

JUAN FRANCISCO MARTIN
CATEDRATICO-DIRECTOR DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA
FACULTAD DE BIOLOGIA, UNIVERSIDAD DE LEON

LA BIOTECNOLOGIA

Proyección científica, industrial y social

LECCION INAUGURAL
DEL CURSO ACADEMICO
1985-86



I.E.S. PADRE ISLA DE LEÓN



BIBLIOTECA

Edo. M.^a Elona Escaño Pérez

LIBRO DONADO POR:

Escaño Escaño Pérez

UNIVERSIDAD DE LEON



7904775967

116196430
b 11304315

JUAN FRANCISCO MARTIN

CATEDRATICO-DIRECTOR DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA
FACULTAD DE BIOLOGIA, UNIVERSIDAD DE LEON

LA BIOTECNOLOGIA

Proyección científica,
industrial y social

LECCION INAUGURAL
DEL CURSO ACADEMICO
1985-86

Edición de Elena Escobar

UNIVERSIDAD DE LEON
1985



Indice

	<u>Pág.</u>
I. Introducción	7
I.1. Definición y conceptos	7
I.2. Desarrollo histórico de la Biotecnología	9
I.3. La tecnología del ADN recombinante	10
I.4. Dificultades para la utilización en procesos industriales de la tecnología del ADN recombinante	12
I.5. Fusión celular y anticuerpos monoclonales .	13
I.6. Utilización comercial de los anticuerpos monoclonales	14
I.7. Nuevas tecnologías en Ingeniería Bioquímica	14
II. Principales aplicaciones de la Biotecnología en sectores industriales específicos	17
II.1. Productos farmacéuticos	17
A. Proteínas	18
Interferones	19
Linfoquinas	20
Hormona del crecimiento humano	21
Péptidos neuroactivos	21
Otras proteínas reguladoras	22
B. Productos derivados de la sangre	22
Factores antihemofílicos	22
Enzimas trombolíticas y fibronolíticas ..	23
C. Vacunas	23
D. Antibióticos	25
E. Anticuerpos monoclonales	26
F. Sondas para la hibridación de ADN ...	26
II.2. Agricultura y Ganadería	27
A. Aplicaciones en la Agricultura	27

UNIVERSIDAD DE LEON
 Secretaría de Publicaciones
 ISBN: 84 - 600 - 4070 - 4
 D. L. LE - 986 - 1985
 Impreso en España por:
 Gráficas Celarayn, S. A.
 Polígono Industrial de León - LEON

	<u>Pág.</u>
Mejora de las características específicas de las plantas	27
Manipulaciones de microorganismos que tienen implicaciones en la Agricultura ..	27
B. Aplicaciones a la Ganadería	28
Diagnosís, prevención y control de enfermedades animales	28
Nutrición animal y estimulación del crecimiento	29
Mejora genética directa de razas animales	30
II.3. Productos químicos especializados y aditivos de alimentos	30
A. Aminoácidos	31
B. Enzimas	31
C. Vitaminas	31
D. Proteínas de organismos unicelulares ..	32
E. Esteroides	32
F. Polisacáridos	33
II.4. Productos químicos simples de gran escala	33
II.5. Producción de energía	35
II.6. Aplicaciones al medio ambiente	36
II.7. Bioelectrónica	38
A. Biosensores	38
B. Biochips	39
III. La Biotecnología en España	41
III.1. La reforma del sistema de Ciencia-Tecnología español	41
III.2. La definición de áreas prioritarias	44
III.3. El plan movilizador de Biotecnología	45
III.4. Potencial científico español en el área de la Biotecnología	46
IV. Enseñanza de la Biotecnología y formación de personal investigador	49
V. Problemas sociales derivados de la Biotecnología	55

I. Introducción

I.1. Definición y conceptos

La **Biotecnología**, es decir, la aplicación a los procesos industriales de los organismos vivos o de sus componentes, existe gracias al hecho de que los organismos vivos producen innumerables sustancias que tienen interés comercial. A lo largo del último siglo se han desarrollado un gran número de industrias que utilizan los microorganismos (seres microscópicos estudiados por la Microbiología) como factorías naturales en las cuales los microorganismos llevan a cabo reacciones químicas muy complejas con alta eficiencia. Las industrias que utilizan los microorganismos han desarrollado en las últimas décadas procesos en los cuales cultivan enormes poblaciones microbianas (entre un billón y cien billones de células por litro) de estirpes superproductoras altamente seleccionadas después de numerosos años de investigación, bajo condiciones ambientales optimizadas para aumentar la producción de metabolitos de interés.

Es difícil dar una definición exacta de lo que es la Biotecnología, puesto que, como veremos más adelante, es una ciencia altamente interdisciplinaria. Existen definiciones

diferentes dadas por equipos de expertos comisionados por los gobiernos de Australia, Canadá, la República Federal Alemana, Francia, Japón, Holanda, Suiza y el Reino Unido, así como por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), la Federación de Sociedades Europeas de Biotecnología (EFB) y la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) (1).

De todas las definiciones dadas, dos han adquirido aceptación internacional: la definición de la EFB según la cual **la Biotecnología es el uso integrado de la Bioquímica, la Microbiología y las Ciencias de la Ingeniería para conseguir las aplicaciones tecnológicas de las capacidades de los microorganismos, de los cultivos de tejidos celulares y de sus partes**. La segunda definición, más utilizada, es la adoptada por la OCDE según la cual **la Biotecnología es la aplicación de los principios de la Ciencia y de la Ingeniería al tratamiento de materiales por agentes biológicos o al tratamiento directo de materiales biológicos para la producción de bienes y servicios**.

Esta última definición ha sido adoptada por el Gobierno español al elaborar recientemente el Programa Movilizador de Biotecnología (2). En esta definición los principios de la Ciencia y de la Ingeniería cubren una gama amplia de disciplinas, pero fundamentalmente se apoyan en la Microbiología, la Bioquímica, la Genética y la Ingeniería Química y Bioquímica.

Se consideran agentes biológicos los catalizadores biológicos en general y, especialmente, los microorganismos, las enzimas y las células animales y vegetales. El concepto de "materiales" comprende tanto los materiales orgánicos

(1) *Biotecnology: International Trends and perspectives*. A.T. Bull, G. Holt and M.D. Lilly. Organization for Economic Cooperation and Development. Paris. 1982.

(2) Programa Movilizador de Biotecnología. Ministerio de Educación y Ciencia. Secretaría de Estado de Universidades e Investigación. ISBN 84-369-1209-8. Gráficas Internacionales, S. A. Madrid. 1985.

como inorgánicos. Conviene aclarar que en la definición se incluyen no sólo procesos en que se utilizan catalizadores biológicos, sino también aquellos procesos en los cuales los materiales biológicos sufren transformaciones químicas.

Los términos "producción de bienes y servicios" hacen referencia en el primer caso a la obtención de productos (bienes) para su utilización, y en el segundo a los tratamientos en los que no se busca un producto, sino prestar un servicio (o evitar un perjuicio), como es el caso de la purificación de aguas o efluentes y la reutilización o eliminación de residuos urbanos, industriales o agrícolas.

I.2. Desarrollo histórico de la Biotecnología

Aunque necesariamente al hablar de la Biotecnología nos referimos al cuerpo de doctrina actual de esta Ciencia, es importante poner énfasis en el desarrollo histórico progresivo de la Biotecnología, especialmente en la gran dinámica que ha caracterizado el cambio de la Biotecnología en la última década.

Desde el amanecer de la civilización humana, el hombre ha seleccionado deliberadamente variedades de plantas y razas de animales así como microorganismos implicados en la elaboración del pan, del queso, del vino y de la cerveza, por citar solamente unos ejemplos.

El gran salto adelante de la Biotecnología ha sido debido al avance de la Biología Molecular que ha permitido conocer los fundamentos básicos en los que se asienta la vida, en otras palabras, las bases del nacimiento, crecimiento y reproducción de los organismos vivos.

Los nuevos conocimientos en estas áreas, fundamentalmente la utilización de las técnicas del ácido desoxiribonucleico recombinante (rADN), de la fusión celular inducida y de nuevas tecnologías en los procesos indus-

triales biológicos (bioindustrias) han conducido a aplicaciones más efectivas de algunos procesos antiguos, tales como, por ejemplo, la producción de antibióticos.

Describiremos a continuación, de una forma breve, los fundamentos biológicos de la tecnología del ADN recombinante, de la fusión celular y de la producción de anticuerpos monoclonales así como algunas de las innovaciones más importantes en la tecnología de los procesos biológicos industriales.

1.3. La tecnología del ADN recombinante

La tecnología del ADN recombinante consiste esencialmente en la unión del ADN procedente de diferentes organismos vivos para un fin específico. Estas técnicas han permitido una gran profundización en el conocimiento de las bases moleculares de la vida y al mismo tiempo han conducido al establecimiento de numerosas empresas, instaladas para la fabricación de numerosos compuestos que van desde los productos farmacéuticos a aplicaciones en la minería o en la microelectrónica.

Los rasgos característicos de un individuo o de una especie se mantienen y se transfieren a futuras generaciones de una forma extraordinariamente elegante por el sistema de información contenido en el ADN. La riqueza del espectro de los seres vivos (por ejemplo, la variedad de plantas con flores, de aves o de microorganismos pigmentados) sorprende incluso a los propios científicos. El ADN de un organismo puede entenderse de una forma elemental como una biblioteca que contiene el plano completo de dicho organismo. Si el plano corresponde a un ser humano, la biblioteca contendría 3.000 volúmenes de 1.000 páginas cada uno. Cada página representaría un gen (una unidad de herencia) y estaría especificado por mil letras. Sorprendentemente toda esta información está almacenada en forma de

combinaciones de los cuatro nucleótidos Adenina (A), Citosina (C), Guanina (G) y Timina (T). Un gen es una secuencia ordenada de estos nucleótidos y cada gen contiene la información para la composición de una proteína y de las señales reguladoras necesarias para la producción de dicha proteína. El ADN es capaz de autorreplicarse por un mecanismo sofisticado, y ésta es, sin duda, la clave última de la vida.

La cantidad total de ADN presente en una célula humana (o de otros animales superiores) es de aproximadamente tres mil millones de pares de bases y el tamaño medio de un gen es de mil pares de bases. Es decir, existen más de un millón de genes en una célula humana. Estudiar un gen en un millón es extremadamente difícil. Sin embargo, gracias a las poderosísimas técnicas del ADN recombinante es posible aislar genes de interés, colocarlos en un ser vivo más sencillo (por ejemplo, una bacteria) y replicarlos muchísimas veces para obtener una cantidad relativamente grande de dicho gen en particular, lo que permite su estudio por las técnicas bioquímicas.

Las técnicas básicas para preparar un ADN recombinante (o híbrido) consisten en cortar el ADN del organismo donador en fragmentos mediante el uso de enzimas específicas: las endonucleasas de restricción. Los fragmentos obtenidos —uno de los cuales contiene el gen de interés— se insertan a continuación en un vehículo o vector. Los vehículos más utilizados para la introducción de ADN recombinante dentro de una célula cuyas propiedades genéticas se quieren modificar, que se denomina célula hospedadora, son los plásmidos o algunos virus. Los plásmidos son elementos de ADN bicatenario que se replican en la célula independientemente del cromosoma. Una vez dentro de las células, los vehículos con el ADN recombinante se replican muchas veces proporcionando muchas copias de cada fragmento que se haya clonado, amplificándolo. Entre las muchas bacterias transformadas

por plásmidos recombinantes, solamente una o muy pocas habrán adquirido el fragmento de ADN con el gen que nos interesa. Este gen de interés se localiza mediante diversas técnicas, de las cuales la más fácil de entender es la detección mediante una sonda directa que reacciona con el gen que nos interesa. La parte más difícil de un proceso de clonación es precisamente la construcción de una sonda directa.

Es decir, en resumen, la tecnología del ADN recombinante requiere tres factores:

1. Un vehículo (portador de ADN exógeno) que sea capaz de introducirse en la célula hospedadora y sea capaz de autorreplicarse autónomamente en ella.

2. Un sistema de selección adecuado para distinguir las células transformadas (que han tomado el ADN exógeno) de las que no lo han tomado.

3. Una sonda adecuada para detectar las células que han adquirido el gen que nos interesa, una vez clonado.

En el momento actual la tecnología del ADN recombinante se ha desarrollado en numerosos laboratorios, incluyendo el nuestro, fundamentalmente en microorganismos: bacterias y levaduras. Se están logrando también avances en el desarrollo de sistemas de clonación en plantas y existen estudios iniciales sobre clonación en células animales.

I.4. Dificultades para la utilización en procesos industriales de la tecnología del ADN recombinante

En el campo de la investigación básica se han conseguido resultados realmente espectaculares en el aislamiento y caracterización de los genes mediante la tecnología del ADN recombinante. Sin embargo, para obtener productos

a escala industrial o mejorar un proceso ya existente, el gen clonado debe expresarse muy activamente y el producto formado debe ser funcional. Este es uno de los campos de mayor interés en Biotecnología en este momento y en él están implicados millares de científicos. La forma de aumentar la expresión de un gen determinado, y por lo tanto la obtención del producto codificado por dicho gen, es mediante la manipulación específica de las señales reguladoras adyacentes al gen que controlan su expresión (el promotor, el operador, el terminador, el atenuador, etc.). El objetivo último consiste en activar (poner en marcha) o desactivar (apagar) a voluntad el funcionamiento de un determinado gen, con el fin de optimizar la formación del producto de interés.

I.5. Fusión celular y anticuerpos monoclonales

La unión artificial de dos o más células permite combinar las características deseadas de diferentes tipos de células en una sola.

A lo largo de los últimos años se han desarrollado varios métodos para inducir la fusión de células diferentes. La reproducción de tales células fusionadas presenta, en muchos casos, grandes limitaciones ya que los ADNs de las células parentales pueden ser muy heterogéneos, lo que generalmente conduce a problemas de inestabilidad en las células fusionadas.

Las técnicas de fusión celular han sido sin embargo utilizadas con gran éxito para incorporar en una sola célula las características de inmortalidad y de proliferación rápida de ciertas células cancerosas, junto con la capacidad de producir anticuerpos a partir de células especializadas del sistema inmune.

Los Dres. César Milstein y George Köhler consiguieron fusionar células de mieloma (un tumor que afecta a las células productoras de anticuerpos del sistema inmune) con linfocitos B del bazo de ratón, productores de anticuerpos, y encontraron que las células híbridas, denominadas hibridomas, excretaban grandes cantidades de anticuerpos específicos. Los hibridomas han heredado de las células de mieloma parentales la capacidad de crecer permanentemente (indefinidamente) en cultivos celulares y, por tanto, de producir cantidades prácticamente ilimitadas de anticuerpos específicos denominados anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos obtenidos por esta tecnología son homogéneos, y su producción es repetitiva y estandarizada.

I.6. Utilización comercial de los anticuerpos monoclonales

Existen muchos campos en los cuales se está haciendo uso de anticuerpos monoclonales para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades y para la purificación de proteínas. Debido a sus propiedades de homogeneidad, especificidad y afinidad, los anticuerpos monoclonales pueden ser utilizados muy efectivamente para la purificación de numerosos tipos de moléculas, especialmente de proteínas. Los métodos de purificación se basan, sencillamente, en la unión de la molécula que se desea purificar a un anticuerpo monoclonal inmovilizado sobre un soporte sólido, en una columna. Posteriormente la sustancia retenida se eluye de la columna separándola del anticuerpo monoclonal.

I.7. Nuevas tecnologías en Ingeniería Bioquímica

El éxito de las aplicaciones comerciales de los descubrimientos basados en el ADN recombinante y en las

técnicas de fusión celular dependen de los avances en la Ingeniería Bioquímica o Ingeniería de los Bioprocesos, como ahora tiende a ser denominada.

Hasta hace unos años la síntesis de productos biológicos se llevaba a cabo en lotes individuales, y solamente se recuperaba una pequeña cantidad de producto a partir de grandes cantidades de componentes celulares, nutrientes y productos de desecho existentes en los medios de cultivo.

La recuperación de muchas sustancias se está facilitando y mejorando enormemente gracias al desarrollo de técnicas como enzimas inmovilizadas, células inmovilizadas, nuevos sensores esterilizables para el control y el seguimiento de los procesos, biorreactores para el cultivo continuo, mejora del diseño de transferencia de oxígeno y de transferencia de calor, etc.

El cultivo en gran escala de células animales y vegetales en suspensión, como ahora se cultivan los microorganismos, es otro de los desafíos con los que se enfrenta la nueva Ingeniería Bioquímica.

II. Principales aplicaciones de la Biotecnología en sectores industriales específicos

La Biotecnología tiene aplicaciones presentes y perspectivas futuras en los siguientes campos específicos: 1) Productos farmacéuticos, 2) Agricultura y ganadería, 3) Productos químicos especializados y aditivos en las industrias de alimentos, 4) Productos químicos simples de gran escala, 5) Producción de energía, 6) Aplicaciones al medio ambiente, y 7) Bioelectrónica.

Aunque un estudio detallado de la utilización de la Biotecnología en cada uno de estos campos cae fuera del alcance de esta conferencia, haremos una revisión esquematizada de las aplicaciones en cada campo.

II.1. Productos farmacéuticos

La primera y principal área de aplicación de la nueva Biotecnología ha sido en el campo de los productos farmacéuticos. La principal razón es que en los Estados

Unidos, Japón y Europa Occidental la industria farmacéutica ha sabido mantenerse en un contacto muy estrecho con las Universidades y los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos, en los cuales se han llevado a cabo los estudios pioneros en este campo. A medida que la investigación en las nuevas técnicas avanzaba, la industria farmacéutica ha sido capaz de transferir casi inmediatamente esos conocimientos básicos en aplicaciones industriales.

La obtención de productos farmacéuticos puede mejorarse de muchas formas mediante la Biotecnología: a) en algunos casos, la fabricación de productos farmacéuticos por síntesis química, o por extracción de tejidos animales, puede ser reemplazada por producción a partir de genes clonados; b) en otros casos, la aplicación de la tecnología del ADN recombinante puede sustituir métodos de fermentación tradicionales, por ejemplo, para la producción de antibióticos; c) una de las aplicaciones más importantes es la producción en gran escala de hormonas o proteínas reguladoras que hasta ahora eran escasísimas; d) el aspecto más significativo es la fabricación de **productos totalmente nuevos** que hasta ahora no existían en la naturaleza, **mediante la construcción de genes híbridos a partir de los genes existentes en dos o más especies biológicas**.

Dentro de los productos farmacéuticos, los que más se están beneficiando de la aportación de las nuevas técnicas biológicas son:

- a) Proteínas reguladoras.
- b) Productos obtenidos a partir de la sangre.
- c) Vacunas.
- d) Antibióticos.
- e) Anticuerpos monoclonales.
- f) Sondas para hibridación del ADN.

A. Proteínas reguladoras. Entre las proteínas reguladoras que se obtienen por Biotecnología, destacan la

insulina humana, los interferones, las linfoquinas, la hormona de crecimiento humano, los péptidos neuroactivos y una variedad de otras proteínas reguladoras de menor importancia.

El primer producto farmacéutico procedente de la tecnología del ADN recombinante que ha obtenido la aprobación para su utilización clínica ha sido la insulina humana, comercializada con el nombre de **humulina** por la compañía Eli Lilly de USA. En 1981 aproximadamente 750 kg de insulina pura por un valor de 170 millones de dólares se comercializaron en Estados Unidos para tratar a un millón y medio de personas diabéticas. En Europa, en ese mismo año, las ventas de insulina fueron de 140 millones de dólares. Las estimaciones para 1985 son de 345 millones de dólares en Estados Unidos y 285 millones en Europa.

El desarrollo y comercialización de la humulina ilustra los excelentes resultados de la colaboración entre un centro de investigación público, una pequeña industria de vanguardia en el área del ADN recombinante y una gran industria con experiencia en producción y comercialización. Para la producción por bacterias de las cadenas polipeptídicas de la insulina humana, la pequeña compañía de vanguardia Genentech hizo uso de las secuencias de ADN sintetizada por científicos y profesores trabajando en un laboratorio académico del Centro Médico "City of Hope" financiados por la empresa. Durante las etapas iniciales del desarrollo de la insulina, la pequeña compañía Genentech consiguió un acuerdo con la compañía multinacional americana Eli Lilly, que tenía una gran experiencia en la producción y comercialización de productos farmacéuticos.

Interferones. Los interferones son un grupo de proteínas reguladoras del sistema inmune o linfoquinas, que regulan la respuesta de las células a las infecciones virales, y la proliferación de las células cancerosas. El modo exacto de funcionamiento de estas proteínas con una enorme actividad específica no se conoce, debido precisamente a las

cantidades extremadamente pequeñas de interferón que pueden ser extraídas a partir de las células animales.

La utilización de la tecnología del ADN recombinante está permitiendo la producción de grandes cantidades de los interferones alfa, beta y gamma que están siendo utilizados en numerosas pruebas farmacológicas. Aunque existen ciertas diferencias estructurales en el interferón producido en bacterias ya que éste carece de los fragmentos de carbohidrato existentes en los interferones naturales, los interferones producidos por bacterias parecen conservar la actividad biológica para la prevención y el tratamiento de varias enfermedades virales. Extensos ensayos clínicos están siendo llevados a cabo en centros médicos, subvencionados por una decena de compañías farmacéuticas, para la prevención de enfermedades virales, tales como las producidas por herpes genitalis, herpes labialis, herpes keratitis y perioculares, herpes zoster, verrugas, conjuntivitis por adenovirus, papilomas de la laringe, citomegalovirus, hepatitis B, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica y SIDA. Asimismo, la respuesta al tratamiento con interferón de una gran variedad de tipos de cáncer está siendo estudiada.

Linfoquinas. Además de los interferones existen otras linfoquinas que están comenzando a ser producidas en bacterias tras haber clonado los genes de producción respectivos.

Las linfoquinas son proteínas producidas por los linfocitos (células del sistema inmune), que transportan información entre los linfocitos. Algunos linfocitos, por ejemplo, producen linfoquinas que inducen a otros linfocitos a potenciar la respuesta inmune frente a la invasión del organismo por sustancias extrañas, o por gérmenes, y de esta forma repeler la enfermedad. Por ejemplo, la interlequina-2, un factor de crecimiento de linfocitos, está siendo desarrollada en colaboración entre el centro académico Instituto Japonés del Cáncer y la compañía multinacional

Ajinomoto. Otros péptidos inmunoactivos que están siendo clonados son la timosina (fracción 5), la timosina alfa-1, el factor tímico y las timoproteínas.

Hormona del crecimiento humano. La hormona del crecimiento humano es una de un grupo de tres hormonas polipeptídicas de alto peso molecular (191 a 198 aminoácidos) excretados por la glándula pituitaria. La función primaria de la hormona de crecimiento es el control postnatal del crecimiento de los seres humanos. El tratamiento con hormona de crecimiento humano es indispensable para la reversión de las deficiencias del hipopituitarismo que producen el enanismo.

Hasta ahora la mayor parte de la hormona de crecimiento se obtenía de las glándulas pituitarias humanas recuperadas durante la autopsia de personas fallecidas. Sin embargo, las cantidades disponibles eran muy limitadas para estudios amplios. Se estima que aproximadamente el 3 por 100 de todos los niños tienen una baja estatura determinada hormonalmente, y se cree que aproximadamente un tercio de ellos responderían al tratamiento con hormona de crecimiento. Además de este uso, la hormona de crecimiento de origen bacteriano se está utilizando para la mejora de la cicatrización de quemaduras, heridas y fracturas de huesos, así como para el tratamiento de una deficiencia en la asimilación de alimentos nitrogenados conocida como cachexia.

Las importantísimas aplicaciones de las hormonas de crecimiento de animales domésticos se mencionarán al estudiar la Agricultura y la Ganadería.

Péptidos neuroactivos. Existen en el organismo humano péptidos neuroactivos que se unen a los mismos receptores afectados por las drogas opiáceas y producen efectos en el sistema nervioso. Dos de los "opiatos" producidos por el organismo humano, las encefalinas y las endorfinas, junto con otros péptidos neuroactivos relacionados como la hormona estimuladora de melanocitos (MSH)

tienen funciones de interés en el control del sistema nervioso y endocrino, y están siendo clonados para su producción en bacterias. Las encefalinas y endorfinas son potentes analgésicos, mientras que la MSH mejora el estado de pacientes retardados mentalmente, y estimula la capacidad de los animales para prestar atención al medio ambiente.

Otras proteínas reguladoras. Además de las hormonas y péptidos reguladores ya citados, se está estudiando la producción por técnicas de ADN recombinante de proteínas reguladoras de calcio (calmodulina, calcitonina y la hormona paratiroidea), hormonas reproductoras (la hormona luteinizante, la hormona estimuladora del folículo, la gonodotropina coriónica humana y la relaxina) y una variedad de factores de crecimiento de células somáticas.

B. Productos derivados de la sangre.

Los productos derivados del fraccionamiento de la sangre humana representan el mayor volumen comercial de todos los productos farmacobiológicos, aproximadamente mil millones de dólares/año en todo el mundo. De estas ventas el 41 por 100 corresponde a seroalbúmina humana, el 25 por 100 a gamma globulina y el 13 por 100 a los factores antihemofílicos.

La seroalbúmina humana es una proteína de gran tamaño (585 aminoácidos) que se utiliza profusamente en medicina. En 1979 el consumo mundial fue de 90.000 kg y está creciendo aceleradamente; en 1984 fue ya de aproximadamente 250.000 kg. A pesar de su gran tamaño el gen para la seroalbúmina humana ha sido clonado y está siendo estudiado por varias compañías en USA, Europa y Japón.

Los **factores antihemofílicos** son un grupo de proteínas, contenidas en la sangre de personas humanas, utilizadas para tratar la hemofilia (una enfermedad hereditaria que impide la coagulación de la sangre). La hemofilia

de tipo A es causada por una deficiencia del factor VIII, y hemofilia del tipo B por deficiencia del factor IX.

El enorme precio de estos factores (más de un millón de dólares por gramo) ha estimulado la clonación de estos factores en la bacteria *Escherichia coli*.

Enzimas trombolíticas y fibrinolíticas. Trombosis debida a la acumulación de coágulos en los vasos sanguíneos es la causa de ataques de corazón y de embolias pulmonares y cerebrales. Para combatir los coágulos se han desarrollado enzimas trombolíticas y fibrinolíticas. Actualmente los más utilizados son la estreptoquinasa, producida por una especie del género *Streptomyces* y la uroquinasa, que se obtiene a partir de la orina humana. Una nueva generación de enzimas fibrinolíticas, los denominados activadores del plasminógeno en tejidos (tPAs) parecen actuar específicamente sobre los coágulos de sangre. En los últimos años se ha avanzado considerablemente en Japón, tanto en el cultivo de células secretoras de tPA como en la clonación del gen en bacterias y en levaduras.

C. Vacunas. Una de las áreas en las que la moderna Biotecnología es más prometedora es en la producción de vacunas y otros productos farmacéuticos para combatir las enfermedades infecciosas.

La mayor parte de las vacunas actuales están basadas en la utilización de los mismos organismos patógenos que producen la enfermedad que se intenta prevenir con la vacuna. Para ello se utilizan dichos organismos muertos, o atenuados para convertirlos en no-virulentos, y los gérmenes muertos o atenuados se utilizan como vacunas. El sistema inmune de la persona recipiente responde a la introducción de la vacuna produciendo anticuerpos que se unen a moléculas receptoras específicas (los antígenos) en la superficie del organismo existente en la vacuna y lo neutralizan para su posterior destrucción por otros compo-

nentes del sistema inmune. Los anticuerpos producidos por el animal o persona vacunados permanecen en circulación durante meses o años protegiéndolo contra infecciones posteriores del mismo organismo patógeno. Los anticuerpos producidos confieren inmunidad activa durante ese período.

Aunque las vacunas "muertas" o atenuadas representan uno de los grandes logros de la medicina animal y humana, existen varios problemas con estas vacunas. El problema fundamental es que las vacunas "muertas" o atenuadas contienen el material genético completo del microorganismo patógeno. Si este microorganismo patógeno no está completamente muerto, puede producir un brote de la enfermedad en vez de prevenirlo; un segundo problema es que en muchos casos las vacunas convencionales no inmunizan al animal contra las diferentes cepas del germen patógeno, y finalmente muchas vacunas son poco estables a temperatura ambiente.

La nueva generación de vacunas, las llamadas **vacunas de subunidades** contienen solamente fragmentos específicos de los organismos patógenos, en particular los determinantes antigénicos que inducen la formación de anticuerpos en el animal. Las vacunas de subunidades no contienen el material genético del germen patógeno y por lo tanto no pueden producir infecciones por sí mismas. Por otra parte, las vacunas de subunidades son generalmente más puras y más estables durante el almacenamiento que la mayor parte de las vacunas tradicionales. La producción de estas vacunas de subunidades se basa en la utilización de ADN recombinante. Una vez clonado el ADN que codifica para todas o parte de las proteínas de las envolturas de los virus o bacterias patógenas, es posible obtener dichas proteínas en gran cantidad en *E. coli* y utilizarlas como vacunas. Por otra parte, una vez que se han identificado las secuencias polipeptídicas que forman los determinantes antigénicos, es posible sintetizar químicamente pequeños

polipéptidos equivalentes a los determinantes antigénicos que actúan como auténticas vacunas.

En los últimos años se han llevado a cabo intensos esfuerzos para el desarrollo de vacunas de subunidades contra enfermedades virales tales como la influenza (gripe), la poliomielitis, la hepatitis B y los herpes. El éxito más notable hasta el momento ha surgido de nuevo de la colaboración entre científicos de un centro universitario (la Universidad de California en San Francisco) y la multinacional americana Merck, que al concentrar el esfuerzo en este tema de un equipo de 50 científicos ha conseguido desarrollar una vacuna contra el virus de la hepatitis B.

Aunque las bacterias o los parásitos productores de enfermedades infecciosas son más complejos que los virus, y por lo tanto es más difícil determinar con precisión cuáles son los componentes antigénicos de las envolturas celulares de estos organismos, estrategias semejantes a las del desarrollo de vacunas de subunidades se están llevando a cabo con éxito en muchos casos.

D. Antibióticos. Los antibióticos son productos ya clásicos de la Biotecnología aun cuando todavía se conoce muy poco respecto a los genes que los codifican.

El desarrollo de nuevos métodos para cruzar cepas productoras de antibióticos conocidos permite obtener cepas híbridas que produzcan nuevos antibióticos. Sin embargo, el aspecto más prometedor es precisamente la obtención mediante ingeniería genética de combinaciones de genes *in vitro* procedentes de dos o más microorganismos diferentes. Puesto que actualmente se han clonado numerosos genes que codifican para enzimas relacionadas directa o indirectamente con la síntesis de antibióticos, es posible —al hacer combinaciones de estos genes— modificar las vías biosintéticas de los antibióticos conocidos de forma que se produzcan antibióticos híbridos, que pueden

presentar un aspecto más amplio o mejores características farmacológicas (3).

E. Anticuerpos monoclonales. Debido a su gran especificidad, los anticuerpos monoclonales se están utilizando para diagnósticos de una variedad de gérmenes productores de enfermedades, o de otros productos variados, o para la detección de cáncer.

Entre las aplicaciones de los anticuerpos monoclonales desarrollados recientemente se incluyen los siguientes:

- a) Diagnóstico de enfermedades venéreas humanas.
- b) Diagnóstico de la hepatitis B y otras infecciones virales.
- c) Diagnóstico de infecciones bacterianas.
- d) Pruebas de embarazo y
- e) Detección de tumores.

F. Sondas para la hibridación de ADN.

La hibridación de ADN es una técnica poderosísima en biología molecular. La hibridación tiene lugar cuando se mezclan dos cadenas sencillas de ADN que son complementarias, originándose la denominada doble hélice del ADN.

Una de las dos cadenas se marca, bien mediante isótopos radiactivos o bien mediante biotina, y utilizando esta cadena (o un fragmento) marcado como sonda, es posible detectar la existencia de una secuencia de ADN complementaria en muestras diversas. Es decir, **las sondas son fragmentos de ADN que se utilizan como reactivos específicos para la detección de otras cadenas de ADN complementarias.**

Existen numerosísimas aplicaciones de las sondas de ADN, las más importantes en los análisis clínicos. Entre ellas destacan: a) el diagnóstico de bacterias que producen

(3) Martín, J. F. and Gil, J. A. Cloning and expression of antibiotic production genes. *Bio/Technology* 2, 63-72. 1984.

enfermedades infecciosas (incluyendo el diagnóstico de enfermedades transmitidas sexualmente) y de enfermedades virales, b) el diagnóstico prenatal de enfermedades congénitas y c) el diagnóstico de la susceptibilidad a enfermedades.

En resumen, aunque la Biotecnología no debe ser considerada como una panacea para el problema de la innovación en la industria farmacéutica, no cabe duda de que va a suponer una revolución en la fabricación de muchos de los productos farmacéuticos actuales, así como la posibilidad de introducción de muchos otros productos totalmente nuevos.

II.2. Agricultura y Ganadería

A. Aplicaciones en la agricultura

La Biotecnología tiene un gran potencial de aplicación en la agricultura, fundamentalmente en el área de mejora de las cosechas. Las aplicaciones en la agricultura se pueden subdividir en dos grandes grupos:

Mejora de las características específicas de las plantas, a través de la introducción o manipulación de los genes que: a) confieren resistencia a las enfermedades o los factores ambientales (sequedad, heladas, etc.); b) aumentan la cantidad y calidad de los productos primarios y secundarios de las plantas; c) aumentan la velocidad de crecimiento de la planta; o d) aumentan la eficiencia de la fotosíntesis.

Manipulaciones de microorganismos que tienen implicaciones en la agricultura, por ejemplo, microorganismos que fijan nitrógeno en simbiosis con plantas, microorganismos que producen insecticidas y fungicidas, o que suprimen enfermedades o promueven el crecimiento de las plantas.

La modificación por manipulación genética de las características de una determinada planta es un auténtico desafío científico que presenta considerables dificultades, pero la investigación está avanzando rápidamente. Hay un gran interés actualmente en el uso de la Biotecnología para mejorar la resistencia de las plantas a las enfermedades y a factores ambientales perjudiciales, como son exceso de metales alcalinotérreos (áreas del Sureste y Oeste de los Estados Unidos de América), condiciones anaeróbicas del suelo (zonas inundadas), sequedad, herbicidas, pesticidas y pH ácido del suelo (suelos ácidos, o afectados por la lluvia ácida). Si las plantas se hacen más resistentes a las enfermedades o a ciertos factores ambientales se podrán obtener mejores cosechas o una reducción considerable en el coste de las mismas. Además, a diferencia de un cambio macroscópico de las características de una planta que sin duda es el resultado de la modificación e interacción de numerosos genes, la alteración de los factores de resistencia puede conseguirse con la modificación de uno o muy pocos genes, algunos de los cuales ya han sido identificados.

B. Aplicaciones a la ganadería

En el campo de la ganadería la Biotecnología ha avanzado fundamentalmente en los siguientes campos:

Diagnosis, prevención y control de enfermedades animales, mediante el uso de anticuerpos monoclonales para diagnosticar, controlar y entender mejor los mecanismos básicos de numerosas enfermedades de los animales.

La prevención de numerosas enfermedades animales, fundamentalmente virales (por ejemplo, la glosopeda o la peste porcina africana) mediante la tecnología del ADN recombinante se está investigando intensamente. Las vacunas basadas en subunidades de las envolturas de los virus (las llamadas **vacunas de subunidades**, o en **péptidos**

antigénicos sintetizados químicamente pueden resolver algunos de los problemas asociados con vacunas convencionales atenuadas o "muertas" que contienen todo el virus y por lo tanto pueden causar brotes de la enfermedad en lugar de prevenirla.

La ingeniería genética se ha utilizado ya con éxito en la producción de una vacuna contra la colibacilosis que produce diarrea y deshidratación en lechones y terneros.

La producción de sustancias coccidiostáticas y anti-helmínticas mediante estas técnicas supone asimismo un gran avance en el control de las enfermedades producidas por protozoos y otros parásitos.

Nutrición animal y estimulación del crecimiento mediante el uso de hormonas de crecimiento y de aditivos de los alimentos animales para mejorar la utilización de nutrientes y la salud animal.

La utilización de hormonas de crecimiento animal producidas mediante la tecnología del ADN recombinante está siendo estudiada en numerosas pruebas de campo. La hormona de crecimiento bovina estimula la producción de leche entre el 10 al 17 por 100 (4) sin un aumento en el consumo de alimentos. En experimentos con ovejas y cerdos se ha conseguido un crecimiento más rápido después del tratamiento con hormona de crecimiento. La mayor eficiencia en la utilización de alimentos se consigue aparentemente a expensas de la acumulación de grasas en los animales, por lo que existe una preocupación de que las hormonas de crecimiento puedan afectar la salud de los animales.

Otros aspectos relacionados con la nutrición animal incluyen el estudio y manipulación genética de los microorganismos del rumen y del intestino, que participan en la

(4) Peel, C. J.; Bauman, D. E.; Gorewit, R. C. et al. "Effect of exogenous growth hormone on lactational performance in high yielding dairy cows". *Journal of Nutrition* 111, 1662-1671 (1981).

digestión de los alimentos en animales. Existe actualmente un gran número de productos microbianos estimuladores del crecimiento animal que se obtienen por los métodos clásicos de cultivo de microorganismos y que actúan de diversas formas alterando la flora microbiana de los animales.

Mejora genética directa de razas animales mediante el uso de anticuerpos monoclonales y de la tecnología de DNA recombinante con el fin de avanzar en el conocimiento de las bases moleculares de la productividad y de la resistencia a las enfermedades de los animales.

Un aspecto enormemente importante es la **transferencia de genes "beneficiosos" de unas razas a otras dentro de una especie animal**, e incluso transferencias de genes entre especies.

Las técnicas biotecnológicas se están utilizando para la identificación de determinados genes animales (por ejemplo, genes que determinan la resistencia a ciertas infecciones como la tripanosomiasis) y posteriormente para transferir directamente dichos genes por microinyección a las células de las líneas germinales *in vitro* y la implantación de los embriones en los cuales han sido inyectados dichos genes, en madres "adoptivas".

Muchos de estos aspectos están todavía en un estado inicial de desarrollo y suponen un auténtico desafío científico; sin embargo es previsible que a medida que se vayan consiguiendo estos objetivos científicos, la Biotecnología revolucione la agricultura y la ganadería en un plazo de diez a quince años, es decir, coincidiendo con la frontera del año 2000.

II.3. Productos químicos especializados y aditivos de alimentos

En este apartado se incluye un rango amplio de productos que son sintetizados por técnicas microbioló-

gicas. El mercado tanto de productos químicos especializados como de aditivos de alimentos es extraordinariamente alto. En este grupo de compuestos se incluyen:

A. Aminoácidos. En 1982, las ventas mundiales de aminoácidos alcanzaron las 455 toneladas con un valor de 1.150 millones de dólares, estimándose que el crecimiento oscilará entre un 7 y un 10 por 100 anual durante el resto de esta década.

Los aminoácidos se han utilizado tradicionalmente como suplementos para la alimentación animal y humana. Recientemente se han utilizado también en usos clínicos para alimentación intravenosa. Los principales aminoácidos producidos en grandes cantidades son ácido glutámico, metionina, lisina, triptófano, ácido aspártico, treonina y fenilalanina. Los principales productores de aminoácidos a nivel mundial son dos compañías multinacionales japonesas.

B. Enzimas. El mercado mundial de enzimas en 1985 se estima que es de 75.000 toneladas con un valor de 600 millones de dólares. Aproximadamente 20 enzimas distintos se comercializan en gran escala. Entre ellos destacan las proteasas, amilasas y la glucosa isomerasa. Las proteasas alcalinas se utilizan en detergentes y en las industrias de curtidos; las amilasas en la hidrólisis del almidón para la obtención de glucosa, y la glucosa isomerasa en la conversión de glucosa en fructosa, un edulcorante más dulce y con mejores características dietéticas que la glucosa o la sacarosa (azúcar común). El desarrollo en gran escala de este proceso ha supuesto una auténtica revolución en el campo de los edulcorantes, previéndose una sustitución paulatina de la sacarosa por jarabes de fructosa, lo que afectará a la demanda de remolacha azucarera y por tanto tiene implicaciones sociales significativas en grandes áreas del campo español.

C. Vitaminas. En 1981 las ventas de vitaminas para uso humano fueron de 1.100 millones de dólares. Este

volumen de mercado se espera que crezca sustancialmente en la próxima década a consecuencia de la mayor preocupación existente por la nutrición y la salud. A través de procesos biotecnológicos se puede mejorar considerablemente la producción de algunas de las vitaminas más importantes, como son la vitamina B₂, vitamina B₁₂, vitamina C y vitamina E.

D. Proteínas de organismos unicelulares. Se denominan proteínas de organismos unicelulares (en inglés "single cell proteins", SCP) las células o extractos proteicos de microorganismos crecidos en gran cantidad, que se utilizan como suplementos proteicos de la alimentación humana o animal. La utilización de proteínas unicelulares como suplemento proteico o como aditivo para mejorar el sabor u otras propiedades de los alimentos es ya rutinaria. Sin embargo, la utilización en la alimentación humana presenta el inconveniente de que los seres humanos no pueden degradar los ácidos nucleicos, por lo que se requiere un procesamiento especial para eliminar la mayor cantidad posible de ácidos nucleicos.

La escasez mundial de alimentos ha hecho que algunos países, en particular la URSS, hayan desarrollado grandes plantas para la producción de proteínas unicelulares (un millón de toneladas por año) para reducir su dependencia del exterior en cuanto a cereales para la nutrición animal.

E. Esteroides. Dado el enorme valor terapéutico y el coste de las hormonas esteroideas y de sus análogos, ha sido necesario desarrollar procesos eficientes para la obtención de estos compuestos. Los esteroides que se utilizan actualmente en la clínica se sintetizan principalmente modificando otros esteroides obtenidos de plantas. Se utilizan rutinariamente varios procesos microbiológicos para la modificación de los esteroides de origen vegetal, por ejemplo, la 11- β -hidroxilación del compuesto S para producir hidrocortisona o la Δ -1-deshidrogenación de la corti-

sona para obtener prednisona. Mediante la tecnología del ADN recombinante se espera construir microorganismos que lleven a cabo otros muchos procesos de bioconversión de una forma muy eficiente.

F. Polisacáridos. Los polisacáridos, debido a que son biopolímeros solubles en agua, se utilizan como agentes viscosantes, como agentes floculantes y como lubricantes. Existe una tendencia cada vez mayor a sustituir los lubricantes (muchos de ellos basados en productos petrolíferos), así como los viscosantes y agentes floculantes por polisacáridos microbianos, por ejemplo, el dextrano, xantano y emulsano. Este último es un potente agente emulsificador que se utiliza en la limpieza de petroleros y también para combatir los derramamientos de petróleo en el mar o en las playas.

En resumen, las perspectivas de desarrollo en España de la Biotecnología en el campo de los productos químicos especializados y de aditivos de alimentos son buenas, ya que requiere una tecnología menos sofisticada que la requerida por los productos para uso médico-humano descritos en un apartado anterior.

II.4. Productos químicos simples de gran escala

La diferencia entre este grupo de compuestos (denominados en inglés "commodity or bulk chemicals") y el de los productos químicos especializados no es fácil de definir, y se establece generalmente en función del precio (inferior a 1 dólar por kg para los productos químicos simples) y en las cantidades producidas (generalmente millones de toneladas/año). Se fabrican aproximadamente 30 de estos productos químicos que van desde la acetona al xileno, incluyendo productos corrientes tales como el ácido acé-

tico, el etanol, el fenol, etc. La mayor parte de estos compuestos se han fabricado en las últimas décadas en las industrias denominadas petroquímicas a partir del petróleo. Sin embargo, existen microorganismos que son capaces de producir a precios competitivos la mayor parte de ellos, como son, por ejemplo, los microorganismos productores de etanol (levaduras vínicas, o *Zymomonas*) o de ácido acético (bacterias acéticas). El agotamiento progresivo de las reservas de petróleo, así como el exceso frecuente de subproductos agrícolas, hace que cada vez sea más interesante la utilización de procesos de fermentación para la obtención de estos compuestos. Este hecho muestra todavía mayor interés en nuestra comunidad autónoma, eminentemente agrícola, donde la posibilidad de utilizar como materias primas fuentes de carbono residuales de la agricultura (remolacha azucarera, melazas, harinas) y de la ganadería (suero de leche), con costes realmente muy reducidos, hace más atractiva la conversión de estos residuos agrícolas en productos químicos de alto valor añadido.

La sustitución de materias primas no renovables, como por ejemplo el petróleo, el gas natural, o el carbón mineral (cuyo agotamiento de cara a las próximas generaciones es inexorable) por biomasa (materia biológica) que por definición es renovable, es uno de los aspectos más esperanzadores para la continuación de la humanidad en nuestro planeta. La conversión mediante microorganismos de fuentes renovables, tales como la celulosa (madera) y el almidón (material de reserva en muchos de los tubérculos y cereales), en compuestos químicos ha sido intensamente estudiada en la última década y será paulatinamente introducida a nivel industrial. El retorno cada vez mayor a la producción biológica de etanol, de ácido láctico y ácido cítrico mediante microorganismos (en sustitución de la síntesis química) parece marcar una tendencia clara en este sentido.

II.5. Producción de energía

La contribución de la Biotecnología a la generación de energía es en este momento más potencial que real, excepto en algunos casos concretos como es la generación de energía en las plantas de tratamiento de aguas residuales por combustión del gas producido en las digestiones anaerobias.

En grandes áreas del mundo existen fuentes abundantes de biomasa: celulosa en los bosques y residuos agrícolas procedentes de cosechas: paja, bagazo de la caña de azúcar, residuos del maíz, etc. Aproximadamente 550 millones de toneladas de celulosa seca pueden ser recogidas cada año y utilizadas para la producción de energía.

Existen dos problemas para la utilización de biomasa como fuente de energía en gran escala. En primer lugar la biomasa celulósica seca genera cuatro millones de kilocalorías por tonelada (ya que la celulosa es un polímero de glucosa en el cual el carbono está parcialmente oxidado), mientras que el petróleo genera entre 10 a 12 millones de kilocalorías por tonelada (ya que los hidrocarburos están totalmente reducidos y por lo tanto generan mayor calor en la combustión).

Un segundo problema para la utilización de la biomasa como fuente de energía es el alto coste para recoger y transportar la biomasa a una central térmica adecuada.

La posible utilización de biomasa producida por el crecimiento de algas microscópicas en grandes estanques o piscinas preparadas específicamente para este fin es una de las alternativas que se están investigando.

En resumen, la utilización actual de la energía procedente de la biomasa frente a la energía hidráulica, térmica (ya sea utilizando carbón, petróleo o gas natural), o nuclear, no es significativa.

II.6. Aplicaciones al medio ambiente

Los microorganismos tienen numerosísimas funciones en el control del medio ambiente, por lo que la nueva Biotecnología puede utilizarse fácilmente para mejorar los procesos que llevan a cabo dichos microorganismos.

Aunque un análisis detallado de los procesos en los cuales la Biotecnología puede contribuir a la mejora del medio ambiente cae fuera del alcance de este trabajo, se describe a continuación una enumeración somera de los procesos más importantes para que se pueda obtener una visión general de este área. Los microorganismos se utilizan en el control de la polución y en el tratamiento de residuos sólidos y líquidos. En este campo destaca la mejora del tratamiento convencional de aguas residuales urbanas e industriales, la degradación de basuras sólidas, el control de sustancias polucionantes orgánicas, el control de la contaminación por metales pesados y la degradación de grasas y aceites procedentes de residuos de las industrias de alimentos y de las industrias del petróleo.

Otro campo de gran interés es la degradación de sustancias orgánicas altamente tóxicas procedentes de la industria química y que no son fácilmente degradables. En efecto, en los últimos años se han seleccionado microorganismos que degradan el 2,4,5-T, un componente extraordinariamente tóxico de herbicidas, y del Agente Naranja, utilizado en la guerra del Vietnam. Los escapes masivos de sustancias altamente tóxicas en Seveso (Italia) y en Bhopal (India) hacen extraordinariamente deseable el disponer de microorganismos que puedan degradar rápidamente tales compuestos nocivos en el suelo, en ríos o en lagos.

En otros procesos relacionados con el medio ambiente los microorganismos también pueden utilizarse para la extracción y recuperación de metales en las minas, mediante el proceso que se denomina lixiviación por microorganismos. En los Estados Unidos, más del 10 por 100 del cobre

que se produce se obtiene mediante el uso de microorganismos del género *Thiobacillus* que oxidan las piritas (sulfuros) a sulfatos que son solubles en agua y, por tanto, más fácil de separar de la tierra contaminante. El mismo proceso se utiliza también en la extracción de uranio a partir de minas de bajo contenido en este metal.

Otra faceta relacionada que presentan muchos microorganismos es que éstos son capaces de concentrar hasta 10.000 veces metales preciosos (plata, oro) o de gran valor comercial (cobre, uranio) a partir de soluciones diluidas. Una proteína, la metalothioneína, se une fuertemente al cadmio, zinc, mercurio y cobre, sirviendo tanto para recuperar estos metales de soluciones diluidas como para eliminarlos de las aguas potables, ya que son altamente tóxicos para la salud animal.

Finalmente, una aplicación adicional de los microorganismos de gran interés económico para la humanidad es en la recuperación del petróleo a partir de los pozos petrolíferos. Las técnicas de extracción convencional solamente recuperan el 50 por 100 de las reservas subterráneas de petróleo, ya que el resto está adherido fuertemente a las rocas y no puede ser extraído por bombeo.

La introducción de microorganismos anaerobios en los pozos de petróleo agotados, o de polímeros producidos por microorganismos tales como el emulsano, liberan el petróleo adherido a las rocas en el subsuelo, y al mismo tiempo producen gases debido a la digestión anaerobia de estos microorganismos, lo que ayuda a la expulsión de gran parte del petróleo residual de dichos pozos petrolíferos.

El interés de esta aplicación de la Biotecnología es sin duda mayor en países que son grandes productores de petróleo; sin embargo, la tecnología de recuperación de metales por microorganismos puede ser perfectamente aplicable en la minería española, y las aplicaciones en la descontaminación del medio ambiente son sin duda de una

gran importancia en nuestro país con una polución tan creciente y preocupante.

II.7. Bioelectrónica

El posible uso de proteínas en componentes electrónicos ha despertado un gran interés recientemente, debido a la posibilidad de diseñar a medida las proteínas más adecuadas y de producirlas en gran escala mediante la tecnología del ADN recombinante.

El trabajo de investigación se está centrando en dos áreas: la mejora de los biosensores y el diseño de biochips.

A. Biosensores. Los **biosensores** (electrodos o sensores biológicos) han sido ya utilizados en los últimos años, si bien su uso ha estado limitado por problemas de diseño. La nueva tecnología está contribuyendo enormemente a la mejora de los sensores biológicos. A consecuencia de su elevada especificidad, tanto las enzimas como los anticuerpos monoclonales son particularmente adecuados como sensores.

Los biosensores que utilizan enzimas se usan ya para detectar una variedad de compuestos orgánicos. Son más sensibles y de menor tamaño que los electrodos tradicionales. La mayor parte utilizan una enzima (libre o inmovilizado) y un electrodo sensible a iones, que mide la presencia de un producto de la reacción catalizado por el enzima. Mediante la utilización de microtransistores las señales procedentes de la reacción química pueden ser convertidas en una señal electrónica.

Las grandes áreas de aplicación de los biosensores son en el diagnóstico médico, en la industria, en el medio ambiente y en la defensa. En el campo del diagnóstico médico se necesitan medir muchas sustancias rápidamente y con precisión, pero los sensores actuales son lentos,

insensibles y caros. La nueva generación de biosensores pueden utilizarse en la detección de antígenos asociados con enfermedades infecciosas, en la determinación de los niveles de hormonas relacionados con funciones endocrinas y en la detección de proteínas del suero sanguíneo relacionadas con enfermedades.

La industria de defensa americana y europea está participando activamente en el desarrollo de biosensores para la detección de agentes de la guerra química y biológica. El Gobierno británico comercializa ya uno de estos biosensores que sirve para detectar un tipo de gas nervioso.

B. Biochips. Desde 1970 los científicos de varias compañías pioneras en el área de la microelectrónica han estudiado la utilización de proteínas como matrices para semiconductores. **Los biochips contienen una molécula orgánica especialmente diseñada que actuaría como semiconductor, rodeada y estabilizada por proteínas adecuadas, preparadas específicamente.**

La bioelectrónica está todavía en su infancia; sin embargo, se cree que los biochips serán más eficientes, más seguros, más rápidos y de menor tamaño que los actuales chips de silicio, ya que los circuitos, al igual que los nervios animales, tendrán sólo una anchura del rango de las moléculas. La naturaleza biológica de los biochips también los hace muy adecuados para implantaciones médicas en el cuerpo humano (implantaciones cardíacas, en la sangre, en extremidades artificiales y en el cerebro).

III. La Biotecnología en España

III.1. La reforma del sistema de Ciencia-Tecnología español

Tres factores fundamentales definen según el actual Ministro de Educación, Prof. José M.^a Maravall, la necesidad de reforma del sistema español de Ciencia-Tecnología: 1) el escaso presupuesto que en España se dedica a la Investigación Científica; 2) la carencia de recursos humanos dedicados a la investigación y desarrollo, y 3) la descoordinación y el entrecruzamiento funcional existentes entre los distintos organismos que en nuestro país poseen competencias en materias de investigación (5). Sin entrar en un análisis en profundidad de cada uno de estos factores, merece la pena señalar algunos datos significativos.

La escasez del presupuesto dedicado a investigación y desarrollo se refleja en el porcentaje del producto interior bruto (PIB) dedicado a este fin: entre un 0,4 y un 0,5 por 100. Estamos muy lejos de alcanzar un nivel óptimo

(5) Maravall, J. M. "La reforma del sistema Ciencia-Tecnología ante la crisis". *Mundo Científico* 46: 445-451. 1985.

para un país que va a integrarse el próximo año en las Comunidades Europeas. El porcentaje del PIB dedicado a la investigación en los países de la OCDE es del 1,5 por 100 y los objetivos de los países industriales avanzados se dirigen hacia el nivel del 3 por 100. Un factor adicional que agrava la situación es la escasa aportación del sector privado a este capítulo que es tan sólo del 19,3 por 100 según estimaciones del Ministerio de Educación y Ciencia. El desfase con respecto a los países desarrollados, en los que la aportación privada es del 55 por 100, es considerable. El importe total del gasto en España en I + D es del mismo orden de lo que nuestro país paga en concepto de "royalties", unos cien mil millones de pesetas anuales.

El segundo problema que afecta al sistema de Ciencia-Tecnología en España es la escasez de recursos humanos. Aunque la falta de datos fiables es notoria, la Dirección General de Política Científica del Ministerio de Educación estima en 16.000 el número de investigadores españoles, cifra en la que se incluye el profesorado universitario. Utilizando esta cifra el número de investigadores por cada 100.000 habitantes es en España de 45, mientras que la media de los países de la Comunidad Económica Europea es de 120. La edad media de los investigadores españoles es superior a la de los investigadores en los países de la OCDE, debido a que durante más de una década no se han incorporado suficientes investigadores jóvenes a algunas instituciones, en particular, al CSIC.

Un hecho notable es que el 37,5 por 100 de los científicos españoles están ubicados en Madrid; el 21,3 por 100, en Cataluña; el 11,3 por 100, en Andalucía, y el 6,8 por 100, en la Comunidad Valenciana, totalizando un 75 por 100, lo que indica un evidente desequilibrio regional.

El tercer aspecto característico del sistema español de Ciencia y Tecnología es la descoordinación y el entrecruzamiento funcional existente entre los distintos organismos que poseen competencias en materia de investigación.

Según el Ministro Maravall son seis los organismos estatales que tienen asignadas funciones al máximo nivel: la Comisión Delegada del Gobierno de Política Educativa, Cultural y Científica (interministerial); la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (del MEC), el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (también del MEC), la Dirección General de Política Científica (del MEC), la Dirección General de Innovación Industrial y Tecnológica (del Ministerio de Industria y Energía) y el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI) (también del Ministerio de Industria y Energía). Los Centros encargados de la administración a nivel inferior son muy numerosos y escapan al análisis de esta conferencia.

Esta evidente desconexión existente en la investigación española intenta ser superada con la reciente Ley de Fomento y Coordinación General de la Investigación Científica y Técnica, mejor conocida como Ley de la Ciencia. La situación de la investigación en España se ha intentado resolver recientemente con varias actuaciones políticas que a medio plazo van a tener, sin duda alguna, un efecto sobre la actual situación: la Ley de Reforma Universitaria, la Ley de Ciencia y el establecimiento de una estricta coordinación y programación científica que se refleja en la definición de áreas prioritarias y planes movilizados.

La LRU tendrá una incidencia significativa en el sistema de Ciencia-Tecnología tanto por el número de profesores cualificados para la investigación como por la contribución relevante de esta institución a la producción científica nacional. La LRU define a los Departamentos como unidades básicas de docencia e investigación. La LRU faculta y estimula a los profesores y departamentos universitarios para contratar proyectos de investigación con organismos públicos y privados. La autonomía universitaria puede ser beneficiosa en este contexto, si no se queda en una política localista y regionalista, que hoy en día no tiene cabida en la Ciencia. La Ciencia en general y la Biotecnología en

particular es, cada día más, una ciencia sin fronteras.

La Ley de la Ciencia, en cuya elaboración han participado el Ministerio de Educación y Ciencia, el Ministerio de Industria y otros ministerios implicados, pretende establecer instrumentos eficaces de promoción y coordinación de la investigación.

III.2. La definición de áreas prioritarias

Dentro de esta actividad de programación, el MEC, a través de la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (CAICYT), ha establecido varios cauces para potenciar y canalizar el desarrollo de la investigación. En primer lugar, la CAICYT ha financiado durante los últimos años varios programas y proyectos de creación de infraestructura investigadora en los centros públicos de investigación por una cuantía superior a los 8.000 millones de pesetas.

La CAICYT financia además planes concertados de investigación en colaboración con numerosas empresas (6) que en el año 1983 importaron 1.300 millones de pesetas.

Finalmente el aspecto de proyección a más largo plazo que ha acometido el MEC ha sido la definición de programas prioritarios de investigación (tabla). Se han definido cuatro programas: Aprovechamiento Energético de la Biomasa, Desarrollo de la Acuicultura, Microelectrónica y Mejora de las Tecnologías del Transporte Ferroviario y Urbano, y dos programas movilizados: Biotecnología y Física de altas energías.

(6) Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica. Planes concertados de investigación 1968-1981, 113 pág. Raycar, S. A. Madrid. 1982.

Tabla 1. PRIORIDADES DE LA CAICYT

I. PROGRAMAS DE INVESTIGACION Y DESARROLLO

Aprovechamiento Energético de la Biomasa
Desarrollo de la Acuicultura
Microelectrónica
Tecnologías de Transporte

II. PLANES MOVILIZADORES

Biotecnología
Física de Altas Energías

Estas áreas prioritarias han sido evaluadas exhaustivamente definiendo tanto los objetivos como los medios para llevarlos a cabo. El Gobierno ha acordado la creación de dos centros nacionales de investigación, uno de Microelectrónica y otro de Biotecnología, emplazados en los campus de las Universidades Autónoma de Barcelona y Autónoma de Madrid, respectivamente, y que dependerán orgánicamente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

III.3. El plan movilizador de Biotecnología

Las características de la Biotecnología: polivalencia, eficacia, economía, están repercutiendo no sólo sobre los aspectos científicos, sino, lo que es mucho más importante, sobre las estructuras industriales de producción y sobre los aspectos sociales y laborales relacionados con ellos. Por otra parte, la Biotecnología es una tecnología "verde" no contaminante, y de hecho tratamientos biotecnológicos constituyen la solución para la contaminación y degradación del medio ambiente que tanto afecta a la humanidad. La

introducción masiva de las llamadas nuevas tecnologías, entre ellas la Biotecnología, dará origen a importantes transformaciones sociales, que hoy sólo es posible entrever.

Esto explica la gran preocupación de los países desarrollados para incluir la Biotecnología como tema prioritario en sus estrategias científicas y de desarrollo económico y los esfuerzos de las organizaciones internacionales (ONUDI, CEE, OCDE) para fomentar la cooperación en este campo mediante el establecimiento de centros internacionales, centros de referencia, programas de formación de científicos y técnicos, etc. Incluso, muchos países en vías de desarrollo, por ejemplo: India, Cuba, Méjico, Egipto, etc., han desarrollado programas nacionales y centros de investigación en Biotecnología.

España no debe permanecer ajena a esta tendencia internacional, sobre todo teniendo en cuenta que en España existe una infraestructura de partida aceptable, un potencial científico humano excepcional y una necesidad clara de aplicación de algunas áreas, tales como el tratamiento de aguas residuales, de lodos de las depuradoras y de vertidos industriales de todas clases.

III.4. Potencial científico español en el área de la Biotecnología

Estudios preliminares realizados por la CAICYT han puesto de manifiesto un potencial humano considerable de alrededor de mil científicos, en varios campos relacionados con la Biotecnología, principalmente en las áreas de Microbiología, Bioquímica e Ingeniería Genética; si bien hay que señalar una mayor escasez en los campos de Ingeniería Química e Ingeniería Bioquímica, ya que en este aspecto de la Biotecnología se han formado en España menor número de especialistas que en las ciencias biológicas básicas.

La existencia de núcleos de investigación de buena calidad formados en su mayoría en el extranjero en las últimas décadas ha conducido mediante un sistema de retroalimentación, en ausencia de una Política Científica clara, a la constitución de una comunidad científica rigurosa con medios técnicos y materiales prácticamente suficientes para lograr un buen desarrollo de la Biotecnología en España, si se cuenta con el apoyo adicional necesario para la adquisición de material fungible. Sin embargo, la investigación que llevan a cabo estos grupos de un nivel científico excelente no está generalmente orientada hacia la producción de bienes y servicios que es lo que, en definitiva, diferencia la Biotecnología de las investigaciones básicas que constituyen su soporte científico.

En un estudio reciente incluido en el libro titulado Plan Movilizador de Biotecnología (2), se han recogido grupos de trabajo en Biotecnología en 63 Universidades, 23 Institutos del CSIC, cuatro centros del Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias, un centro sanitario y un centro no estatal, con un potencial humano de 1.000 investigadores, lo que representa aproximadamente el 6 por 100 del total español. Como se detalla en el citado libro, las Universidades cubren casi todas las disciplinas relacionadas con la Biotecnología, si bien se observan carencias de carácter tecnológico en áreas tales como Fermentaciones, Ingeniería de Procesos y en Recuperación y Química-Física de proteínas. En el CSIC se observa una gran concentración de trabajo científico en los aspectos más básicos de la Biotecnología. Los centros del INIA presentan una especialización en productos agrarios, y los centros de Sanidad en productos terapéuticos.

Desde el punto de vista geográfico, de acuerdo con el citado estudio de la Dirección General de Política Científica, existe una gran concentración de grupos en Madrid, si bien aparecen núcleos que cubren una gama más o menos amplia de disciplinas en Barcelona, Valencia, Sevilla, León y Oviedo, entre otros.

IV. Enseñanza de la Biotecnología y formación de personal investigador

Dentro del sistema actual de enseñanza universitaria no existe en España ninguna carrera o facultad que pueda, con los planes de estudios actuales, proporcionar personal suficientemente formado en cualquiera de los múltiples aspectos de la Biotecnología. Por otro lado, no es fácil establecer una formación universitaria ideal de Biotecnología porque, como se ha expuesto anteriormente, la Biotecnología es esencialmente una ciencia interdisciplinaria.

Sin embargo, es evidente que dentro de los departamentos que imparten enseñanzas en las distintas ciencias básicas o aplicadas relacionadas con la Biotecnología, se puede orientar la docencia de los alumnos interesados hacia los aspectos que tienen mayor incidencia sobre la Biotecnología actual. A continuación se describen las directrices recogidas en el Plan Movilizador de Biotecnología (2) elaborado por un comité de expertos a nivel nacional. En una primera etapa, convendría promover y fomentar la

creación de Cátedras o plazas de profesores titulares en los campos mal atendidos en algunas Facultades actuales, tales como Biología Molecular, Fisiología Microbiana, Microbiología Industrial, Ingeniería de Procesos de Fermentación, etcétera. Dichas cátedras (o titularidades), junto con las cátedras ya existentes en las áreas científicas que constituyen el núcleo de la Biotecnología: Bioquímica, Microbiología, Genética, Ingeniería Química, Tecnología de Alimentos, Economía, etc., debieran integrarse para constituir, de acuerdo con la moderna estructura de las Unidades, un Departamento de Biotecnología. En esta primera etapa no se piensa que fuera necesaria la creación de una Facultad de Biotecnología para la formación de licenciados; sin embargo, habría que apoyar a nivel del tercer ciclo la creación de cursos dirigidos a la formación de especialistas en Biotecnología y a los que acudirían licenciados e ingenieros de distintas ramas interesados en completar su formación en este campo. Estos cursos del tercer ciclo de carácter teórico-práctico pluridisciplinar podrían, sin embargo, especializarse, en función de la experiencia investigadora del Departamento o Departamentos responsables de la coordinación de los mismos, en algunos aspectos tales como Microbiología Industrial y Manipulación Genética, Ingeniería Bioquímica y Fermentaciones, etc., o en áreas como: Producción Agraria, Sanidad, Control de Polución, etc.

El objetivo a lograr con estos cursos interdisciplinarios sería que con la realización de los mismos los alumnos cumplieran los requisitos académicos para la obtención del título de Doctor, con lo que sólo estarían pendientes de presentar y defender la tesis doctoral.

Algunos Departamentos Universitarios y Centros del CSIC han iniciado muy recientemente cursos dirigidos en este sentido sin que hasta el momento hayan logrado reconocimiento académico.

En una segunda etapa, una vez establecidos el Centro Nacional y los Centros Regionales de Ingeniería Genética y

Biotecnología, sería deseable el establecimiento de un currículum completo para la obtención de una licenciatura en Biotecnología, conforme se está tendiendo a hacer tanto en la URSS como en los países de la Europa Occidental y USA. A título de ejemplo, el Instituto de Tecnología de Massachusetts (USA) ha establecido un currículum en Biotecnología, además del de Ciencias Alimentarias (Food Science), y del de Biología que venía tradicionalmente impartiendo.

Dada la amplitud del campo de Biotecnología, las siguientes disciplinas deberían estar incluidas en un currículum mínimo, si bien debería haber opción a otras disciplinas complementarias operativas.

1. Matemáticas
Física
Química
Biología
Inglés Técnico
2. Química Técnica (Ingeniería Química)
Química Orgánica
Biología Celular
Microbiología General
Dibujo Técnico
3. Bioquímica
Ingeniería Bioquímica
Microbiología Industrial
Genética
Técnicas Instrumentales analíticas
4. Fermentadores, reactores e ingeniería de procesos
Enzimología
Fisiología Microbiana
Manipulación Genética

5. Tecnología de Alimentos

Recuperación de productos

Inmunología y Virología

Economía y Patentes

Una o dos opcionales: por ejemplo, Informática.

La doble necesidad tanto de llevar a cabo con rapidez la formación de expertos en Biotecnología como la de utilizar más eficazmente el clasicismo de los estudios de nuestras universidades, aconseja la adecuación pertinente de varios sectores de las Facultades experimentales —tanto en sus aspectos docentes como investigadores— hacia estas nuevas tecnologías de notoria significación económica.

Es ésta, asimismo, una oportunidad evidente para realizar una modulación y un mejor aprovechamiento de los conocimientos y de las actividades de científicos vinculados a áreas excesivamente pobladas en número y, a la vez, dotadas de buen nivel técnico. Sirvan como ejemplo de este tipo las áreas de la Bioquímica y de la Biología Molecular clásicas y las correspondientes a la Química Industrial en sus diversos aspectos técnicos, descriptivos y mecanísticos.

No cabe duda alguna que la puesta en marcha de este tipo de acciones, dinámicas, flexibles, intercomunicativas, con todas las ventajas que ello conlleva para el mejor aprovechamiento de nuestros recursos humanos y materiales, se encuentra hoy perfectamente encuadrada en el desarrollo de la Ley de Reforma Universitaria.

Este engranaje, administrativamente posible y científicamente deseable, debe ponerse en marcha en aquellas Universidades en las que, como la Universidad de León, sea capaz de ofrecer condiciones mínimas que garanticen el éxito de la acción. Es indudable que muchas Universidades españolas potenciarán las líneas prioritarias de la política científica nacional. La Universidad de Salamanca ha solicitado a la Junta de Castilla y León la creación de una licenciatura en Biotecnología. La Universidad de León, con

una especialización y una amplia proyección biológico-veterinaria no debería carecer de al menos un Departamento de Biotecnología.

Resulta asimismo obvio que este tipo de vinculaciones debe llevarse a cabo con orden, planificación y estudio y han de establecerse con el asentimiento y la responsabilidad institucionales.

V. Problemas sociales derivados de la Biotecnología

La manipulación genética difiere de las ciencias físicas o de la ingeniería en su relación íntima con los seres vivos, incluyendo los humanos. La capacidad que la humanidad está adquiriendo de controlar las características de los organismos vivos y el potencial para alterar el material hereditario de una forma dirigida ha causado preocupación en distintos círculos sobre el papel de la Biotecnología. Diferentes grupos de personas tienen diferentes razones para apoyar o temer las nuevas tecnologías genéticas. Razones religiosas, políticas o éticas han sido esgrimidas en favor o en contra de estos avances científicos.

La idea de que la genética puede conducir algún día a la capacidad para dirigir la evolución humana ha producido reacciones particularmente intensas. La principal razón es que tal capacidad para dirigir la evolución humana conlleva la responsabilidad para retener la integridad genética humana y la de las especies en conjunto, algo que hasta ahora estaba controlado por fuerzas de la naturaleza ajenas al hombre.

Otros grupos encuentran atractiva la idea de controlar aquellos aspectos negativos de la evolución. Estos contemplan el desarrollo de las tecnologías genéticas desde una perspectiva positiva, para mejorar el estado de la humanidad. Según ellos, la capacidad de cambio es precisamente una parte de la evolución. Sin duda, el aspecto más importante que hay que considerar son los beneficios para la salud derivados de estas tecnologías. La posibilidad de conseguir erradicar los desórdenes genéticos hereditarios que muy frecuentemente producen enanismo, retraso mental o la muerte durante la niñez o la juventud, y la posible curación de enfermedades letales, tales como el cáncer o el SIDA, justifican sobradamente el esfuerzo científico empleado.

Temas tales como la preselección del sexo de los embriones, el aborto de fetos genéticamente defectuosos, la fertilización *in vitro* y la utilización de las madres "suplentes" producen conflictos entre los derechos individuales y la responsabilidad social, además de incidir sobre las creencias morales o religiosas de parte de la humanidad.

En los últimos años el temor a los riesgos inmediatos de la manipulación genética de microorganismos se ha disipado en gran medida, al comprobarse experimentalmente que no hay ningún aumento significativo de riesgo si las manipulaciones se hacen en las condiciones adecuadas.

Sin embargo, es evidente que la investigación en todos sus campos y en particular en el de la Ingeniería Genética debe estar sometida al control de las instituciones representativas de la Sociedad. En este sentido se están estudiando a nivel de gobierno y se implantarán próximamente en España directrices para la investigación en el campo de la manipulación genética de organismos vivos.

El diálogo dentro de la comunidad científica y entre la comunidad científica y el público en general continuará para

buscar normas de responsabilidad (7). Parece probable que en tanto y cuanto la Ciencia dependa de la financiación pública, como ha ocurrido en las últimas décadas, estará sometida al control de la Sociedad y, por tanto, a respetar los valores sociales.

(7) Daniel Callahan. "Ethical responsibility in science in the face of uncertain consequences". In: *Ethical and scientific issues posed by human uses of molecular genetics*. Marc Lappe and Robert S. Morison (eds.), Annals of the New York Academy of Sciences 265, p. 10, 1976.