

TERCER MILENIO

#373
CIENCIA APLICADA
CREATIVIDAD
EMPRESAS

HERALDO DE ARAGON Martes 08.Feb.2005

EN PORTADA



Lactobacillus plantarum, una de las bacterias que proliferan en la boca. DENNIS KUNKEL MICROSCOPY, INC. (WWW.DENNISKUNKEL.COM)

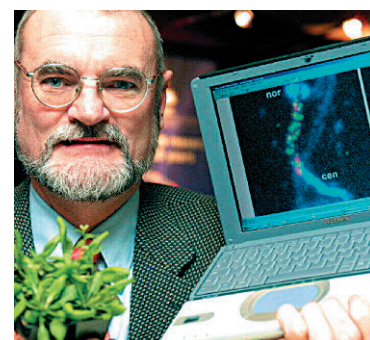
GUERRA EN LA BOCA >SE BUSCA LA VACUNA ANTICARIAS

LA BOCA ES UNA COMPETITIVA JUNGLA DE MICROORGANISMOS, CUYOS GENOMAS SE ESTÁN SECUENCIANDO. PÁGS. 4-5

PALABRAS DE LA CIENCIA

Jorge Barrero

Un gen llamado Clark Kent



Durante varios años dediqué mi vida profesional a "algo" llamado GCN4, una pequeña secuencia de ADN que contiene información sobre la regulación del metabolismo en la levadura de la cerveza. Hubiera preferido un nombre más original para "mi gen" pero hay que ser comprensivos: la velocidad con la que se describen nuevas secuencias podría agotar la imaginación de cualquiera. En el caso del genoma humano, el número de genes nombrados ya supera los 20.000. El equipo de nomenclatura de la Human Genome Organization (HUGO) se compone de cuatro personas dedicadas a tiempo completo a bautizar nuevos genes, de forma que sus nombres (generalmente expresados como largos e impronunciabiles acrónimos) informen acerca de sus funciones.

Pero las cosas no siempre fueron así, hubo un tiempo en el que la identificación de nuevos genes se hacía a un ritmo compatible con la creatividad y el sentido del humor de los investigadores.

Los expertos en la genética de la mosca del vinagre (*Drosophila melanogaster*) -organismo modelo de uso común en los laboratorios- respetan su tradición casi centenaria a la hora de buscar nombres originales para los genes que descubren. Esta costumbre se remonta a T.H. Morgan, uno de los padres de la Genética moderna. Morgan fue pionero en el estudio de la genética de la mosca *Drosophila* a través del "análisis de mutantes", es decir, individuos que presentan determinadas anomalías debidas al fallo en el funcionamiento de un gen. El primer mutante identificado por Morgan fue una mosca con los ojos blancos. Al gen responsable de esta anomalía lo denominó White (blanco), desde entonces los nombres creativos han proliferado en la nomenclatura genética de la mosca.

La mitología y la literatura han

sido fuentes de inspiración habituales: por ejemplo, el gen Ariadna, como en el mito griego, ayuda a las células nerviosas a tejer una red neuronal. Smaug, el Dragón devorador de enanos en "El Hobbit", da nombre a un mutante que suprime la actividad del gen nanos. ¿Recuerdan "El Mago de Oz"? Tinman (el Hombre de Hojalata) es un gen cuya mutación impide el desarrollo del corazón en los embriones de mosca.

Los científicos más "pop" han puesto nombres a genes como Ken y Barbie (cuya mutación impide el desarrollo de genitales externos) o Maggie (un mutante que, como le ocurre al personaje de los Simpson, siempre conserva su aspecto infantil). ¿Cómo llamarían a un gen capaz de dejar calvas a las moscas?... Kojak es la respuesta.

A veces, el juego de palabras se contagia a varios genes relacionados. En la planta *Arabidopsis thaliana* (el modelo de estudio preferido por los botánicos) existe un gen llamado Superman, con una variante que recibe el nombre de Clark Kent, ambos son suprimidos cuando el gen Kriptonita entra en acción.

En el pez zebra podemos encontrar una familia de genes (relacionados con la producción de glóbulos rojos) cuyos nombres corresponden con otras tantas variedades de uva y/o vino: garnacha, chardonnay, chianti, merlot, cabernet... y, para nuestro orgullo local..., iFreixenet!

Otra aportación de la cultura hispánica es Lazarillo un gen del saltamontes que "guía" el crecimiento de las neuronas.

Hay cientos de nombres alegóricos en las páginas de Genética molecular. De todos ellos, mi preferido es Sunday Driver (dominguero) un gen de la mosca del vinagre cuya mutación dificulta y ralentiza el tráfico de sustancias en el interior de la célula.

JORGE BARRERO ES BIOQUÍMICO

Patrocina



Edita



Tercer Milenio es un suplemento de ciencia aplicada y creatividad editado por HERALDO DE ARAGÓN para el mundo de la investigación, la empresa aragonesa y la enseñanza media y superior, a los que llega con la colaboración del Instituto Tecnológico de Aragón y de ERZ Endesa. **Asesoría Científica:** ITA y Vicerrectorado de Investigación de la Universidad de Zaragoza. **Coordina:** María Pilar Perla Mateo.

milenio@heraldo.es



Streptococcus viridans, vistos con microscopio electrónico. DENNIS KUNKEL MICROSCOPY, INC. (WWW.DENNISKUNKEL.COM)

HABITANTES DE LA BOCA

> LOS COMENSALES NO INVITADOS

LAS ENFERMEDADES BUCALES, DESDE LA CARIES A LA GINGIVITIS, ESTÁN CAUSADAS POR MICROORGANISMOS QUE COLONIZAN LOS DIENTES Y ENCÍAS Y DESTRUYEN EL TEJIDO. AFECTAN, EN ALGÚN MOMENTO DE NUESTRA VIDA, A MÁS DEL 90 % DE LA POBLACIÓN. LOS ÚLTIMOS DOS AÑOS, SIN EMBARGO, HAN SIDO TESTIGOS DE UNA REVOLUCIÓN CIENTÍFICA EN EL ESTUDIO DE NUESTRA FLORA BACTERIANA DENTAL QUE PUEDE REPRESENTAR EL INICIO DE NUEVAS TÉCNICAS DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO. ¿ESTAMOS CERCA DE UNA VACUNA CONTRA LA CARIES? TEXTO **ALEJANDRO MIRA OBRADOR**

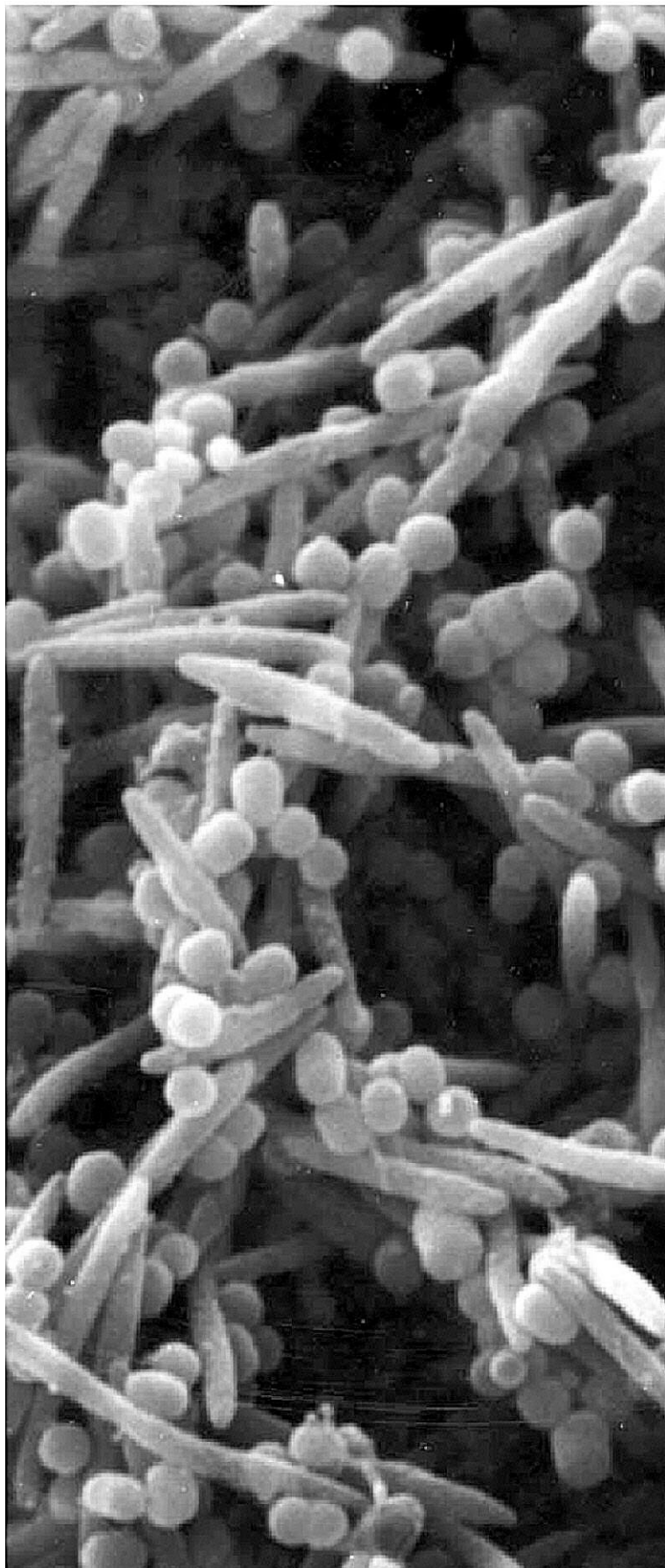
> **UN AMBIENTE TROPICAL** Cuando disfrutamos de la comida, unos comensales no deseados se sientan a la mesa con nosotros. Se trata de las bacterias que habitan la cavidad oral de un modo más o menos permanente, al encontrar en ella unas condiciones óptimas de 36°C y humedad absoluta. En este ambiente tropical, las bacterias campan a sus anchas. Un mililitro de saliva puede contener entre 10.000 y 10 millones de bacterias. Unas colonizan el diente; otras, las encías y, otras, la lengua o el paladar, protegiendo la boca de invasiones microbianas. Un grupo de científicos escoceses demostró en 1997 que ciertas bacterias que viven en la boca de las ratas producen nitrito, un compuesto que impide el desarrollo de la salmonella y otros organismos virulentos. Así pues, estas bacterias son, en general, necesarias para el correcto equilibrio de nuestra salud bucal. Pero entre estos microorganismos hay algunos más destructores que otros y, en condiciones de falta de higiene o debilidad inmunitaria, rompen ese equilibrio y atacan el tejido.

Los microorganismos de la boca pueden causar dos enfermedades principales: la caries y las llamadas enfermedades periodontales. La pasada primavera, la Organización Mundial de la Salud (OMS) daba la voz de alarma sobre el impacto que tienen a nivel global las enfermedades de la boca: se estima que cinco mil millones de personas en el planeta han sufrido o sufren caries dental. Según el mismo informe, existe la idea de que la caries ha dejado de ser un problema en los países desarrollados, cuando en realidad afecta a entre el 60% y el 90% de la población escolar y a la gran mayoría de los adultos. Según la OMS, un porcentaje alto de niños presentan signos de gingivitis (sangrado de las encías), y entre el 5% y el 35% de la mayoría de grupos de población sufre periodontitis grave, que puede ocasionar la pérdida de dientes.

En las poblaciones prehistóricas humanas, los arqueólogos piensan que la pérdida de la dentadura era un acontecimiento fatal que hoy en día sólo parece tener solución mediante costosos procedimientos, lo que hace cada vez más actual la célebre frase de Cervantes, y es que "vale más un diente que un diamante". Se estima que el tratamiento de enfermedades bucales representa nada menos que entre el 5 y el 10 por ciento del gasto sanitario de los países industrializados, y está por encima de los recursos de muchos países en desarrollo.

Sin embargo, algunos expertos se niegan a aceptar que esta situación es irremediable. En palabras de la doctora Catherine Le Galès-Camus, subdirectora de la OMS para Enfermedades No Transmisibles, "en todo el mundo se considera que la pérdida de dientes es consecuencia natural del envejecimiento pero, en realidad, puede prevenirse".

CACERÍA DE GENOMAS Ante esta situación, varios acontecimientos sucedidos en los últimos años pueden cambiar el panorama. Se trata de la llamada Era Genómica comenzada por la consecución con éxito del genoma humano. La potente infraestructura destinada a este hito científico está ahora siendo utilizada mayoritariamente para secuenciar otros genomas de impacto directo sobre la salud humana, como son las bacterias. Al organismo causante del cólera le siguió el bacilo de la tuberculosis, el de la peste bubónica o la

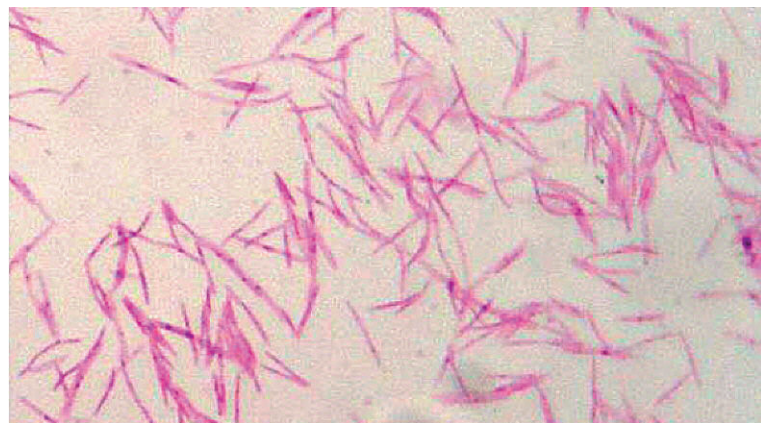


Asociación entre el causante de la enfermedad gingival, *Porphyromonas* (de forma circular) y *Fusobacterium* (alargada), culpable del mal olor de boca y de la formación de la placa dental. SUSAN KINDER HAAKE, ESCUELA DE ODONTOLOGÍA DE UCLA (EE UU)

SOSPECHOSOS HABITUALES

> **LAS ESTRATEGIAS** En los últimos años se han completado los genomas de algunos microbios clave en las enfermedades orales, mostrando de un plumazo cuáles son sus estrategias para sobrevivir. El genoma del **estreptococo "mutans"**, directamente relacionado con la caries, reveló que sus genes pueden metabolizar más tipos de azúcares que ninguna otra bacteria de su clase; no sólo los azúcares de los pasteles forman parte de su dieta, sino también el azúcar de la fruta o fructosa, el de la leche o lactosa, el de la celulosa de las plantas, el de la fibra y un largo etcétera. Además, produce sustancias ácidas que bajan el pH, evitando que otras bacterias se instalen en el diente, con lo que gana la exclusividad de su explotación. Por este motivo, se comercializan en el mercado chicles que regulan el pH de la boca, a fin de evitar que el estreptococo juegue con ventaja.

Si mutans es un camorrista bacteriano, **Fusobacterium** peca de ser demasiado social. Se trata de un larguísimo organismo con proteínas adherentes en su exterior, que sirven de anclaje para que los colonizadores de la placa dental se instalen y destruyan el tejido.



Fusobacterium nucleatum. L. CALVET, FACULTAD DE FARMACIA Y BIOLOGÍA DE LILLE (FRANCIA)

Los investigadores piensan que, si controlaran esta especie, la placa dental no se podría asentar, por lo que decidieron secuenciar su genoma. Éste ha revelado los genes responsables de la formación de las sustancias adherentes, cuyos antídotos se están tratando de desarrollar. Su genoma también ha puesto al descubierto los genes causantes del mal olor de boca o halitosis, causada por el ácido butírico.

La tercera en discordia es **Porphyromonas gingivalis**, que recibe este nombre por encontrarse en la zona gingival y es el principal causante de la enfermedad pe-

riodontal. El genoma ha revelado que este microbio es altamente camaleónico, pues contiene unos elementos que varían continuamente su cápsula celular; este cambio de apariencia externa elude a nuestro sistema inmune. Además, el genoma de esta bacteria contiene más de cuarenta proteínas que funcionan como ventosas moleculares. Con ellas se adhieren a otras bacterias y a las mismas células humanas, atacan el tejido y causan lesiones. La idea de los investigadores genómicos es usar estos genes como dianas sobre las que dirigir nuevos fármacos antimicrobianos.

LAS GUERRAS GÉNICAS

> **SORPRESAS** Tras la obtención de secuencias de sus genomas, los científicos están empezando a entender las interrelaciones entre los cientos de bacterias que pueblan la cavidad oral. Lo más sorprendente, según el profesor Francisco Rodríguez Valera, de la facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández, de Alicante, y experto en el estudio de genomas, es que las secuencias "han descubierto multitud de guerras y alianzas moleculares entre los microbios de la boca". El equipo de Rodríguez Valera acaba de descubrir que las bacterias de la placa dental intercambian genes continuamente, en especial aquéllos que les permiten invadir el diente, eludir la

respuesta inmune o alimentarse de ciertos nutrientes. En algunas bacterias orales, casi el 50% de los genes no son propios, sino provenientes de otros microbios con los que comparten nicho. Como en los cuentos fantásticos de Isaac Asimov, esta "orgía genética" en la que los genes útiles se transmiten de unas especies a otras permite a las bacterias evolucionar y adaptarse rápidamente. El mecanismo de transferencia de estos genes no deja de ser sorprendente. Las mismas bacterias se convierten en cazadores cazados, ya que son infectadas por unos virus llamados fagos que pueden entrar en la bacteria, la usan para replicarse, y, tras hacer miles de copias de sí mismos,

terminan matándola. Sin embargo, "cuando van de una bacteria a otra, se llevan algunos genes que no son suyos y creemos que los fagos son los agentes encargados de llevar esta información genética de un lado a otro", señala Rodríguez Valera, cuya idea es diseñar vacunas contra estos genes saltarines. Algunos de estos genes transferidos ponen el trabajo muy difícil a los investigadores. En el estreptococo causante de la caries, se han integrado genes que confieren a la bacteria resistencia a varios antibióticos. Ésta es una estrategia muy extendida entre bacterias; algunas cepas sobreviven en hospitales gracias a ser multirresistentes a distintos tipos de antibióticos.

lepra. Uno tras otro, estos genomas han ido descubriendo el potencial genético de los microbios, y, en los últimos años, se han centrado esfuerzos en el microuniverso de la boca.

Se ha completado, por ejemplo, el genoma del estreptococo causante de la caries, el de la principal bacteria causante de la periodontitis y otros de especies relacionadas. Un segundo gran logro reciente ha sido la identificación de todas y cada una de las especies que habitan la placa dental. Al tratarse en gran parte de especies imposibles de cultivar en el laboratorio, la magnitud de su diversidad no podía ser estudiada. Pero, haciendo uso de técnicas genéticas avanzadas, equipos científicos norteamericanos han podido aislar el ADN total de la boca, e identificar las distintas especies microbianas presentes por medio de sus genes. Sorprendentemente, nuestra boca resulta ser una competitiva jungla donde cohabitan hasta 500 especies de bacterias, a la espera de restos de comida que les den el sustento que necesitan.

Uno de los factores más importantes para que se instaure un proceso infeccioso en la boca es la presencia de la placa dental,

que está constituida por el cúmulo de bacterias y de una sustancia pegajosa que segregan para adherirse a la superficie limpia del diente. Algunos de estos microorganismos producen sustancias ácidas a partir de los azúcares de nuestra dieta, y el ambiente ácido que crean desmineraliza el diente. En este sentido, el flúor se ha usado como medida preventiva, pues inhibe la utilización de azúcares por parte de las bacterias, evitando la acidificación y destrucción del esmalte. También se utilizan enjuagues de la boca con sustancias que inhiben la adhesión de las bacterias entre sí y, por supuesto, la eliminación mecánica de la placa mediante el cepillado. Pero los investigadores tienen puesta la mirada en los nuevos avances genéticos que pueden abrir el camino hacia una vacuna.

ALEJANDRO MIRA OBRADOR ES GENÉTICO EVOLUTIVO EN LA UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ALICANTE

MÁS INFORMACIÓN

www.tigr.org/tdb/
www.geocities.com/CapeCanaveral/3504/gallery.htm
www.who.int/es/index.html
www.sdpt.net/

EL CAMINO HACIA UNA VACUNA CONTRA LA CARIES

> **DIFICULTADES** ¿Dónde nos colocan los avances genómicos? ¿Es factible hablar de una vacuna contra la caries o la periodontitis? Aunque todos los investigadores consultados afirman que el estudio de los genomas de la boca es el camino a seguir, todavía ven muchas dificultades en la búsqueda de una vacuna. Por un lado, la vacuna debería ser muy específica. "Si usamos un fármaco que elimine todas las bacterias de la boca, sufriríamos infecciones de otros organismos, como los hongos", comenta el microbiólogo Carlos Martín, de la Universidad de Zaragoza, haciendo mención a Candida, un hongo oportunista que mantiene a raya precisamente las bacterias. Por otro lado, el hecho de que el sistema inmune deba actuar sobre unos intrusos que son externos al cuerpo hace pensar que habrá más dificultades para que una hipotética vacuna sea eficaz. Otro obstáculo, según apunta el experto alemán Ulrich Vogel, de la Universidad de Würzburg, es la multitud de especies que están implicadas en

estas enfermedades. Aunque *Porphyromonas* sea un agente crucial para el desarrollo de la periodontitis, por ejemplo, muchos otros intervienen también en mayor o menor medida, por lo que una vacuna dirigida a una única especie puede que no sea totalmente efectiva. Aún así, el doctor Vogel considera que las secuencias de genomas "han pavimentado el suelo para encontrar nuevas dianas antibacterianas para vacunas", y es optimista al respecto.

VACUNOLOGÍA REVERSA Las esperanzas están puestas en la nueva técnica conocida como "vacunología reversa", desarrollada por un grupo de investigación italiano. En las técnicas tradicionales, las bacterias se deben cultivar en el laboratorio, aislando los componentes que causan una respuesta inmune en nuestro cuerpo. Pero, por desgracia, muchos microbios patógenos, como los de la boca, no son cultivables. Además, muchos de los antígenos de interés no se activan en condiciones de laboratorio. La aproximación reversa se aprovecha de

los genomas completos, que cuentan con todo el abanico posible de genes candidatos a dianas de vacunas. Dichos candidatos se seleccionan directamente y su eficacia es probada en el laboratorio, sin tener que cultivar las bacterias. El grupo del profesor Serruto, en Siena, ha utilizado este método para desarrollar con éxito vacunas contra la meningitis, y se han realizado algunas pruebas esperanzadoras contra la caries en modelos animales. Sorprendentemente, algunos científicos se extrañan de que aún estemos lejos de una vacuna contra la caries, e incluso aceptan la posibilidad de una teoría de la conspiración según la cual su desarrollo estaría dificultado por intereses económicos. Sea cual fuere el tiempo que nos separa de dicha vacuna, mucho nos tememos que la solución a corto plazo va a seguir pasando por el cepillo de dientes. La jungla microscópica que habita en nuestra boca es, por ahora, difícil de penetrar, y los científicos no han hecho sino empezar a cortar sus lianas con el machete genómico.