanley Cohen y Herb Boyer. Por supuesto, la

clonación del ADN ha revolucionado la biología molecular y el sector farmacéutico.

Sin embargo, cuando se hicieron patentes por primera vez las posibilidades de la clonación del ADN, los principales biólogos moleculares expresaron su preocupación porque el intercambio de información genética entre organismos con escasa relación suponía un peligro biológico en potencia. En marzo de 1975, convocaron un congreso en California,

que tuvo como resultado una moratoria voluntaria de la clonación del ADN hasta que pudieran evaluarse con mayor precisión los posibles riesgos. Resulta que la clonación de ADN no ha causado ningún daño aparente, y ahora sabemos que se produce con frecuencia una transferencia horizontal de ADN en la naturaleza.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) supuso a Kary Mullis el Premio Nobel de Química en 1993. La PCR permite la amplificación clínica de secuencias de ADN concretas, que tienen como resultado millones de copias. Esta versión de la clonación de ADN ha transformado las técnicas de diagnóstico y la ciencia forense. En las sondas se utilizan secuencias

sintéticas cortas pero específicas de ADN en *microarrays* de ADN [pequeñas placas de cristal o membranas de nilón a las que se adhieren secuencias específicas de cientos de genes]. De hecho, la posibilidad de utilizar microprocesadores de ADN en ordenadores ilustra la miniaturización de la tecnología de la clonación.

Si Robert Koch regresara hoy, ¿qué opinaría de dichas tecnologías? Reconocería de inmediato la clonación de células bacteria-

El descubrimiento de la bacteria de la úlcera de estómago se basa en los métodos de Koch

nas, víricas y mamíferas como derivados directos de sus métodos y de los de Petri. Supongo que apoyaría la clonación terapéutica de células madre humanas, aunque le sorprendería (como a mí) que nadie desee clonar a un ser humano completo. Sin duda, Koch se alegraría del Premio Nobel de Barry Marshall y Robin Warren en 2005 por identificar la *Helicobacter pylori* como la causa de las úlceras pépticas, ya que ese descubrimiento se basó en sus métodos y postulados. Al carecer de un modelo animal, el propio Marshall ingirió la bacteria y pronto desarrolló una gastritis aguda. Koch recordaría irónicamente cuando Max von Pettenkofer se tragó en 1892 un cultivo de *Vibrio cholerae* en un intento por refutar la afirmación de Koch de que provocaba el cólera. El eco de las contribuciones de Robert Koch a las enfermedades infecciosas y a la clonación llega hasta nuestros días.

Robin A. Weiss es virólogo del University College de Londres. El texto es una adaptación de un artículo publicado en la revista científica *Cell*.