

MICROPRARTÍCULAS IMITADORAS DE CÉLULAS: COMO TRATAMIENTOS PARA ENFERMEDADES AUTOINMUNES

CELL-MIMICKING

Rubén Ortiz Aguilar
Angel I. Salmerón Sandoval
Marlen Serrano Hernández
Alberto Ramírez Mata
Claudia Mancilla Simbro

<https://orcid.org/0000-0002-8591-4420>
<https://orcid.org/0000-0002-6417-8559>
<https://orcid.org/0000-0002-0349-1824>
<https://orcid.org/0000-0002-2119-2254>
<https://orcid.org/0000-0003-3976-3550>

Año 11, No. 31

Recibido: 12/Febrero/2024

Aprobado: 2/Diciembre/2024

Publicado: 20/Enero/2025

1 Licenciatura en Biotecnología, Facultad de Ciencias Biológicas,
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, CU. Puebla, Pue, C.P.
72570. ruben.ortizagu@alumno.buap.mx angel.salmerons@alumno.buap.mx serrano.hdez.marlen@gmail.com

2 Laboratorio de la Interacción bacteria-planta, Centro de
Investigaciones en Ciencias Microbiológicas, Instituto de Ciencias,
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Edif. 103J, Av. San
Claudio S/N, Col. San Manuel, Puebla Pue. CP 72570, México. sandra.reyes@correo.buap.mx alberto.ramirez@correo.buap.mx
Fisiología y Biología Molecular de Células Excitables, Instituto
de Fisiología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 14 Sur
6301, CU Col. San Manuel, C.P. 72570 claudia.mancilla@correo.buap.mx
mx

Resumen

La biología sintética es un campo relativamente nuevo, con diversas aplicaciones en diferentes áreas, desde sus inicios ha tenido un gran peso en el campo de la medicina, ya que con esta herramienta se ofrecen muchas oportunidades de interés relacionadas con las terapias génicas. Uno de los primeros logros de suma importancia fue la creación de la primera célula sintética, ya que llevo a la comprensión de la biología, además de brindar la oportunidad de programar y reprogramar a las células con el fin de obtener una alternativa en los tratamientos de enfermedades autoinmunes, en las que nuestro sistema inmunológico es incapaz o difícilmente de reconocer las células sanas de las enfermas, también podría aplicarse en un futuro no tan lejano de redirigir a las células a ser pluripotenciales para el tratamiento de personas con debilidad visual o ciegas para que su sistema de visión se reactive. Por lo cual, la biología sintética, nos permite replantear cuáles son las terapias más eficaces contra dichos padecimientos.

Palabras clave: Célula sintética; enfermedades autoinmunes; terapia génica.

Abstract

Synthetic biology is a relatively new field, with diverse applications across different areas. Since its inception, it has had significant implications in the field of medicine, particularly in offering numerous opportunities related to gene therapies. The first synthetic cell was one of its early achievements. This not only helped us learn more about biology, but it also gave us the power to program and reprogram cells. This achievement could lead to new ways of treating autoimmune diseases where the immune system has trouble telling the difference between healthy and diseased cells. Moreover, it could be applied in the not-so-distant future to redirect cells to a pluripotent state for treating individuals with visual impairment or blindness, thus reactivating their vision system. Synthetic biology thus allows us to reconsider what the most effective therapies are for these conditions.

Keywords: synthetic cell; autoimmune diseases; gene therapy.

Introducción

A lo largo de los años ha ido en aumento la demanda de nuevos tratamientos para enfermedades autoinmunes, las cuales aún no cuentan con una cura, los medicamentos solo mejoran los síntomas y hacen tolerable la enfermedad. Ante todo esto la biología sintética nos ofrece un amplio panorama en el desarrollo de nuevas alternativas, las cuales pueden ser más eficaces y de bajos costos en comparación a los tratamientos ya existentes para estas afecciones.

La biología sintética es una disciplina donde aplicamos principios de ingeniería para diseñar y sintetizar sistemas biológicos predecibles, medibles, controlables y transformables, también busca reprogramar las células vivas para realizar funciones novedosas y mejoradas. (B. R. Lee et al., 2013; Xie et al., 2016) Para la fabricación de un sistema biológico sintético debemos tener en cuenta tres etapas a) la decodificación y análisis de los genomas de los diferentes sistemas biológicos, b) la síntesis de las partes que integran un genoma y el ensamble de cada una de ella, por último, c) el uso de herramientas de edición de genomas. (B. R. Lee et al., 2013)

La biología sintética engloba diversas técnicas de gran utilidad para lograr la manipulación de estos sistemas. Algunas técnicas se presentan en la Figura 1.

Uno de los sistemas biológicos más importantes desarrollado a partir de esta disciplina es la creación de la célula sintética o célula artificial, y a lo largo del desarrollo de la disciplina han adquirido un gran interés gracias a que pueden ser imitadoras de células biológicas integrales con estructuras similares y exhibir algunas características clave de las células vivas (Xu et al., 2016).

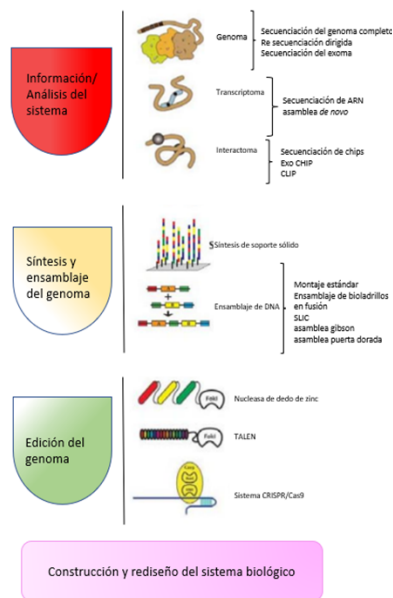


Figura 1. Esquema general de las herramientas utilizadas en la biología sintética para la construcción de nuevos sistemas (Lee B.R. et al., 2013).

Células sintéticas

¿Una célula sintética?, hasta hace muchos años el concepto de "Célula" no estaba del todo claro, pues estas pequeñas unidades formadoras de vida no se conocían ni eran descritas. Gracias a los avances de la biología celular se pudo diversificar la gran importancia que tiene la célula y las funciones que cumple dentro de un organismo. Ya que es la estructura principal para dar vida a un organismo completo, pues su continua división a partir de la mitosis da lugar a la formación de tejido y órganos. También es capaz de transferir información genética de célula a célula, y para poder comprender esto tendremos que dar paso a los componentes que la conforman y que cada uno de estos es requerido para algún proceso en especial.

Si la célula es tan compleja, ¿cómo daríamos paso a la creación de una célula artificial? La ciencia en camino a crear nuevas soluciones y respuestas a enfer-

medades y padecimientos, ha podido desarrollar nuevas tecnologías que nos permiten hacer diseños y experimentos en donde se lleven a cabo aquellas ideas que en un futuro serían de gran importancia para la humanidad; la biología sintética plantea “reprogramar las células utilizando circuitos genéticos, vías proteicas y otra maquinaria biomolecular creada en el laboratorio” con el fin de “poner a las células a trabajar como sensores y como fábricas en miniatura para producir fármacos, combustibles y sustancias químicas industriales” (Health, 2010a).

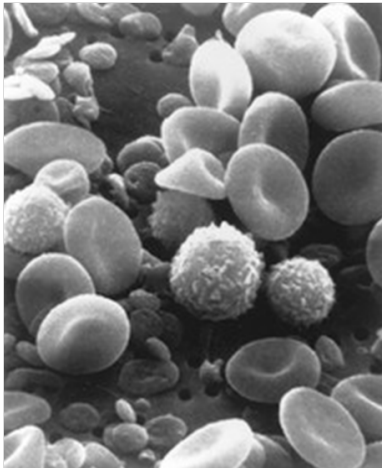


Figura 2. Imagen de células sanguíneas obtenidas por microscopía electrónica de barrido (Bruce Wetzel & Harry Schaefer, 1982).

Enfermedades autoinmunes

Una definición altamente aceptada para este grupo de enfermedades es que son una “condición patológica en la cual el sistema inmunitario se convierte en el agresor que ataca y destruye a los propios órganos y tejidos corporales sanos”. Dichas afecciones pueden atacar cualquier parte de nuestro organismo. Por separado suelen ser muy raras, pero en conjunto representan un gran problema a la salud pública, esto debido a que en los últimos años ha crecido la incidencia de padecer estas enfermedades a nivel mundial, además de

no disponer de una cura. Las personas con estos padecimientos tienen que enfrentarse a una baja calidad de vida y tratamientos costosos (Pearce & Merriman, 2006a).

Cada enfermedad autoinmune se caracteriza por tener una etiología compleja en las cuales se encuentran factores ambientales que resultan en la alteración de la regulación del sistema inmunitario (Pearce & Merriman, 2006b). Las enfermedades autoinmunes tienen su origen a nivel genético, varios estudios han identificado numerosas regiones cromosómicas que se asocian con dichas enfermedades, tal es la región 1p13 que está asociada con la predisposición genética a artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, y la enfermedad de Crohn (Aun 2004).

Enfermedad Autoinmune	Sexo dominante	Patrón de enfermedad	Tejidos afectados	Autoantígeno (si se conoce)
Síndrome antifosfolípido	F	C	Coágulos de sangre en múltiples sitios	Glicoproteínas del complejo activador de protrombina
Fiebre reumática aguda	FuM	C	Músculo cardíaco y válvulas, riñón, SNC, articulaciones	Proteína misina en el músculo cardíaco
Espondilitis anquilosante	M	C	Tendones, huesos, ligamentos, articulaciones	Ag derivado del fibrocartilago
Enfermedad de Crohn	M-F	C R/R	Paredes del colon e intestino delgado	¿?
Síndrome de Guillain-Barre	M-F	A	Nervios periféricos	Oligodioss neuronales y gangliosados
La enfermedad de Graves	F	C R/R	Glándula tiroidea	TSH y otras proteínas de la glándula tiroidea
Síndrome de Goodpasture	M	A	Riñón, pulmón	Colágeno en la membrana basal
Tirotoxicosis de Hashimoto	F	C	Glándula tiroidea	TSH y otras proteínas de la glándula tiroidea
Púrpura trombocitopénica inmune	M-F (niños) F (adultos)	A (niños) C (adultos)	Plaquetas	Glicoproteínas de membrana plaquetaria
Masteria grave	F (30-50 años) M (70-80 años)	C R/R	Músculos	Receptores de acetilcolina

Figura 3. Ejemplos de enfermedades autoinmunes humanas. Se presentan algunas características de las enfermedades autoinmunes humanas. “Sexo dominante” indica si el sexo masculino (M) o femenino (F) son los más afectados. El “patrón de la enfermedad” describe si el curso de la enfermedad es agudo (A), crónico (C) o sigue un patrón de recaídas/remisiones (R/R). Algunas enfermedades autoinmunes se manifiestan en más de un patrón). “Tejidos afectados” especifica aquellos tejidos que característicamente vienen bajo ataque autoinmune. El “autoantígeno” es el objetivo molecular del ataque autoinmune, si se

conoce (Autoimmune Diseases, 2014).

La primera célula sintética en la historia

El camino para el desarrollo de la primera célula sintética consistió en seis experimentos, uno detrás de otro, que sirvieron como base para la creación de una célula

de origen no natural. Comenzó desde el año 1999, cuando J.C. Venter llevó a cabo la secuenciación de *Mycoplasma genitalium*, el cual fue un logro especial debido a que se trataba del genoma más pequeño de una bacteria hasta la fecha. Posteriormente, el experimento se centró en el proceso de la duplicación bacteriana, en donde se determinaron dos clases de genes diferentes implicados, los no esenciales, y los mínimos para que se lleve a cabo el proceso. Luego se consiguieron transferir los cromosomas de *Mycoplasma mycoides* a *Mycoplasma capricolum*. En el siguiente experimento, fue cuando se comenzó con la biología sintética, pero con cromosomas, pues se desarrolló uno artificial que fuera compatible con *Mycoplasma genitalium*, aunque una de las anotaciones más relevantes fue que el crecimiento de este microorganismo era lento.

Después se secuenció el genoma de *M. mycoides* ya que había captado el interés por la rapidez con la que contaba su tasa de crecimiento; el procedimiento para ello fue por clonación en una levadura y transferido a *M. capricolum*. Ya que se tenía toda esta información de *M. mycoides* fue que su genoma pudo ser diseñado, sintetizado y montado para realizar el trasplante al *M. capricolum*, el receptor (De La & Orozco, 2011). Fueron todos estos experimentos los que ayudaron a J.C. Venter a desarrollar la primera célula sintética, *Mycoplasma laboratorium*.

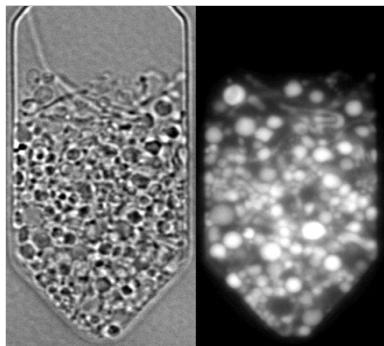


Figura 4. Primera célula bacteriana sintética mínima (JCVI-syn3.0) (Clyde A. Hutchison et al., 2016).

Terapias aplicadas con esta técnica

Desde sus inicios, la biología sintética ha prometido bastante en cuanto a soluciones y nuevas estrategias para terapias, principalmente con enfoque inmunológico, pues el desarrollo de inmunoterapias a partir de células diseñadas ha mostrado un gran avance en los últimos años, estas terapias contribuyen significativamente a la medicina moderna. Algunas de las inmunoterapias que se han desarrollado se presentan a continuación:

- Ingeniería de células T con receptores dirigidos a tumores.
- Células T del receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

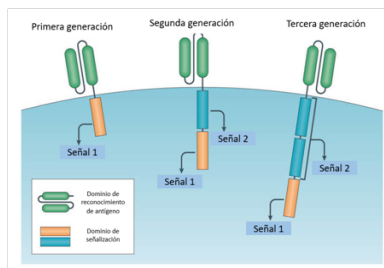


Figura 5. Células CAR-T: ingeniería de células inmunitarias para tratar el cáncer (National Cancer Institute, 2022).

Esta terapia fue desarrollada a partir de 1990, en donde se buscaba redirigir a las células T del sistema inmunológico con ayuda de CAR, que el receptor de antígeno quimérico, los cuales de acuerdo con Cuenca et al., CAR son aquellos “receptores diseñados que generan una especificidad definida a una célula efectora, aumentando su función y respuesta inmunitaria” (Cuenca et al., 2022), la cual implica una manipulación genética dentro de las células T y así puedan ayudar a combatir el Cáncer; incluso se ha descrito que las células CAR-T han tratado con éxito desde tumores sanguíneos como el linfoma de células B grandes y hasta intervenciones terapéuticas para tumores sólidos, donde combinando técnicas inmunológicas de ingeniería genética se podrían desarrollar nuevas células específicas

para tratar estos tumores sólidos.

Este tipo de inmunoterapias son importantes, de acuerdo con Caliendo et al., quienes indican que a partir de sus investigaciones sobre el uso de las células T, se puede “fomentar la reprogramación de los linfocitos T con una mayor supervivencia y actividad funcional en el microambiente tumoral deprimente, o para desafiar enfermedades como infecciones, trastornos inflamatorios crónicos y autoinmunes” (Caliendo et al., 2019), lo cual nos da un paso a saber si podrían emplearse para combatir muchas más enfermedades e incluso dar pie para proponer estrategias a nuevas terapias con enfermedades que aún no se logran encontrar.

Enfermedades autoinmunes y el gran problema que presenta

AFECCIONES PROVOCADAS POR ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las enfermedades autoinmunes (EA) tienen su origen a nivel genético, por ello existen estudios en los que lleva a cabo un rastreo de todo el genoma para poder identificar regiones cromosómicas concretas que estén asociadas con la enfermedad. También se incluyen los estudios de expresión génica, los cuales han revelado que patrones alterados de expresión génica son muy similares para diversas EA.

Estas enfermedades también son resultado de una combinación de la predisposición genética y los factores ambientales. Según Makin en un artículo publicado en la revista Nature, raramente las EA son monogénicas, usualmente son poligénicas. En la década de 1970, la región del antígeno leucocitario humano (HLA), que son genes de los complejos principales de histocompatibilidad que ayudan a codificar proteínas que diferencian entre propias y no propias. Desempeñan un papel muy importante en la enfermedad y la defensa inmunológica (Nordquist & Jamil, 2024).

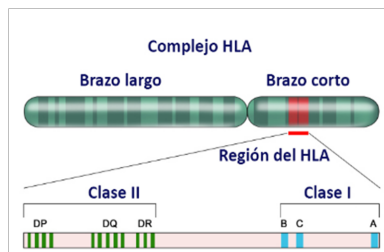


Figura 6. Estructura del complejo HLA (National Cancer Institute., 2024).

Una vez identificada la HLA se estudiaron más genes que poseían el mismo impacto, tal es el caso de PTNP22 que es un gen que codifica la fosfatasa linfóide de la tirosina, la cual es una proteína con la función potencial en la regulación de umbrales para activación de linfocitos B y T (Stanford & Bottini, 2014). Otro ejemplo de genes involucrados en las EA es TYK2 dicho gen codifica para las familias de las proteínas Janus quinasas que son miembro de la tirosina quinasa, la mutación en este gen está asociado con EA incluidas enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico y la psoriasis (Makin, 2021; Nemoto et al., 2018).

Se tomaron otras enfermedades para su estudio y así entender mejor las alteraciones, tal es el caso del Síndrome IPEX (inmunodesregulación, poliendocrinopatía, enteropatía ligada al cromosoma X), que es una afección monogénica y cuenta con múltiples problemas autoinmunes entre sus síntomas, este síndrome mostró que la proteína FOXP3 es de suma importancia para el desarrollo de y función de las células T reguladoras, que normalmente actúan como frenos en la respuesta inmunitaria.

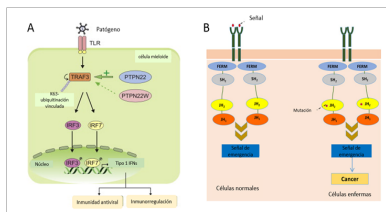


Figura 7. Regulación de la autoinmunidad. A) El gen asociado a la autoinmunidad PTPN22 potencia la inmunidad dependiente del interferón tipo 1 impulsada por un receptor tipo Toll (Y. Wang et al., 2013). B) Tirosina-cinasa 2 (Alsina et al., 2022).

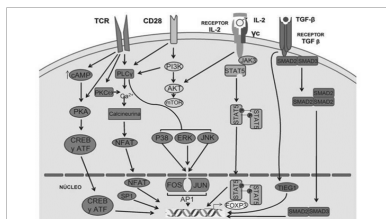


Figura 8. FOXP3: Controlador maestro de la generación y función de las células reguladoras naturales (González Parias et al., 2010).

La biología sintética y sus desarrollos muestran un gran optimismo para la solución de diversos problemas que atacan a la sociedad entera. Los avances de esta disciplina en los últimos años han mostrado un gran potencial para la revolución de tecnologías y aplicaciones principalmente en la medicina con edición terapéutica del genoma, bioterapéutica viva. El desarrollo de estas tecnologías no ha tenido un camino fácil, esto debido a que para ejecutarlas se necesita de personal experimentado y a un acceso limitado de recursos. Algunos otros factores que afectan el desarrollo son: estabilidad genética, economía y viabilidad (Brooks & Alper, 2021a).

COMPLICACIONES EN LAS INVESTIGACIONES Y TÉCNICAS A DESARROLLAR

La biología sintética y sus desarrollos muestran un gran optimismo para la solución de diversos problemas que atacan

a la sociedad entera. Los avances de esta disciplina en los últimos años han mostrado un gran potencial para la revolución de tecnologías y aplicaciones principalmente en la medicina con edición terapéutica del genoma, bioterapéutica viva. El desarrollo de estas tecnologías no ha tenido un camino fácil, esto debido a que para ejecutarlas se necesita de personal experimentado y a un acceso limitado de recursos. Algunos otros factores que afectan el desarrollo son: estabilidad genética, economía y viabilidad (Brooks & Alper, 2021a).

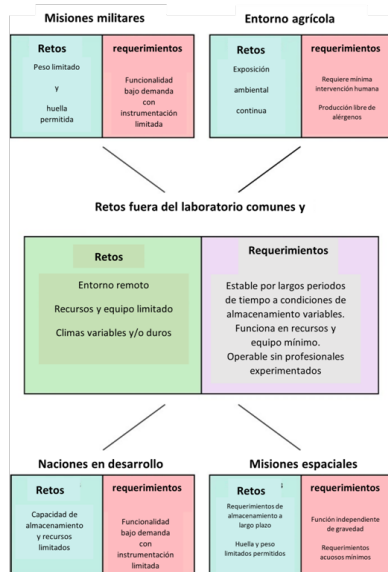


Figura 9. Descripción general de los principales desafíos y requisitos para implementar plataformas basadas en biología sintética en entornos fuera del laboratorio (Brooks & Alper, 2021b).

Otra situación que detiene el desarrollo en esta área es la preocupación que se ha manifestado en algunos científicos, ya que así como nos abre las puertas a un desarrollo prometedor, también se encuentra en un "dilema del uso dual" de las tecnologías, es decir que dicha tecnología puede ser utilizada para bien o mal para propósitos catastróficos (E. X. Wang et al., 2019).

Entre las principales perspectivas de riesgo se encuentra:

- **Bioseguridad:** Esto debido a que otra rama de la biología sintética es la "xenobiología" que es la ciencia de las formas de vida separadas. Más concretamente, se trata de una tecnociencia emergente que combina los avances de la ingeniería genética con el diseño de sistemas biológicos basados en bioquímicas inusuales proporcionadas por compuestos químicos de origen mayoritariamente antropogénico (Budisa et al., 2020). Como dichos componentes no existen en la naturaleza, podrían representar un riesgo para la humanidad, esto debido a que la bioseguridad engloba conceptos como principios de contención, diseño de instalaciones, prácticas y procedimientos a prevenir, incluso la liberación de organismos al medio ambiente.

Para evitar problemas de tipo bioético es importante tener educación y divulgación pública en una etapa temprana del desarrollo del campo. Aunque a veces es difícil persuadir a la sociedad y también a los científicos, todos estos esfuerzos deben alentar para evitar un conflicto que paralice un importante desarrollo de la biología sintética.

Ingeniería genética, ¿como podemos manipular nuestro sistema?

Después del descubrimiento de las propiedades del genoma, el siguiente paso claro para la humanidad era conseguir manipular estas características para conseguir objetivos de interés específico. Y la respuesta a este deseo vino con el inicio de la ingeniería genética. La ingeniería genética es conocida como un conjunto de técnicas para conseguir la transferencia de un gen de interés de un organismo a otro ("¿Qué es la ingeniería genética?", 2021). De esta forma proporcionando la expresión de proteínas que se llevaba a cabo originalmente, solo que ahora en un organismo distinto.

Es así como llegan a nosotros nuevos con-

ceptos como el ADN recombinante, las proteínas recombinantes y los organismos genéticamente modificados, transgénicos o recombinantes. Y en esencia, cuando se dice "recombinante", se refiere a la combinación de distintos organismos ("¿Qué es la ingeniería genética?", 2021). Esta rama de la biología incluye los procesos de síntesis, transferencia, replicación y expresión (Abel, 1995). La ingeniería genética parte de tecnologías como lo son la manipulación y empalme de genes, así como la clonación de genes usando vectores (Figura 10).

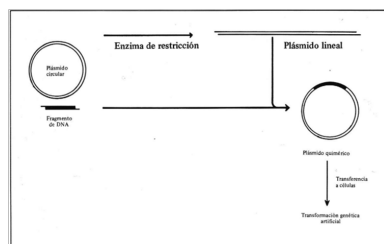


Figura 10. Clonación de un gen en un plásmido (Abel, 1995)

Este procedimiento no es algo que se lleve a cabo de forma natural, sino que sucede en el laboratorio, en dónde se han conseguido avances hasta el punto de clonar genomas completos de una célula y transferirlo a una diferente. Esta tecnología puede ser aplicada en bacterias, levaduras, plantas y animales.

Gracias al desarrollo de la ingeniería genética, surgió la llamada terapéutica génica humana, cuyo objetivo es curar defectos genéticos tomando acciones directamente en los genes (Abel, 1995). Puede ser llevada a cabo dentro o fuera del cuerpo. Generalmente, se usa un vector que es inyectado al paciente, el cual lleva consigo el gen que contrarresta a las células defectuosas.

Biología sintética para combatir actulales y futuras enfermedades del sistema inmune

La biología sintética es una disciplina definida de forma relativamente reciente, incluso sigue sin ser completamente establecida para muchos investigadores, que podrían tener definiciones con distintas variaciones entre cada una de ellas. No obstante, podemos hacer referencia a algunas conceptualizaciones hechas por una variedad de artículos escritos sobre este tema. Para empezar, el principal objetivo es el diseño y construcción de partes, mecanismos y sistemas biológicos, pudiendo también tomar sistemas ya existentes y rediseñarlos (Muñoz-Miranda, 2019). Hay también definiciones que incluyen un paso antes del diseño, que es la síntesis de componentes biológicos, mayormente relacionada al ADN sintético (BIOLOGÍA SINTÉTICA 10 Puntos Clave Para Delegados "Biomasa" Ilustración Por El Colectivo de Diseño La Colmena, 2012). Estos componentes diseñados pueden ser genes, proteínas, partes de células, células y hasta organismos completos (INCYTU 2018).

Las aplicaciones más importantes de la biología sintética son los medicamentos, biocombustibles, plásticos biodegradables y, de interés para este artículo, las terapias génicas y moleculares (Muñoz-Miranda, 2019). Se considera una herramienta en el campo de la medicina, aunque en algunos países siguen considerando que es una disciplina potencialmente peligrosa, pues la manipulación del genoma no parece poca cosa. No obstante, un gran grupo de países han estado haciendo avances con la regulación de esta tecnología con la intención de comenzar a aprovechar las oportunidades que trae consigo. A partir del 2007 varios gobiernos han publicado una variedad de documentos que expresan los riesgos de la biología sintética. En el año 2012, un aproximado de 113 organizaciones que incluyen tanto sindicatos y grupos científicos, ambientales, y agricultores, publicaron un documento "Principios de

la supervisión de la biología sintética" (BIOLOGÍA SINTÉTICA 10 Puntos Clave Para Delegados "Biomasa" Ilustración Por El Colectivo de Diseño La Colmena, 2012). Y, el interés por este tema no parece tener fin, pues no se han detenido los documentos y archivos que hablan sobre esta tecnología tan sorprendente, y no hay duda que en cuestión de poco tiempo se podrá aprovechar todo el potencial con el que cuenta.

Pero por lo pronto, uno de los éxitos conseguidos ha sido el desarrollo de células que se especializan en reconocer y destruir células cancerígenas. Esta terapia comprende una célula que, en un paciente que padece cáncer, identifica de forma específica y efectiva tumores para eliminarlos antes de que se propague el cáncer (INCYTU 2018).

En el campo de la solución de las enfermedades autoinmunes, se puede mencionar el trabajo de Douglas Melton, cuya investigación derivó en la programación de células madre que, en diabetes tipo 1, tomen el papel de aquellas células que reconocen la presencia de glucosa y que producen insulina (células beta del páncreas). Dichas células ya no se encuentran debido a que son atacadas por el mismo sistema inmune (Susan Young, 2013).

Por otro lado, tenemos el trabajo de Bryan CM, Rocklin GJ, Bick MJ, Ford A, Majri-Morrison S, Kroll AV, et al., quienes diseñaron una proteína pequeña la cual tiene la capacidad de inhibir la activación de las células T. Dicha proteína tiene afinidad por PD-1. Este logro tiene un alto potencial de aplicación en enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

Nuevas investigaciones BIOCOMBUSTIBLES

La contaminación presenta un gran desafío para la comunidad científica en la actualidad, pues muchos de los materiales que se utilizan con frecuencia tienen un grado de contaminación con respecto al medio ambiente, tal es el caso de los llamados "combustibles fósiles", por ello se han propuesto nuevas técnicas para permitirían la creación de combustibles

a partir de fuentes biológicas las cuales prometen ser seguras y sin ningún tipo de contaminación, “los científicos están modificando células para que secreten productos intermedios de los combustibles (tales como lípidos y ácidos grasos) que pueden ser refinados y convertidos

en combustibles” (Health, 2010a).



Figura 11. Creación de combustibles a partir de algas y cianobacterias (Health, 2010b).

BIORREMEDIACIÓN

Desencadenado del uso de combustibles fósiles durante muchos años, los suelos presentan una contaminación importante y esto representa un daño enorme para el medio ambiente; la biorremediación por su lado ha buscado alternativas y soluciones ante este problema persistente en la actualidad, por ello es muy relevante la implementación de nuevas técnicas a partir de microorganismos que puedan proporcionar una limpieza eficaz, y esto puede ser conseguido por medio de la manipulación de estos microorganismos de interés.

La utilización de microbios modificados para degradar las sustancias químicas más recalcitrantes, tales como las dioxinas, plaguicidas o incluso compuestos radiactivos, podría representar un ahorro de millones de dólares que de lo contrario se gastan en la excavación y el transporte por carretera de los suelos contaminados a vertederos de desechos peligrosos, según señala Gary Sayler, director del Centro de Biotecnología Ambiental de la Universidad de Tennessee en Knoxville. Sin embargo, muchos estudios e investigaciones en este campo aún no han sido aprobadas, esto tiene que ver más con un problema “ético” y político, pues muchas personas no están de acuerdo con

la liberación de organismos modificados al medio ambiente, esto ha llevado a la posposición de muchos proyectos relacionados con la biorremediación.

Células sintéticas en la corrección de la ceguera

Los ojos poseen funciones y estructuras complejas, un elemento de suma importancia es la retina en la cual se encuentran los fotorreceptores que son aquellas células encargadas de la percepción de la luz, el punto donde se encuentran en mayor proporción es en la mácula (Figura 12), dichos fotorreceptores están conectados a fibras nerviosas, todo este conjunto forma el nervio óptico (James Garrity, 2022).

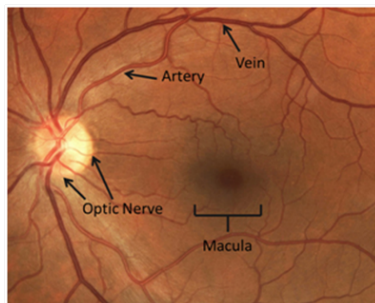


Figura 12. Identificación de la posición de la mácula en el ojo humano (PRECISION FAMILY EYE CARE, 2022).

Existen dos tipos de fotorreceptores: conos y bastones.

- Los conos son los gestores de la agudeza visual, la visión central fina y la visión en color (James Garrity, 2022).
- Los bastones tienen como función la visión nocturna y la visión periférica, se encuentran en mayor cantidad con respecto a los conos y poseen una sensibilidad superior a la luz, dichas células se concentran en las áreas periféricas de la retina (Figura 13) (James Garrity, 2022).

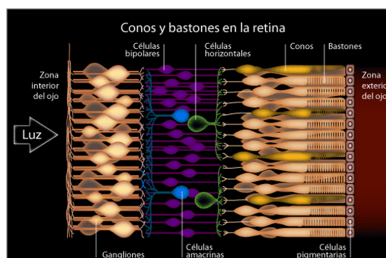
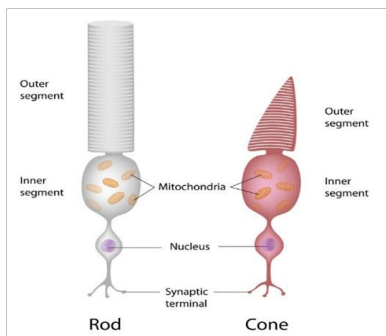


Figura 13. Localización de los fotorreceptores en el ojo humano (Asociación Mácúla Retina, 2018).

Existen distrofias que se presentan cuando dichas células (Figura 14) están dañadas o algún otro tipo de afección, tales como: retinitis pigmentosa también llamada síndrome de Usher (conos y bastones), en esta condición las células se van deteriorando poco a poco, empezando por los bastones para posteriormente seguir con los conos, algunos síntomas son la pérdida de visión lateral y la visión nocturna, es afección genética más común, donde se presenta pérdida auditiva y visual y en algunas ocasiones desequilibrio espacial. También podemos encontrar otras enfermedades como la fotoqueratitis, provocada por la exposición a rayos UV, como consecuencia se tiene la pérdida de la función visual (Eye Patient, 2024).



Todo ello, nos lleva a enfocarnos a una gran problemática que es la ceguera. El término ceguera es utilizado para referirse a aquellas personas que poseen una falta total de la percepción de la luz, dentro de este término se engloban las personas que poseen una baja visión,

a los individuos con dicha condición la vista no es corregible en su totalidad con lentes o algún tipo de cirugía; también se incluyen las personas con ceguera legal (Lee S.Y. & Mesfin, 2024).

Como una propuesta para la corrección de la ceguera se propone la utilización de células sintéticas, es decir, realizar un modelo idéntico a las células que puedan sustituir a las dañadas, sean reconocidas por el cuerpo humano y tengan la capacidad de imitar las funciones de los conos y bastones, para así regenerar el sentido de la vista, tal como se muestra en la siguiente imagen (Figura 15).

La implementación de genes que ayuden a tener una agudeza visual pueden ser un gran tratamiento ante estas complicaciones y distrofias, puesto que muchas terapias utilizadas para la corrección de estas suelen ser muy invasivas y podrían causar daños permanentes en la retina del ojo humano y por ende en las células fotorreceptoras, por ello la implementación de vectores virales promete ser una buena terapia.

La implementación de un vector viral podría, en primera instancia, causar un gran asombro, pero debido a su tamaño y a que ha sido ampliamente utilizado en la biología molecular para transportar genes, tiene un gran estudio que respalda su uso seguro en el laboratorio; el ojo humano está comprendido por diversas capas, estas capas son extremadamente sensibles y para poder llegar a las células fotorreceptoras se necesita de un mecanismo que no sea invasivo y que tenga un tamaño muy pequeño. El adenovirus cumple con estas funciones, y puede llegar hasta estas células a través de las cavidades de las capas del ojo humano.

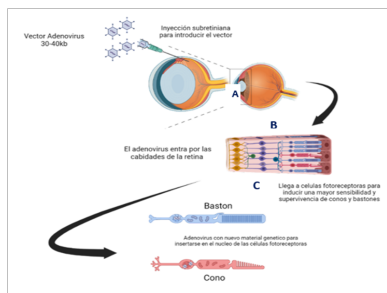


Figura 15. Modelo para corrección de ceguera mediante células sintéticas. A) Los retrovirus modificados genéticamente son inyectados a través de la retina del ojo para ayudar a que estos puedan ser transportados hasta las células fotorreceptoras. B) Los retrovirus pasan a través de los conductos oculares, debido a su tamaño son fáciles de transportar y de llegar a su destino. C) Los retrovirus llegan hasta las células fotorreceptoras (conos y bastones), hasta el interior del núcleo en donde podrán finalmente depositar su material genético haciendo que estas células sean más sensibles a la luz y al mismo tiempo puedan tener una mayor supervivencia. Realizado con el programa Biorender por Rubén Ortiz Aguilar y Claudia Mancilla Simbro.

La eficacia de una edición de las células fotorreceptoras con el objetivo de recuperar la agudeza visual puede ser respaldada por otras investigaciones cuyos resultados parecen prometedores. Neuralink Corporation, empresa de Elon Musk especializada en los enlaces cerebro-computadora, ha trabajado en el desarrollo de un implante cerebral que consiste en una serie de hilos finos que se deben ubicar en la zona del cerebro que se encarga de la intención del movimiento. Este dispositivo cuenta con una tecnología centrada en fluctuaciones eléctricas impulsadas por 1,024 electrodos, a diferencia de la tecnología centrada en ingeniería genética propuesta en este artículo, sin embargo, el concepto de una inducción de señales en búsqueda de una solución a una limitación física es aplicada en ambas técnicas. Ya que el implante de Neuralink Corporation, a pesar de que promete controlar dispositivos electrónicos como teléfonos o computadoras a través del cerebro, está destinado primeramente para aquellas personas que han perdido extremidades, buscando permitirles controlar el movimiento de sus prótesis inteligentes con las señales del cerebro.

Una de las dificultades más grandes en el desarrollo de las células sintéticas es la aprobación para realizar las investigaciones referentes, pero una noticia positiva es que Neuralink Corporation ha conseguido la aprobación requerida por la FDA en mayo de 2023, y su CEO, Elon Musk, informó resultados positivos en las primeras pruebas en humanos (Parra S. 2024). También se proponen terapias en jardines sensoriales, los cuales apoyan a las personas ciegas y de baja visión a disminuir el estrés, la ansiedad, el miedo, dan seguridad a su vida (Mancilla SC, et al (2024)). Por lo cual, es vital generar más espacios como los jardines sensoriales para el bienestar social en general.

Conclusiones

El anuncio de la construcción de la primera célula artificial ha causado tanto emoción como consternación. Muchos investigadores están convencidos que ésta es una nueva forma para construir, de manera fácil y económicamente medicamentos novedosos o biocombustibles; también existen otros que piensan que estas innovadoras tecnologías hacen factible producir organismos que sirvan de biosensores para vigilar el medio ambiente o mejor aún, para estudiar las bases de la vida misma. Pero también hay muchos científicos que temen que esta tecnología recién nacida constituya el camino para crear inauditas y más potentes armas biológicas, sin embargo, concluimos que es una herramienta muy útil que podría desencadenar en la búsqueda de nuevas aplicaciones más certeras y creativas, sobre todo para su implementación en la industria farmacéutica y en la medicina moderna, como bien se registró en este trabajo, su camino en las enfermedades autoinmunes es prometedor y podría ser la mejor alternativa contra estas afectaciones humanas.

Declaración de no Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de interés alguno

Declaración de privacidad

Los datos personales facilitados por los autores a RD-ICUAP se usarán exclusivamente para los fines declarados por la misma, no estando disponibles para ningún otro propósito ni proporcionados a terceros.

Agradecimientos

Agradecemos a nuestras familias por el apoyo que nos han brindado durante nuestra formación académica. A la D.C. Claudia Mancilla Simbro por su dedicación y pasión por la enseñanza. sus conocimientos y guía han sido fundamentales para nuestra formación como biotecnólogos.

Referencias

Abel, F. (1995). Ingeniería genética y Bioética. *NATURA MEDICATRIX*. n.42. Invierno 1995-1996. 18-24.

Budisa, N., Kubyskin, V., & Schmidt, M. (2020). Xenobiology: A Journey towards Parallel Life Forms. *ChemBioChem*, 21(16), 2228–2231. <https://doi.org/10.1002/cbic.202000141>

Brooks, S. M., & Alper, H. S. (2021). Applications, challenges, and needs for employing synthetic biology beyond the lab. *Nature Communications*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21740-0>

ArgenBio. (2021). ¿Qué es la ingeniería genética?. *PQBio POR QUÉ BIOTECNOLOGÍA*. El Cuaderno N. 4, edición 2021.

Autoimmune Diseases. (2014). Primer to the Immune Response, 517–552. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-385245-8.00019-4>

Rose N.R. (2017). Autoimmune Diseases. *International Encyclopedia of Public Health*, 192–195 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803678-5.00029-1>

Bonfá, G., Blazquez-Roman, J., Tarnai, R., & Siciliano, V. (2020). Precision tools in immuno-oncology: Synthetic gene circuits for cancer immunotherapy. In *Vaccines* (Vol. 8, Issue 4, pp. 1–17). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/vaccines8040732>

Bryan CM, Rocklin GJ, Bick MJ, Ford A, Majri-Morrison S, Kroll AV. (Mayo 2021). Computational design of a synthetic PD-1 agonist. *PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES*

Vol. 118 | No. 29 <https://doi.org/10.1073/pnas.2102164118>.

Caliendo, F., Dukhinova, M., & Siciliano, V. (2019). Engineered Cell-Based Therapeutics: Synthetic Biology Meets Immunology.

Chen, G., Levin, R., Landau, S., Kaduri, M., Adir, O., Ianovici, I., Krinsky, N., Doppelt-Flikshtain, O., Shklover, J., Shainsky-Roitman, J., Levenberg, S., & Schroeder, A. (2022). Implanted synthetic cells trigger tissue angiogenesis through de novo production of recombinant growth factors. <https://doi.org/10.1073/pnas>

Choe, D., Kim, S. C., Palsson, B. O., & Cho, B. K. (2019). Construction of minimal genomes and synthetic cells. In *Minimal Cells: Design, Construction, Biotechnological Applications* (pp. 45–67). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-31897-0_2

Cuenca, J. A., Schettino, M. G., Vera, K. E., & Tamariz, L. E. (2022). Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos: revisión de la literatura. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 21(1). <https://doi.org/10.24875/j.gamo.21000181>

Clyde A. Hutchison III, Ray-Yuan Chuang, Vladimir N. Noskov, Nacyra Assad-Garcia, Thomas J. Deerinck, Mark H. Ellisman, John Gill, Krishna Kannan, Bogumil J. Karas, Li Ma, James F. Pelletier, Zhi-Qing Qi, R. Alexander Richter, Elizabeth A. Strychalski, Lijie Sun, Yo Suzuki, Billyana Tsvetanova, Kim S. Wise, Hamilton O. Smith, John I. Glass, Chuck Merryman, Daniel G. Gibson, and J. Craig Venter (2016). Design and synthesis of a minimal bacterial genome. *Science* 351, aad6253(2016). <https://doi.org/10.1126/science.aad6253>

de la Paz, A. (2011). La célula sintética. ¿Un paso hacia la vida artificial?. *REB* 30(3): 116-121.

Rueda B., Orozco G., Sánchez E., Oliver J. y Martín J. (2008). Factores genéticos comunes en autoinmunidad. *Reumatología Clínica*. Supl 1:S1-4 <https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X0876131X>

Frischmon, C., Sorenson, C., Winikoff, M., & Adamala, K. P. (2021). Build-a-cell: Engineering a synthetic cell community. *Life*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/life11111176>.