

[EMBO Rep](#) . 2006 julio; 7 (Nº espec.): S3 – S9.

PMCID: PMC1490301

doi: [10.1038 / sj.embor.7400728](https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400728)

PMID: [16819446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16819446/)

Ciencia y sociedad

La síntesis en probeta de una sustancia química llamada poliovirus: la síntesis simple de un virus tiene implicaciones sociales de gran alcance

[Eckard Wimmer](#) ¹ ([foto del autor](#))

¹ Eckard Wimmer es profesor en el Departamento de Genética Molecular y Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Stony Brook, Stony Brook, NY, EE. UU. ewimmer@ms.cc.sunysb.edu

[Copyright](#) © 2006, Organización Europea de Biología Molecular

En julio de 2002, periódicos de todo el mundo informaron que los científicos habían creado un virus en un tubo de ensayo. Esta noticia inesperada golpeó los nervios entre laicos y científicos por igual. El trabajo fue condenado como peligroso e irresponsable, despreciado como un truco y percibido como un desafío al poder divino. También fue aclamado como un hito en biología. ¿Lo que realmente sucedió?

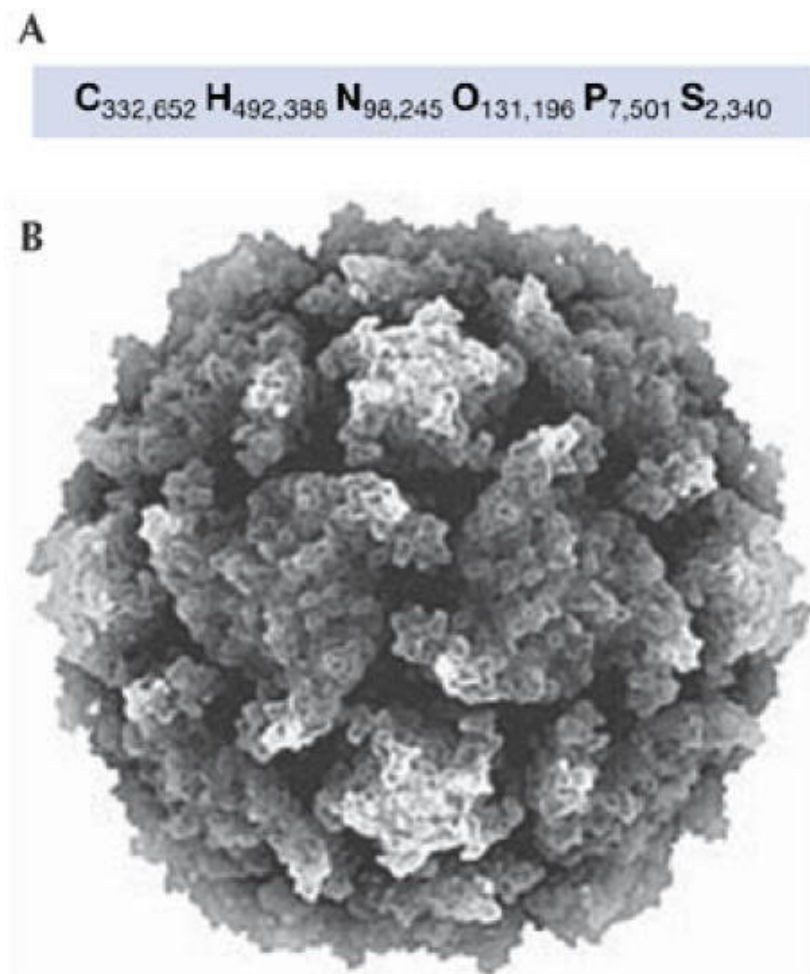
Guiados por la secuencia de nucleótidos, que mis colegas y yo determinamos en 1981 ([Kitamura et al, 1981](#)), Jeronimo Cello, Aniko Paul y yo describimos la síntesis química de una molécula de ADN equivalente al genoma del poliovirus ([Cello et al, 2002](#)). Utilizando métodos que desarrollamos en las décadas de 1980 y 1990 ([van der Werf et al, 1986](#) ; [Molla et al, 1991](#)), luego convertimos el ADN específico del virus mediante simples manipulaciones bioquímicas *in vitro* en auténticas partículas de poliovirus ([Cello et al, 2002](#)) En el papel, la síntesis parecía simple y, como era de esperar, se predijo inmediatamente, correctamente, que se podría utilizar un método similar para sintetizar cualquier virus, incluida la viruela.

El poliovirus, que fue descubierto hace casi un siglo por [Karl Landsteiner y Erwin Popper \(1909\)](#) , es un virus humano que se replica en el tracto gastrointestinal después de la ingestión. En raras ocasiones, el virus invade el sistema nervioso central donde destruye las neuronas motoras que controlan el movimiento muscular. Esto da como resultado una enfermedad aterradora, llamada poliomielitis, que conduce a una parálisis irreversible e incluso a la muerte ([Mueller et al, 2005a](#)). Aunque el virus es relativamente benigno (la proporción de infección a complicación neurológica varía de 1: 100 a 1: 1,000), la velocidad con la que se propaga causó epidemias aterradoras entre poblaciones desprotegidas durante la primera mitad del siglo XX.

El desarrollo de dos vacunas, la vacuna inactivada contra el poliovirus (IPV) de Jonas Salk en 1954 y la vacuna oral atenuada (OPV) de Albert Sabin en 1957, rompió el terrorífico control de la poliomielitis a mediados de la década de 1950. El modo distinto de administración oral y el mecanismo para provocar una respuesta inmune protectora, tanto mucosa como humoral, hicieron de la OPV la favorita para la vacunación masiva. Alentada por la reducción de la poliomielitis en las Américas, la Organización Mundial de la Salud (OMS; Ginebra, Suiza) inició una campaña mundial de vacunación en 1988 con el objetivo de erradicar el poliovirus. Hasta ahora, ha sido un éxito: la incidencia global de poliomielitis disminuyó de más de 350,000 casos en 150 países en 1988 a 1,255 casos en 18 países en 2004 ([Kew et al, 2005](#)) A pesar de la inesperada resistencia del virus ([Heymann et al, 2005](#)), existe un gran optimismo entre los funcionarios que realizan la campaña de erradicación mundial de que todos los poliovirus serán eliminados eventualmente. Sin embargo, no todos comparten este optimismo. Además, surge la pregunta de si un virus cuya 'fórmula' (secuencia del genoma) es conocida puede erradicarse alguna vez.

La fórmula empírica del poliovirus ([Fig. 1A](#) ; [Molla et al, 1991](#)) es $C_{332,652} H_{492,388} N_{98,245} O_{131,196} P_{7,501} S_{2,340}$. Debido a que el poliovirus es una especie cuasi ([Wimmer et al, 1993](#)), el número de átomos en las partículas virales representa un promedio de una gran población de virus diferentes. Puede haber poco uso práctico para describir el poliovirus por su fórmula empírica, pero persuasivamente retrata el virus como un químico. Al colocar los átomos en orden, emerge una partícula de alta simetría ([Fig. 1B](#) ; [Hogle et al, 1985](#)), con todas las propiedades necesarias para su proliferación y supervivencia en la naturaleza. Estas propiedades están codificadas en el genoma viral, una molécula de ARN monocatenario de aproximadamente 7,500 nucleótidos ([Fig. 2](#) ; [Kitamura et al, 1981](#)).

Puede haber poco uso práctico para describir el poliovirus por su fórmula empírica, pero persuasivamente retrata al virus como un químico



[Abrir en una ventana separada](#)

[Figura 1](#)

Poliovirus y su fórmula empírica. (**A**) Fórmula empírica de la materia orgánica del poliovirus ([Molla et al, 1991](#)). (**B**) Representación de una partícula de poliovirus generada a partir de datos cristalográficos de rayos X ([Hogle et al, 1985](#)).

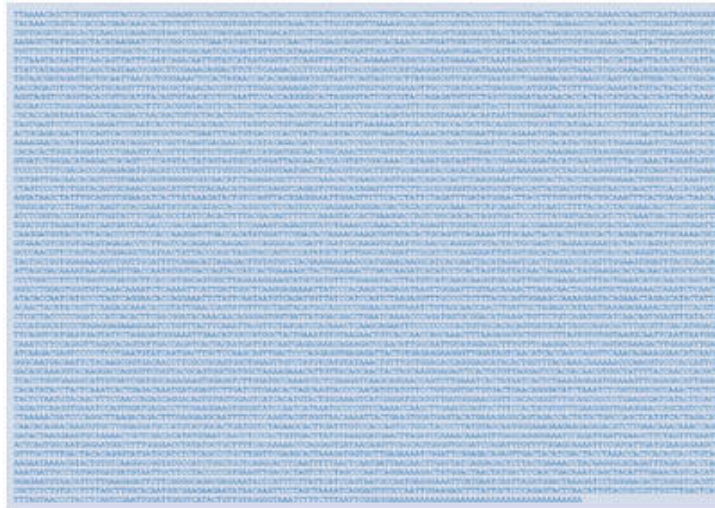
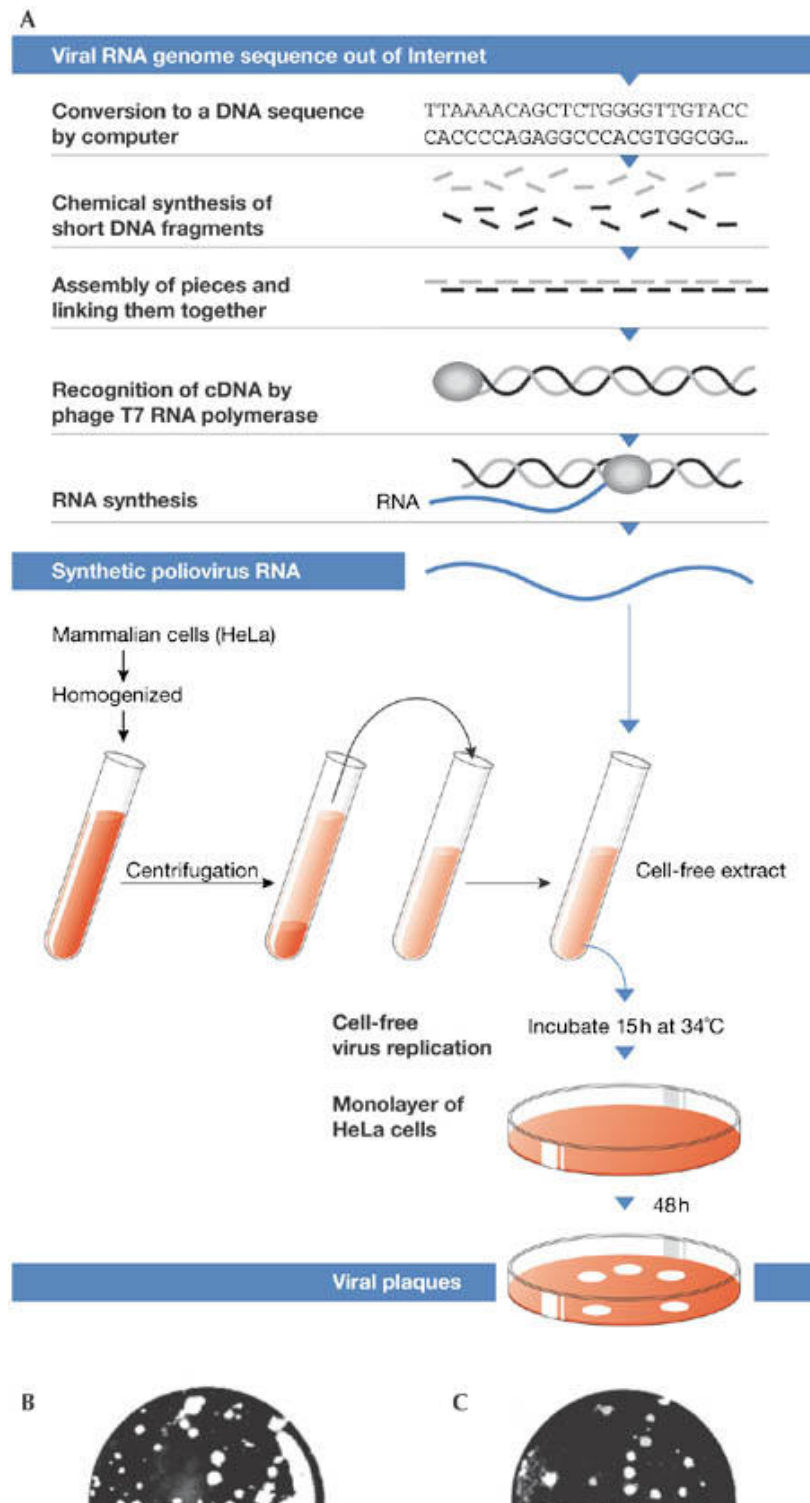


Figura 2

Secuencia del genoma del poliovirus, un virus de ARN ([Kitamura et al, 1981](#) ; [Racaniello y Baltimore, 1981a](#)), que se muestran aquí en la secuencia de ADN correspondiente.

En la actualidad, es imposible sintetizar químicamente ARN de tal longitud. Por lo tanto, redirigimos la síntesis a través de ADN bicatenario, utilizando oligonucleótidos complementarios ordenados por correo, que pueden ensamblarse de forma lineal. Después de muchos pasos de alargar la cadena de ADN mediante la adición de nuevos oligonucleótidos, obtuvimos un ADN complementario bicatenario (ADNc) de longitud de genoma de aproximadamente 7.500 pares de bases que contenía toda la información genética del genoma de ARN viral ([Fig. 3A](#)). Este ADNc sintético se transcribió en ARN viral usando una transcriptasa de ARN específica ([van der Werf et al, 1986](#)), produciendo ARN viral infeccioso ([Fig. 3A](#)) Podríamos simplemente haber transfectado este ARN en células humanas para obtener un auténtico poliovirus; en cambio, optamos por violar el ciclo replicativo normal del virus al mezclar el ARN con un extracto libre de células de células humanas no infectadas que carecía de núcleos, mitocondrias y otros orgánulos celulares. Como mostramos una década antes ([Molla et al, 1991](#)), el ARN fue traducido y replicado para formar proteínas virales y nuevos genomas hasta que se alcanzó una masa crítica de productos virales; en esta etapa, las partículas de poliovirus se ensamblaron espontáneamente ([Fig. 3A](#)).



[Abrir en una ventana separada](#)

figura 3

Síntesis de poliovirus en ausencia de plantilla natural. (**A**) Se recogen segmentos complementarios cortos de ADN sintético (oligonucleótidos), y se extienden enzimáticamente y se ligan (conectan). Se ensambla un ADN complementario de longitud completa (ADNc) paso a paso para representar la información genética completa del genoma de ARN del poliovirus en forma de ADN. El ADNc se transcribe en ARN viral infeccioso por una transcriptasa de ARN T7. Este ARN se usa para sembrar un extracto sin células HeLa que se replicará, al igual que en las células intactas, para formar viriones de progenie ([Cello et al, 2002](#) ; [Molla et al, 1991](#)). (**B, C**) Evidencia *de novo* El virus sintetizado se proporciona mediante ensayos

en placa. Las placas de poliovirus derivadas del virus sintético (sPV1) y el virus de tipo salvaje, respectivamente, se forman en monocapas de células HeLa ([Cello et al, 2002](#)). Reproducido de [Mueller et al \(2005b\)](#) , con autorización.

Por lo tanto, nuestro experimento ha derrocado un axioma en biología, a saber, que la proliferación de células o, en realidad, los virus depende de la presencia física de un genoma funcional para instruir el proceso de replicación. Se creía que sin genomas parentales, no surgirían células hijas ni virus de progenie. Hemos violado esta ley fundamental de la biología al reducir el poliovirus a una entidad química, que puede sintetizarse sobre la base de la información almacenada en el dominio público, una prueba de principio experimental que es aplicable a la síntesis de todos los virus ([Kitamura et al. 1981](#) ; [van der Werf et al, 1986](#) ; [Molla et al, 1991](#) ; [Cello et al, 2002](#)).

De hecho, cualquier molécula de ADN de cualquier longitud podría ensamblarse a partir de oligonucleótidos; por lo tanto, un virus podría resucitar de información genómica pura. Probablemente fuimos los primeros en darnos cuenta de los peligros potenciales asociados con esta tecnología: el posible mal uso de la síntesis viral en el bioterrorismo. La Agencia de Proyectos de Investigación Avanzada de Defensa de los EE. UU. (Arlington, VA, EE. UU.) Tomó la misma posición y proporcionó fondos para nuestro proyecto, un esfuerzo que consideramos como una llamada de atención. De hecho, la atención generalizada generada por nuestra publicación aumentó la conciencia general de la nueva realidad de los virus sintéticos y sus posibles consecuencias.

... la atención generalizada generada por nuestra publicación aumentó la conciencia general de la nueva realidad de los virus sintéticos ...

Los químicos han considerado históricamente que la *síntesis de novo* es la prueba definitiva de cualquier estructura química descifrada. Si el producto sintético, como un antibiótico, tenía las mismas propiedades que el aislado natural *in vitro* e *in vivo* , la estructura se consideraba probada. Para el químico, la síntesis de poliovirus auténtico proporciona pruebas de que la secuencia originalmente descifrada del ARN genómico es correcta ([Cello et al, 2002](#) ; [Kitamura et al, 1981](#) ; [Racaniello & Baltimore, 1981a](#)) Aunque nadie dudaba realmente de la precisión de la secuencia del genoma del poliovirus porque se había determinado varias veces, hay casos en los que la síntesis de ADN podría ser la única forma de determinar que una secuencia del genoma es correcta, como en la resurrección del virus de la gripe española a partir de muestras arqueológicas ([Tumpey et al, 2005](#) ; ver más abajo).

La síntesis de un 'organismo' replicante en ausencia de una plantilla natural no tenía precedentes en el momento de su publicación en 2002, y provocó respuestas inusuales y generalizadas. Dejando a un lado los aspectos científicos, había dos factores que creemos que contribuyeron a las reacciones emocionales, y a veces contradictorias. El primero fue el formato en que se presentó el manuscrito al público. Durante el proceso de edición, nuestro trabajo fue despojado de nuestra discusión original sobre las implicaciones éticas y sociales. De hecho, perdimos una batalla con los editores de *Sciencey* aceptó un texto final que se parecía a un informe de laboratorio. No debe subestimarse la importancia de cómo los datos científicos llegan al público; En nuestro caso, la brevedad llevó a los comentaristas a torcer la historia en cualquier dirección deseada, a veces inflamatoria y de poca sustancia, y nos dejó a los autores con poca defensa. La segunda razón fue el momento de la publicación. El manuscrito apareció menos de un año después de los ataques terroristas del 11 de septiembre de 2001 y los ataques bioterroristas de ántrax en 2001. En consecuencia, las noticias sobre la síntesis de poliovirus llegaron a un público muy irritado, particularmente en los Estados Unidos, que estaba listo para vincularlo con el bioterrorismo. Al público estadounidense le preocupaba que nuestra síntesis proporcionara un plan para generar armas biológicas peligrosas que pudieran poner en peligro la seguridad nacional.

... Las noticias sobre la síntesis de poliovirus llegaron a un público muy irritado, particularmente en los Estados Unidos, que estaba listo para vincularlo con el bioterrorismo.

Las diferentes reacciones a la síntesis de poliovirus fueron asombrosas y desconcertantes. En general, cayeron en una de las siguientes categorías: reacciones positivas, inquietudes éticas, preguntas sobre el valor científico del experimento, inquietudes sobre poner en peligro la erradicación global del poliovirus, cuestiones de seguridad nacional y cuestiones de libertad y censura de la investigación biológica. . Afortunadamente, la mayoría de las respuestas fueron positivas.

Teniendo en cuenta las preocupaciones éticas, nuestra investigación ha alimentado un debate de larga data sobre si los virus están vivos. Hasta ahora, la relación de los virus con la vida se ha descrito en términos vagos en el mejor de los casos: "los virus son parásitos que bordean los límites entre la vida y la materia inerte", dijo Luis P. Villarreal; "Los virus llevan una especie de vida prestada", sostuvieron Marc HV van Regenmortel y Brian W. Mahy; y "si los virus deben considerarse o no organismos es cuestión de gustos", según André Lwoff ([Villarreal, 2004](#)) Sin embargo, estas descripciones no son concluyentes, ya que los humanos no han llegado a un consenso sobre cómo definir la vida, y probablemente nunca estarán de acuerdo en una sola definición. No es sorprendente que haya habido un diluvio de diferentes definiciones de vida formuladas por individuos de todas las provincias de la sociedad, incluidos científicos, filósofos y teólogos. Una cita en 1975 de John Maynard Smith, favorecida por muchos científicos, incluido yo mismo, describe la vida "como cualquier población de entidades que tiene las propiedades de multiplicación, herencia y variación" ([Lahav, 1999](#)) Los virus califican para esta clasificación. Por el contrario, los virus han sido excluidos de la clasificación como entidades vivientes porque no consumen 'alimentos' ni producen 'desechos', porque carecen de metabolismo y, como parásitos intracelulares, porque dependen de un suministro de energía. Robert Hazen, sin embargo, ha argumentado que "tal pregunta taxonómica [es decir, vida versus no vida] es infructuosa dada la probable secuencia de pasos de complejidad creciente que debe haber caracterizado la transición de un mundo geoquímico a uno bioquímico" (R Hazen, comunicación personal; [Hazen, 2005](#)).

Cuando me preguntan si el poliovirus es una entidad no viva o viva, mi respuesta es sí. Considero a los virus como entidades que alternan entre fases no vivientes y vivientes. Fuera de la célula huésped, el poliovirus está tan muerto como una pelota de ping-pong. Es una sustancia química que ha sido purificada hasta la homogeneidad y cristalizada ([Schaffer y Schwerdt, 1955](#)), con sus propiedades físicas y químicas en gran medida determinadas ([Wimmer et al, 1993](#)), y su estructura tridimensional resuelta. Al igual que un químico común, el poliovirus se ha sintetizado en el tubo de ensayo.

Una vez que el poliovirus, el químico, ha ingresado a la célula, tiene un plan de supervivencia. Su proliferación está sujeta a leyes evolutivas: herencia, variación genética, selección hacia la aptitud física, evolución hacia diferentes especies, etc., es decir, el poliovirus obedece las mismas reglas que se aplican a las entidades vivientes. Incluso se podría argumentar que el poliovirus sufre reproducción sexual en la célula infectada, ya que se recombina fácilmente con la progenie de hermanos o con otros virus relacionados (P. Jiang, JAJ Faase, H. Toyoda, AE Gorbalenya y E. Wimmer, datos no publicados) para intercambiar información genética ([Wimmer et al, 1993](#)).

Salvo las creencias religiosas, la sabiduría científica sostiene que las entidades vivientes morirán irreversiblemente. Sugiero que los virus no siguen este destino, sino que cambian entre las fases de vida y no vida. Estas cualidades aparentemente incompatibles de los virus pueden ser difíciles de comprender, pero piense en el electrón: a los físicos les llevó décadas aceptar que es tanto una onda como una partícula.

En 1828, Friedrich Wöhler, un químico alemán, destruyó la doctrina del vitalismo al sintetizar un compuesto orgánico (urea) a partir de un compuesto inorgánico (cianato de amonio; [Wöhler, 1828](#)). El vitalismo afirma que los compuestos orgánicos poseen propiedades que no pueden explicarse en términos físicos o químicos. De manera similar a la síntesis de urea, no fue necesaria una "fuerza vital" para "instruir" al genoma del poliovirus durante la síntesis química y la transcripción del ADNc *en el camino* hacia el ARN viral infeccioso. No hay nada trascendental en la secuencia del genoma del poliovirus que se muestra en la [figura 2](#) . Hemos concluido que el vitalismo no es necesario para explicar las propiedades del poliovirus o de cualquier virus ([Cello et al, 2002](#)).

Sin embargo, debe enfatizarse que simplemente hemos reproducido el virus de la polio siguiendo el modelo del genoma viral ([Kitamura et al, 1981](#)). No 'creamos' este virus. La complejidad de la estructura y la replicación del virus actualmente hace imposible diseñar un virus completamente nuevo, independientemente de si los huéspedes son bacterias, plantas o mamíferos.

Entiendo que mi visión del poliovirus como un químico inanimado con un ciclo de vida no se comparte de manera uniforme. Podría ser criticado por adoptar un "enfoque reduccionista que limita nuestra comprensión científica de los organismos vivos" ([Cho et al, 1999](#)). Las consideraciones religiosas también podrían anular mi posición sobre los virus y la vida. No cuestiono las opiniones divergentes de los demás, y espero que mis opiniones, y nuestros datos científicos, sean igualmente respetados. Evitar los diálogos o incluso ignorar los problemas éticos puede conducir no solo a malentendidos, sino también a convulsiones y violencia comunitaria.

En 1978, Charles Weissmann y sus colegas revolucionaron la virología del ARN al inventar la genética inversa ([Taniguchi et al, 1978](#)). Para utilizar los métodos desarrollados para la biología molecular del ADN, los investigadores convirtieron el ARN genómico purificado del fago Q β , un virus de bacterias, en ADNc de longitud completa con la enzima transcriptasa inversa. Este ADNc específico de virus produjo fagos auténticos de ARN Q β después de la transfección en bacterias ([Fig. 4A](#)). Después de 3 años, [Racaniello y Baltimore \(1981b\)](#) repitieron este experimento utilizando ARN de poliovirus purificado y células cancerosas humanas como huéspedes ([Fig. 4A](#)). Ellos también obtuvieron virus auténticos. Después de nuestra publicación de poliovirus sintético en 2002, se hizo la pregunta: ¿por qué molestarse en sintetizar químicamente el ADNc? ([Fig. 4B](#)) ¿cuándo se puede hacer esto más rápido y mucho más barato con la ayuda de enzimas? En relación con esto, se emitió una visión desconcertante en la revista *Science* , afirmando que la síntesis química del ADNc de poliovirus era solo un truco publicitario ([Block, 2002](#)).

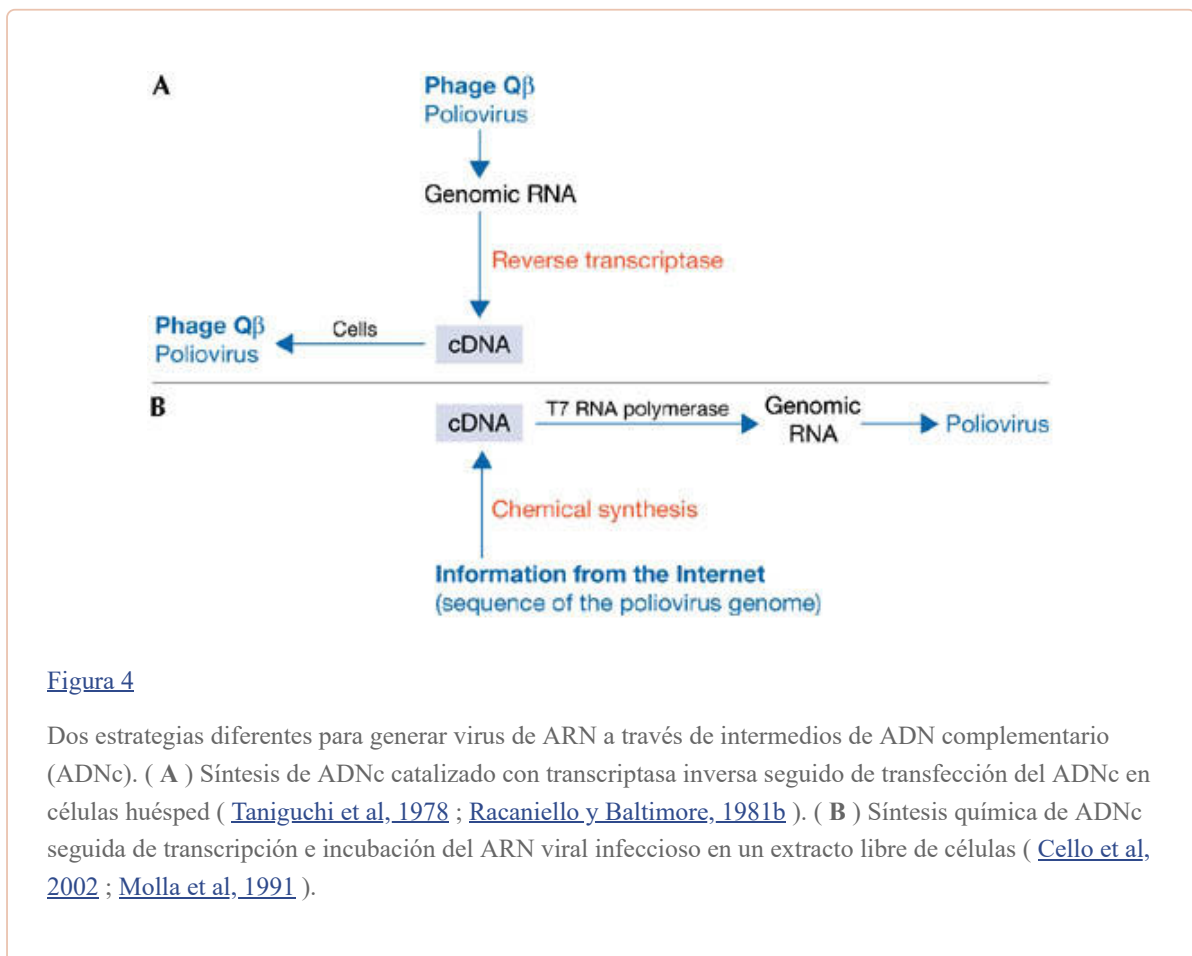


Figura 4

Dos estrategias diferentes para generar virus de ARN a través de intermedios de ADN complementario (ADNc). (A) Síntesis de ADNc catalizado con transcriptasa inversa seguido de transfección del ADNc en células huésped ([Taniguchi et al, 1978](#) ; [Racaniello y Baltimore, 1981b](#)). (B) Síntesis química de ADNc seguida de transcripción e incubación del ARN viral infeccioso en un extracto libre de células ([Cello et al, 2002](#) ; [Molla et al, 1991](#)).

Los críticos en este estado mental ignoran el hecho de que generar ADNc de poliovirus *per se* no era el mensaje de nuestro artículo de 2002. Un punto importante fue que los virus pueden considerarse químicos y, en consecuencia, pueden sintetizarse a partir de información disponible públicamente con productos químicos disponibles en el mercado. Cabe destacar que todo el proceso de recreación del

virus puede ocurrir fuera de las células vivas. También debe mencionarse que pronosticamos en 2002 que, dado el rápido progreso en biotecnología, pronto sería posible sintetizar poliovirus en unos pocos días. Como discutiremos más adelante, el futuro ya ha comenzado.

Finalmente, Block también argumentó que la síntesis de poliovirus no tenía ningún valor científico ([Block, 2002](#)). En comparación con la secuencia del genoma de tipo salvaje, el ADNc sintético tenía 27 cambios de bases que se colocaron intencionalmente en la cadena de nucleótidos como marcadores genéticos. Estos cambios en la base no tuvieron influencia en la replicación del virus en las células HeLa ([Fig. 3B, C](#)). Sin embargo, una de las mutaciones atenuó la neurovirulencia del virus sintético 10.000 veces en ratones transgénicos susceptibles a la infección por poliovirus ([de Jesus et al, 2005](#)) Este sorprendente resultado ha abierto una nueva vía de estudios en nuestro laboratorio. Aunque algunos críticos afirmaron que no aprendimos nada, la síntesis de poliovirus de hecho produjo valiosa información científica sobre la genética de la patogénesis viral. De hecho, nuestra experiencia de sintetizar poliovirus nos ha inspirado a buscar la síntesis del genoma viral para aplicaciones médicas, por ejemplo, para explorar nuevas estrategias en el desarrollo de vacunas (S. Mueller, D. Papamichail, JR Coleman, S. Skiena, E. Wimmer, inédito datos).

La erradicación global de un agente infeccioso es la mejor manera de controlar la enfermedad que causa. El éxito sin precedentes de la campaña de erradicación de la viruela alentó a la OMS a eliminar la poliomielitis mediante la erradicación del poliovirus. Como se mencionó anteriormente, la población mundial ahora está mejor protegida contra la poliomielitis que nunca. Por lo tanto, la síntesis de poliovirus publicada en 2002 no presenta ninguna amenaza para la salud.

Sin embargo, surge una pregunta diferente: ¿la síntesis en probeta niega los esfuerzos para erradicar el poliovirus? La respuesta conceptual a esto es sí. El poliovirus no puede declararse extinto porque se conoce la secuencia de su genoma y la biotecnología moderna le permite resucitar en cualquier momento *in vitro*. Esto es cierto para todos los virus, incluida la viruela. De hecho, la campaña de erradicación mundial de los poliovirus, ahora en su decimotercer año, ha resultado mucho más difícil de lo previsto. Además de la resistencia de los virus circulantes de tipo salvaje, han surgido problemas importantes como resultado de las propiedades intrínsecas de la OPV. Tiene la propensión a escapar de su papel designado como inmunógeno protector mediante la circulación en poblaciones pobremente inmunizadas, evolucionando así hacia cepas de poliovirus altamente neurovirulentas después de la recombinación con otros enterovirus ([Kew et al, 2005](#); P. Jiang, JAJ Faase, AE Gorbalenya y E. Wimmer, datos no publicados). Este hecho independiente en diferentes partes del mundo causa brotes anuales de poliomielitis. Además, las personas inmunodeficientes que reciben la OPV pueden desarrollar infecciones persistentes, eliminando el poliovirus altamente neurovirulento durante años ([MacLennan et al, 2004](#)). El número conocido de personas infectadas persistentemente es pequeño y el número real de transmisores de poliovirus no se puede determinar en este momento. Pero las personas infectadas de manera persistente representan una seria amenaza para la salud una vez que se ha terminado la vacunación. Estas complicaciones han llevado a un panel de expertos a recomendar el desarrollo de nuevos fármacos antipoliomielíticos para el control de la poliomielitis ([National Research Council, 2006](#)).

La estrategia actual de la OMS exige el cese de la vacuna OPV 3 años después de la última incidencia de poliomielitis causada por poliovirus. Los riesgos inherentes a esta estrategia son inmensos. La inmunidad colectiva contra la poliomielitis disminuirá rápidamente a medida que nazcan nuevos niños que no hayan sido infectados con virus de tipo salvaje o no hayan sido vacunados, una condición que nunca ha existido en la historia humana. Por lo tanto, cualquier brote de poliomielitis será desastroso, ya sea causado por muestras residuales de virus almacenadas en laboratorios, por poliovirus derivados de vacunas o por poliovirus que se sintetiza químicamente con intención maligna. Las dificultades científicas y logísticas emergentes de la erradicación del poliovirus, combinadas con la nueva realidad del rápido *de novo* síntesis de virus, nos obliga a preguntarnos si la campaña de polio se ha convertido en un sueño. Quizás nuestros recursos se gasten mejor en controlar la poliomielitis en lugar de eliminar su causa. Se ha sugerido que la vacunación contra la poliomielitis, basada en vacunas recientemente desarrolladas, podría tener que continuar indefinidamente ([Agol et al, 2005](#)).

Las dificultades científicas y logísticas emergentes de la erradicación del poliovirus, combinadas con la nueva realidad de la *síntesis rápida de virus de novo*, nos obligan a preguntarnos si la campaña de polio se ha convertido en un sueño.

A los pocos días de la publicación en línea de la síntesis del poliovirus en *Science* en julio de 2002, los duros comentarios de algunos científicos y políticos sugirieron que, por razones de seguridad nacional, el trabajo era irresponsable y el manuscrito nunca debería haberse publicado. Por supuesto, era cierto entonces, y aún lo es hoy, que la síntesis química del poliovirus no representa una amenaza para la población en general. Sin embargo, la pregunta persiste en cuanto a

... Era cierto entonces, y aún lo es hoy, que la síntesis química del poliovirus no representa una amenaza para la población en general

si la síntesis de poliovirus fue un modelo para los bioterroristas.

El bioterrorismo se basa principalmente en agentes infecciosos. La defensa contra estos agentes se basa principalmente en la investigación con el objetivo de limitar el impacto de un agente nocivo a través de nuevos medicamentos o nuevas vacunas. El flujo libre de información se considera esencial para fomentar la investigación científica. Por lo tanto, se podría concluir que la libre difusión de información biológica fomenta dicho progreso y, por lo tanto, es la mejor estrategia para protegerse contra el bioterrorismo. Algunos críticos consideran esta visión como ingenua. El objetivo de un taller sobre Apertura Científica y Seguridad Nacional, organizado por la Academia Nacional de Ciencias de EE. UU. Y el Centro de Estudios Estratégicos e Internacionales con sede en EE. UU. En Washington, DC, en enero de 2003, para iniciar una discusión amplia sobre estas cuestiones. Los delegados incluyeron editores de revistas científicas, autores de artículos en ciencias biológicas, miembros del gobierno de los EE. UU., personal del servicio secreto y periodistas. Sus deliberaciones condujeron a pautas para editores de revistas y autores que aseguraron la publicación de información científica, pero también propusieron medidas para evitar la diseminación de información altamente sensible, quizás peligrosa ([Atlas et al, 2003](#) ; [Kennedy, 2003](#)).

Sin embargo, todos los métodos utilizados para la síntesis de poliovirus se publicaron mucho antes de que se concibiera el experimento. Por lo tanto, no describimos nuevas tecnologías para sintetizar ADN ni inventamos nuevos métodos para convertir el ADNc en ARN viral infeccioso. Los propósitos de la síntesis de poliovirus —es decir, establecer una prueba de principio y hacer sonar una llamada de atención— fueron aceptados como razonables en el taller de 2003. Sin embargo, ¿se debe monitorear la investigación biológica en general para proteger contra el mal uso?

En octubre de 2003, un Comité de Normas y Prácticas de Investigación para Prevenir la Aplicación Destructiva de la Biotecnología, reunido por el Consejo Nacional de Investigación de EE. UU., Propuso un sistema de autovigilancia para que los científicos evalúen la investigación que podría dañar la seguridad nacional ([Consejo Nacional de Investigación, 2004](#)) El comité concluyó que "el desafío es que la comunidad científica desarrolle un sistema que permita que la investigación fundamental proceda sin obstáculos, al tiempo que identifica la investigación con un gran potencial de mal uso". Si bien respalda la libertad de los editores de revistas para publicar investigaciones fundamentales financiadas con fondos federales dentro de las directrices desarrolladas en enero de 2003, el informe sugiere una ampliación de la responsabilidad de los Comités Institucionales de Bioseguridad en las universidades e instituciones de investigación. Estos comités revisarán las propuestas de investigación y, si es necesario, remitirán proyectos cuestionables al Comité Asesor de ADN recombinante de los Institutos Nacionales de Salud (Bethesda, MD, EE. UU.).

En última instancia, el resultado de un experimento en investigación fundamental en biología, quizás en todas las ciencias, no puede predecirse. Los sistemas biológicos son demasiado complejos para poder dar cuenta de todas las variaciones, sin importar cuán cuidadosamente esté diseñado el experimento. Los experimentos con virus no son una excepción. La intuición y la creatividad juegan un papel tan importante en la ciencia como en las artes, pero no son garantía de éxito. Por lo tanto, incluso

los mejores científicos sufren humillaciones frecuentes cuando sus experimentos no producen los resultados esperados. Sin embargo, los resultados no anticipados no son solo decepciones, sino que también han llevado a descubrimientos históricos que han transformado toda una disciplina o generado nuevas tecnologías. De hecho, los resultados imprevistos podrían haber revolucionado la práctica de la medicina; considere el descubrimiento fortuito de la penicilina, por ejemplo.

Estas consideraciones explican por qué es difícil separar los proyectos de investigación que potencialmente representan un peligro para la sociedad de la abrumadora mayoría de los estudios de los que extraemos beneficios, incluida la seguridad adicional. En última instancia, los propios científicos deben asumir la responsabilidad de evaluar los riesgos inherentes a su investigación. Sin embargo, los estándares de investigación biológica deben ser aceptados a nivel mundial. Los beneficios son pocos si tales recomendaciones, como se describió anteriormente, se cumplen solo en los EE. UU.

Dieciocho meses después de la publicación de la síntesis de poliovirus, apareció un artículo que describe la *síntesis de novo*, en solo 2 semanas, del genoma de ADN de 5.386 pares de bases del bacteriófago ϕ X174 ([Smith et al, 2003](#)) El ADN no editado se transfectó en bacterias, lo que separó lo bueno de lo malo y produjo fagos viables. Este rápido ensamblaje de ADN fue una hazaña técnica que se pudo aplicar sin modificación a ningún virus, incluidos los incluidos en la lista de agentes bioterroristas seleccionados de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de EE. UU. (Atlanta, GA, EE. UU.). Por lo tanto, la estrategia podría usarse para sintetizar poliovirus o virus del Ébola en cuestión de semanas. Sorprendentemente, este hecho se perdió en el público estadounidense en diciembre de 2003; El gran alboroto después de la síntesis de poliovirus en 2002, que había sido alimentado en gran parte por Craig Venter, autor principal del artículo ϕ X174 de 2003, se había olvidado en su mayoría.

Otra publicación histórica en virología fue la resurrección del virus de la gripe española por síntesis química ([Tumpey et al, 2005](#)). Este virus, con la firma genética H1N1, causó la horrible pandemia de influenza de 1918/1919, que mató a unos 20-50 millones de personas en todo el mundo. Dado el peligro constante de nuevas pandemias de influenza, incluida la amenaza incierta de la cepa H5N1 de influenza aviar altamente patógena, se consideró importante resucitar el virus de la influenza española y descifrar los mecanismos moleculares por los cuales expresaba sus instintos mortales.

Se descifró una secuencia genómica tentativa del virus de la gripe española a partir de especímenes descubiertos ocho décadas después de la pandemia. Esta secuencia guió la *síntesis de novo* del virus mortal, que, a su vez, permitió el estudio de su patogénesis ([Tumpey et al, 2005](#)) La publicación de la gripe asesina resucitada, que causó mucha preocupación pública, se incluyó cuidadosamente en múltiples capas de comentarios, y todos finalmente respaldaron su síntesis y publicación. Se argumentó que el beneficio del esfuerzo científico, que arrojó numerosas ideas nuevas e importantes sobre la patogénesis de la gripe, superó los riesgos de mal uso. Comparto este punto de vista. Evidentemente, a fines de 2005, el público en general estaba mucho mejor preparado, y tal vez mejor educado, para aceptar las recompensas de las tecnologías médicas que avanzan rápidamente sin arrebatos emocionales.

Evidentemente, a fines de 2005, el público en general estaba mucho mejor preparado, y tal vez mejor educado, para aceptar las recompensas de las tecnologías médicas que avanzan rápidamente sin arrebatos emocionales

Hace poco más de un año, otro artículo ejemplificaba qué tan rápido progresaba la tecnología en la síntesis de ADN ([Tian et al, 2004](#)). Los autores describieron un nuevo método por el cual afirmaron que cualquier molécula de ADN de 20,000 pares de bases podría sintetizarse a un precio de US \$ 1. Si es así, el temido virus de la hepatitis B o poliovirus podría sintetizarse por unos pocos centavos y el virus del Ébola por unos pocos dólares. Esta nueva realidad en biología sintética no fue inesperada, pero la velocidad con la que llegó fue asombrosa. Por lo tanto, es aún más urgente desarrollar nuevas estrategias para protegernos del mal uso fomentando la investigación abierta en el sentido más amplio, no restringiéndola.

... Es aún más urgente desarrollar nuevas estrategias para protegernos del mal uso fomentando la investigación abierta en el sentido más amplio, no restringiéndola

Los virus se han definido como parásitos intracelulares obligatorios que necesitan una célula viva para la replicación. Nuestro trabajo desafía esta definición. Una vez que se determinó la secuencia del genoma del poliovirus y se desarrolló un protocolo para la replicación del virus en un tubo de ensayo *de novo* en un extracto celular, la síntesis química del genoma fue un paso lógico para afirmar su carácter como químico. Para muchos virólogos, la naturaleza dual de los virus como químicos con fórmulas almacenadas en bancos de datos y como organismos que circulan en la naturaleza no era una novedad. Sin embargo, para la mayoría de los científicos y laicos, la realidad de que los virus pueden sintetizarse fue sorprendente, si no impactante. Entonces y ahora, consideramos imperativo informar a la sociedad de esta nueva realidad, que tiene consecuencias de largo alcance.



Expresiones de gratitud

Estoy en deuda con mis colegas, particularmente con Vadim Agol, Konstantin Chumakov, Jeronimo Cello, Ellie Ehrenfeld, Steffen Mueller, Aniko Paul y Luis Villarreal por las discusiones, y con Astrid Wimmer por editar el manuscrito. Nuestro trabajo descrito aquí fue apoyado en parte por subvenciones de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. Y por la Agencia de Proyectos de Investigación Avanzada de Defensa de EE. UU.

Referencias

- Agol VI, Chumakov K, Ehrenfeld E, Wimmer E (2005) No deje caer la vacuna actual hasta que tengamos otras nuevas . *Nature* 435 : 881. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Atlas R y col. (2003) Declaración sobre publicación científica y seguridad . *Science* 299 : 1149. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Block SM (2002) Un truco no tan barato . *Science* 297 : 769. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Cello J, Paul AV, Wimmer E (2002) Síntesis química del ADNc de poliovirus: generación de virus infecciosos en ausencia de molde natural . *Science* 297 : 1016–1018 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Cho MK, Magnus D, Caplan AL, McGee D (1999) Consideraciones éticas en la síntesis de un genoma mínimo . *Science* 286 : 2087–2090 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- de Jesus N, Franco D, Paul A, Wimmer E, Cello J (2005) La mutación de un solo nucleótido conservado entre la hoja de trébol y el sitio interno de entrada al ribosoma atenúa la neurovirulencia del poliovirus . *J Virol* 79 : 14235–14243 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Hazen RM (2005) Génesis: la búsqueda científica del origen de la vida . Washington, DC, EE. UU. : Joseph Henry [[Google Scholar](#)]
- Heymann DL, Sutter RW, Aylward RB (2005) Un llamado global para nuevas vacunas contra la poliomielitis . *Nature* 434 : 699–700 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- Hogle JM, Chow M, Filman DJ (1985) Estructura tridimensional del poliovirus con una resolución de 2.9 Å . *Science* 229 : 1358–1365 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Kennedy D (2003) Dos culturas . *Science* 299 : 1148. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Kew OM, Sutter RW, de Gourville EM, Dowdle WR, Pallansch MA (2005) Poliovirus derivados de la vacuna y la estrategia final para la erradicación mundial de la poliomielitis . *Annu Rev Microbiol* 59 : 587–635 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Kitamura N y col. (1981) Estructura primaria, organización de genes y expresión de polipéptidos de ARN de poliovirus . *Nature* 291 : 547–553 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Lahav N (1999) Biogénesis: teorías del origen de la vida . Oxford, Reino Unido: Oxford University Press [[Google Scholar](#)]
- Landsteiner K, Popper E (1909) Übertragung der Poliomyelitis acuta auf Affen . *Z Immunitätsforsch* 2 : 377–390 [[Google Scholar](#)]
- MacLennan C y col. (2004) Fracaso para eliminar la infección persistente de poliovirus neurovirulento derivado de la vacuna en un hombre inmunodeficiente . *Lancet* 363 : 1509–1513 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Molla A, Paul AV, Wimmer E (1991) Sin células, *síntesis de novo* de poliovirus . *Science* 254 : 1647–1651 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Mueller S, Wimmer E, Cello J (2005a) Poliovirus y poliomielitis: una historia de intestinos, cerebros y un evento accidental . *Virus Res* 111 : 175–193 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Mueller S, Ping P, Rieder E, de Jesus N, Iwasaki A, Paul A, Cello J, Wimmer E (2005b) Patogenia y prevención de la poliomielitis y la síntesis química del poliovirus . *Nova Acta Leopoldina NF* 92 : 35–43 [[Google Académico](#)]
- National Research Council (2004) Investigación de biotecnología en una era de terrorismo . Washington, DC, EE. UU. : National Academies Press [[Google Scholar](#)]
- National Research Council (2006) Explorando el papel de los medicamentos antivirales en la erradicación de la poliomielitis . Washington, DC, EE. UU. : National Academies Press [[Google Scholar](#)]
- Racaniello VR, Baltimore D (1981a) Clonación molecular del ADNc de poliovirus y determinación de la secuencia completa de nucleótidos del genoma viral . *Proc Natl Acad Sci USA* 78 : 4887–4891 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Racaniello VR, Baltimore D (1981b) El ADN complementario de poliovirus clonado es infeccioso en células de mamíferos . *Science* 214 : 916–919 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Schaffer FL, Schwerdt CE (1955) Cristalización de partículas purificadas de virus de poliomielitis MEF-1 . *Proc Natl Acad Sci USA* 41 : 1020–1023 [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Smith HO, Hutchison CA 3rd, Pfannkoch C, Venter JC (2003) Generando un genoma sintético por el conjunto del genoma completo: bacteriófago φX174 a partir de oligonucleótidos sintéticos . *Proc Natl Acad Sci USA* 100 : 15440–15445 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Taniguchi T, Palmieri M, Weissmann C (1978) Qβ plásmidos híbridos que contienen ADN que dan lugar a la formación de fagos Qβ en el huésped bacteriano . *Nature* 274 : 223–228 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Tian J, Gong H, Sheng N, Zhou X, Gulari E, Gao X, Church G (2004) Síntesis precisa de genes multiplex de microchips de ADN programables . *Nature* 432 : 1050–1054 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Tumpey TM y col. (2005) Caracterización del reconstruido virus de la pandemia de influenza española de 1918 . *Science* 310 : 77–80 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- van der Werf S, Bradley J, Wimmer E, Studier FW, Dunn JJ (1986) Síntesis de ARN de poliovirus infeccioso por ARN polimerasa de T7 purificada . *Proc Natl Acad Sci USA* 83 : 2330–2334 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Villareal LP (2004) ¿Están vivos los virus? *Sci Am* 291 : 100–105 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Wimmer E, Hellen CU, Cao X (1993) Genética del poliovirus . *Annu Rev Genet* 27 : 353–436 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Wöhler F (1828) Über die künstliche Bildung des Harnstoffs . *Ann Phys Chem* 12 : 253–256 [[Google Scholar](#)]

Los artículos de los Informes EMBO se proporcionan aquí por cortesía de **la Organización Europea de Biología Molecular**