

## PRESENTE Y FUTURO DE LA BIOTECNOLOGÍA

ÁNGEL MARTÍN MUNICIO  
Real Academia de Ciencias

### INTRODUCCIÓN

En un informe publicado en 1982 por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), se define la *biotecnología* como la «aplicación de los principios científicos y técnicos al tratamiento de los materiales por los agentes biológicos para obtener bienes y servicios». Los *agentes* a los que se refiere la definición son principalmente microorganismos, células animales y vegetales, y enzimas. Los *bienes y servicios* son principalmente los productos de las industrias farmacéuticas, biomédicas, de la alimentación y de transformación de materias primas.

Los avances recientes en los campos de la *biología molecular*, la *genética* y el *metabolismo bacteriano* han contribuido eficazmente al desarrollo de las *biotecnologías*. En particular, los avances técnicos que han permitido el aumento de cantidades muy pequeñas de DNA –el soporte molecular del patrimonio hereditario de cada uno de los seres vivos–, gracias a la *reacción en cadena de la polimerasa* (PCR), se encuentran en la base de gran número de aplicaciones particulares. Aunque, han sido, en general, las técnicas conocidas como *ingeniería genética* o de *DNA recombinante* las que más han contribuido tanto a un mejor conocimiento de la expresión y regulación de los genes, como a lograr numerosas aplicaciones en los campos de la medicina, la agricultura, la nutrición y la producción de especies transgénicas con las que lograr la producción de sustancias útiles o con nuevas características.

Sin embargo, la *biotecnología* fue ya, en verdad, un fenómeno de la misma Edad de Piedra, por lo que no ha de resultar extraño que exista una *tradición intelectual*, huella que ha dejado el proceso por el que el hombre ha llegado a incorporarse al estudio y al control de su propia evolución. Esta *tradición intelectual* ha ido guiando la trayectoria en que se ha movido la empresa biológica. Poseedora la biología de un carácter eminentemente histórico, cualquier aspecto del comportamiento de los organismos tendrá que ver con el origen o la evolución de las especies. Tampoco cabe la menor duda de que, a través de los siglos, la humanidad ha exhibido una sensibilidad dis-

tinta frente a este proceso, que culmina en los tiempos más recientes con la asimilación del avance de la ciencia al progreso social y con el ejercicio de la ciencia como grupo de actividad. Por ello, la ciencia y su expresión de lo útil, la *tecnología*, han sido inseparables del desarrollo social, aunque no hayan caminado siempre en paralelo.

Si los primeros hombres se encontraron con la necesidad de afrontar las exigencias de la alimentación, la protección frente a la intemperie y la defensa de otras especies animales, no cuesta trabajo hacerse cargo de la gran transformación que hubo de suponer la primera revolución, la *revolución cultural del Neolítico*, con la domesticación de los animales, el paso de la simple recolección a la producción agrícola y el asentamiento estable y sedentario de pequeñas poblaciones en el territorio. Estos cambios, hace diez o doce mil años, determinaron el desarrollo de las artes culinarias, multiplicaron los instrumentos destinados a la transformación y conservación de los alimentos, y se vincularon a diversas prácticas biotecnológicas. Más cercanas, las grandes civilizaciones de la Antigüedad, aún varios milenios antes de Cristo, dejaron documentos, pinturas, tradiciones y mitos acerca de las *fermentaciones* utilizadas en la obtención del pan, el vino y la cerveza. En la Grecia clásica, todo aparecía entreverado de filosofía y, desde los presocráticos a los atomistas, pocos fenómenos dieron tanto que pensar a los filósofos como el de las transformaciones de la fermentación, en la que buscaron con ahínco la *sustancia primaria*. Desde estas centurias pre cristianas, los constituyentes de la materia viva van a ser biológicos antes que químicos, aunque, transcurridos los siglos, habría de ser su química la que tomaría la primacía para, luego, condescender de nuevo ante el mayor significado de su función.

Tras la *revolución neolítica* no hubo otro cambio de pendiente en la actitud cultural de la humanidad como el que consiguió la *revolución científica* que llevó a cabo Lavoisier. La interpretación de la combustión, la respiración y la producción de calor, basada en la nueva teoría del oxígeno, trastocó el pensamiento científico, que urgía el inmediato desarrollo de la Química y la Biología. A la vez, las *fermentaciones*, cuyos entresijos tanto habían desespe-

rado a la humanidad, pudieron esclarecerse en su naturaleza biológica y sus transformaciones químicas. El gran debate sobre la naturaleza química de las fermentaciones estuvo siempre en el trasfondo que engarzó la Ilustración con la *revolución industrial* del siglo XIX y, sobre todo, tuvo en Pasteur el soporte biológico en que sustentar la pasarela que Lavoisier había lanzado un siglo antes. De esta manera, ya pudieron circular con liberalidad y asimilarse las ideas y los métodos que dieron origen a los nuevos paradigmas químico-biológicos; como consecuencias más inmediatas figuran la desaparición de las filosofías vitalistas y el espectacular desarrollo que ha supuesto la *bioquímica* en la historia del conocimiento.

### RETAZOS HISTÓRICOS

La historia de la *biotecnología* puede dividirse en tres grandes etapas: la *primera* se extiende a lo largo de veintitantes siglos, desde los orígenes de la cultura humana hasta el siglo XVIII; la *segunda*, desde los comienzos de la *revolución científica* hasta la maduración de la bioquímica y la aparición de la biología molecular; y la *tercera* ocupa las tres o cuatro últimas décadas del siglo XX.

La *biotecnología* de la primera mitad de nuestro siglo se fundamenta, sobre todo, en las propiedades de las enzimas, y persigue, principalmente, mejorar las cualidades de los alimentos. En este periodo comienzan a aparecer desviaciones de la idea que la propia ortodoxia semántica impone: el nacimiento bajo el significado de lo *biológico* y la proyección hacia una necesidad social bajo la forma de una *tecnología*. Adquieren importancia los *factores económicos* y el análisis riesgo-beneficio da pie a decisiones políticas no siempre vinculadas a las cuestiones científicas; los problemas sociales –de la salud y del ambiente, de modo principal– buscan soluciones en *biotecnologías específicas*. Y, pasado el ecuador del presente siglo, la bioquímica puede ofrecer a la biología y a la química la tupida red de reacciones del metabolismo, la especificidad enzimática y su localización celular. Sin embargo, el flujo de todas estas transformaciones adquiere para algunos el signo de lo vulgar y, agotadas prácticamente todas sus posibilidades de creación de nuevos paradigmas, una tendencia científica critica la manera semidescriptiva de los tratamientos biológicos por la bioquímica, afincada casi de modo exclusivo en el estudio del metabolismo. Así nació la biología molecular, como una forma reduccionista de la física a la biología y bajo una triple concepción elitista: la de los *métodos*, la de los *fenómenos* estudiados e, incluso, la de los *científicos* implicados en ella. Esta idea restrictiva condujo al empleo de las técnicas físicas, sobre todo de la *difracción de rayos X* y los *métodos espectroscópicos* de todo tipo, a la dilucidación de las estructuras químicas de importancia biológica, y pronto fue ampliada a la interpretación molecular de fenómenos biológicos de la importancia, por ejemplo, de la herencia, de la expresión y regulación génicas, de las interacciones moleculares como

base de la comunicación ligando-célula y célula-célula, de la malignidad, etc. Sin embargo, y como cualquier tendencia en el arte o la literatura, la biología molecular estricta, al cabo de algunas décadas, perdió su novedad, desapareció el aislamiento derivado de su autonomía, y en esa secuencia recurrente tan habitual en la historia del conocimiento, volvió a reunirse con los métodos e ideas de la biología vecina, logrando más extensión y mayor realismo. Y fruto de esta nueva *ciencia biológica unificada*, colmatada de saberes, la biología molecular contribuyó a la formación y desarrollo de nuevas áreas con las que se va a solapar: la biología celular, la genética, la microbiología, la virología y la inmunología. Estos nuevos campos del conocimiento y su conexión con las actividades de la moderna *biotecnología* aparecen en la tabla I.

### EXTENSIÓN DE LA BIOTECNOLOGÍA

Resulta, pues, que la *biotecnología* no puede considerarse como una disciplina, sino como un conjunto de actividades basadas en las ideas y los métodos de la bioquímica, la biología molecular y celular, la genética, la inmunología y los tratamientos de datos. De esta manera, utiliza todos los instrumentos conceptuales y metodológicos de estas disciplinas para lograr una *nueva revolución* –la de la moderna *biotecnología*–, que penetra y se difunde en multitud de aspectos de la *salud humana y animal*, la *agricultura y la alimentación*, la *selección y mejora de animales y plantas*, el *ambiente*, etc. Y así, entre las múltiples prácticas de la *biotecnología* figuran, en la actualidad, la *fabricación bacteriana, animal y hasta vegetal* de proteínas humanas; la consecución de *métodos de diagnóstico y terapéuticos* de enfermedades diversas –hereditarias, cáncer, sida, etc.–; la obtención de *especies transgénicas* y su gran variedad de aplicaciones –producción de alimentos, vacunas, animales clonados, modelos experimentales animales, embriones manipulados, plantas y árboles ornamentales, etc.–; la *fitorremediación* ambiental, y la producción de *plantas clonadas* al abrigo de infecciones o de condiciones climáticas o edáficas extremas. Sin olvidar la gran potencialidad de la *biomasa*, la *bioenergía*, el *biogas*, los *biochips*, los *biosensores*, etc., cuyas posibilidades, que no han hecho sino iniciarse, se verán, sin duda, incrementadas a lo largo del siglo XXI.

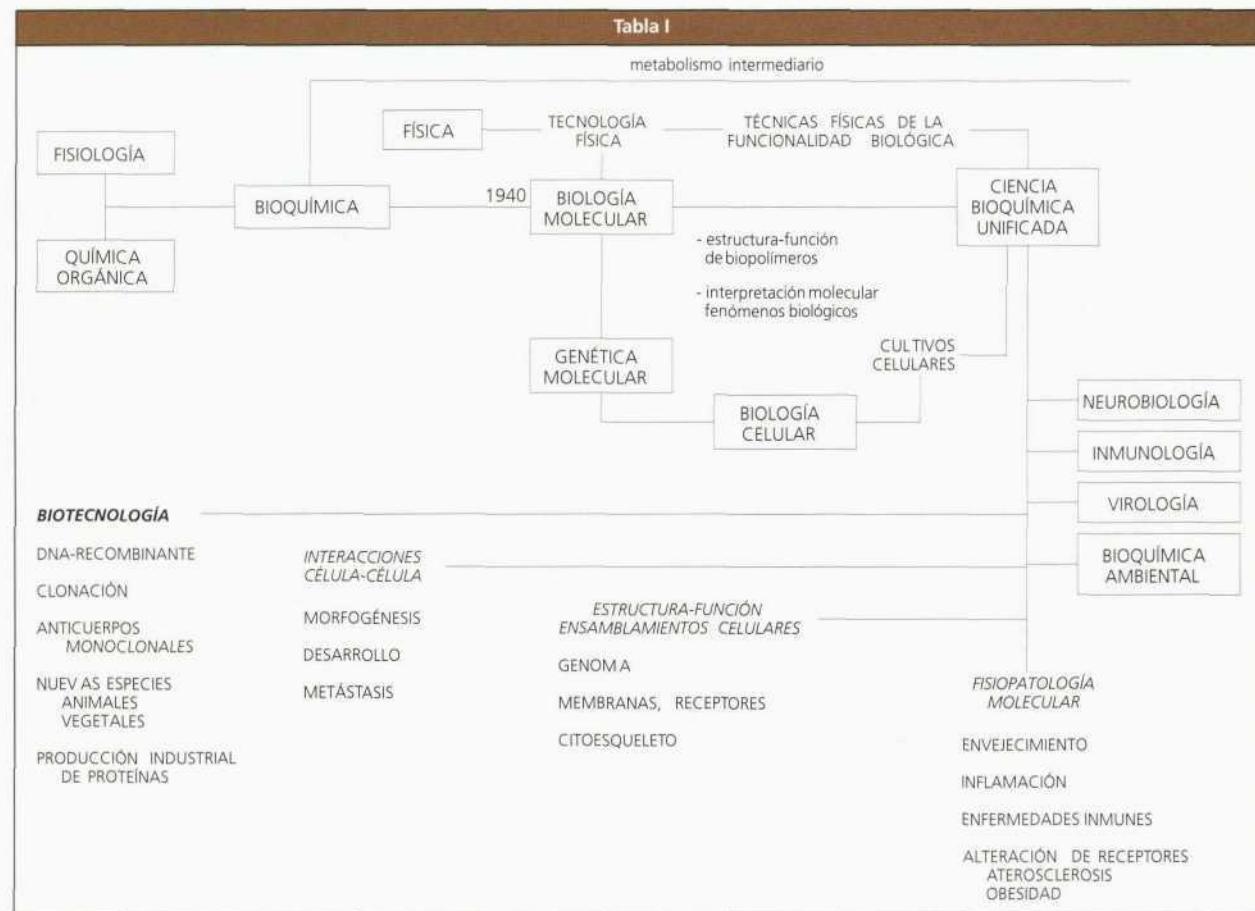
En la segunda mitad del siglo XX, una serie de hallazgos conforman el maravilloso camino que ha ido desde la descripción de la *doble hélice* del DNA hasta la secuenciación del *genoma humano*. A continuación se enumeran algunas de las etapas principales de este camino:

1953. El biólogo americano James Watson y el físico inglés Francis Crick descubren la estructura en doble hélice del DNA.

1957. Se descubre que la *información genética* pasa del DNA a las proteínas, a través del RNA, con lo que se establece el llamado *dogma de la biología molecular*.

Tabla I

metabolismo intermedio



1966. Se dilucida el *código genético*. Los tripletes de bases del mRNA determinan cada uno de los aminoácidos de la cadena polipeptídica.

1972. Primeros experimentos de *clonación de un gen*.

1975. La *Conferencia de Asilomar* (California, EE. UU.) confirma la seguridad de las investigaciones sobre DNA recombinante.

1983. Se describen los genes responsables de enfermedades hereditarias como la *mucoviscidosis* y la *enfermedad de Huntington*.

1984. Primeras investigaciones sobre la impronta genética.

1985. Se inician los estudios preparativos sobre la *secuenciación del genoma humano*.

1988. El Consejo Nacional de Investigación de los Estados Unidos aprueba el programa sobre el *genoma humano*.

1990. Se lanza oficialmente el Proyecto Genoma Humano (HGP) con un presupuesto inicial de 3 millardos de dólares.

1995. Se describe la secuencia del genoma del primer organismo vivo, el de la bacteria *Haemophilus influenzae*.

1998. Se describe por primera vez la secuencia del genoma de un animal, el gusano *Caenorhabditis elegans*. La empresa privada Celera Genomics anuncia su intención de trabajar más rápidamente que el HGP.

1999. Se describe la secuencia completa del cromosoma humano 22.

2000. En el mes de marzo, la compañía Celera Genomics comunica la secuenciación del genoma de *Drosophila*. El 26 de junio, anuncia la secuenciación del genoma humano.

#### BASES CIENTÍFICAS DE LA MODERNA BIOTECNOLOGÍA

La moderna *biotecnología* tiene sus raíces en el conocimiento científico de la *estructura y función de los biopolímeros*, proteínas y ácidos nucleicos. Los ácidos nucleicos responden a dos tipos de estructuras: *desoxirribonucleicos* (DNA), la secuencia de cuyas unidades –los desoxirribonucleótidos– es la responsable del almacenamiento de la información en los genes; y las distintas clases de *ribonucleicos* (mRNA, tRNA y rRNA), cuyas unidades son los ribonucleótidos, que toman parte en las etapas de la expresión génica, fundamento de la transmisión de los caracteres hereditarios, conducente a la gran variedad y especificidad de las proteínas (tabla II). Una simple célula, o un organismo superior, transmite sus propios caracteres a su descendencia debido a que posee una información transmisible soportada molecularmente por la estructura en doble hélice del DNA y, en particular, por

Tabla II

## FUNCIONES DE LAS PROTEÍNAS

## 1. CATALISIS ENZIMÁTICA

LAS ENZIMAS INCREMENTAN EXTRAORDINARIAMENTE LAS VELOCIDADES DE REACCIÓN. VARIOS MILLARES HAN SIDO CARACTERIZADAS Y MUCHAS HAN SIDO CRYSTALIZADAS.

## 2. TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO

MUCHAS MOLÉCULAS PEQUEÑAS –O<sub>2</sub>, Fe, POR EJEMPLO– SE TRANSPORTAN POR PROTEÍNAS ESPECÍFICAS: HEMOGLOBINA, MIOGLOBINA, TRANSFERRINA.

## 3. SOPORTE MECÁNICO

LAS PROTEÍNAS FIBROSAS COMO EL COLÁGENO, CONTRIBUYEN AL MANTENIMIENTO DE LAS PROPIEDADES MECÁNICAS DE LOS HUESOS Y LA PIEL.

## 4. RECEPTORES DE MEMBRANA

LA RESPUESTA A LA ACCIÓN DE FACTORES EXTERNOS A LA CÉLULA –LUZ, HORMONAS, NEUROTRANSMISORES, OPIÁCEOS, TOXINAS, FACTORES DE CRECIMIENTO, ETC.– SE ORIGINA EN SU INTERACCIÓN CON PROTEÍNAS.

## 5. FACTORES DE CRECIMIENTO Y DIFERENCIACIÓN

GRAN NÚMERO DE PROTEÍNAS CUMPLEN ESTA FUNCIÓN EN CÉLULAS ESPECÍFICAS –PLAQUETAS, FIBROBLASTOS, NEURONAS, CÉLULAS EPITELIALES–. EL CONTROL DE LA DIVISIÓN CELULAR Y DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA SE REALIZA POR MEDIO DE PROTEÍNAS ESPECÍFICAS.

## 6. ANTICUERPOS

ESTAS PROTEÍNAS –LAS INMUNOGLOBULINAS– FORMAN PARTE DE LOS SISTEMAS DE DEFENSA.

## 7. COORDINACIÓN DE MOVIMIENTOS

LAS PROTEÍNAS PARTICIPAN EN LA CONTRACCIÓN MUSCULAR, MOVIMIENTO DE CROMOSOMAS, MICROTÚBULOS, FLAGELOS.

la ordenación de sus unidades. Un *gen* no es sino una unidad de información, cuyo conjunto se agrupa en los *cromosomas*, de número y forma fijos para cada especie; y el conjunto de todos los cromosomas de una célula constituye el *genoma*. Esta información contenida en el DNA se *transcribe* primero en el RNA mensajero, que después se *traduce* en la ordenación de los aminoácidos en la estructura de las *proteínas*. El conjunto de ambos procesos –*transcripción* y *traducción*– constituye el fundamento de la expresión génica; es decir, la manera con arreglo a la cual la información de los genes se utiliza para dirigir la estructura que otorga a las proteínas su especificidad, a la vez que la enorme colección de sus funciones biológicas (tabla II). El progresivo conocimiento de los diferentes *niveles estructurales de las proteínas*, desde la ordenación de los aminoácidos –estructura *primaria*– a la disposición espacial de la totalidad de la molécula y de cada una de sus unidades –estructura *terciaria*–, y de sus relaciones, y las posibilidades de su modificación y, por lo tanto, de la repercusión correspondiente sobre su actividad biológica, está originando el nuevo campo de conocimiento designado como *proteómica*. Y puede suceder que cierta función de un ser vivo, el hombre incluido, ya sea de la *catálisis enzimática*, del *transporte de O<sub>2</sub>*, de la *defensa inmunológica*, de la *acción*

*hormonal* o de los *receptores celulares*, o de la *transducción de las señales biológicas*, esté disminuida o ausente, como consecuencia de la modificación o la falta del gen correspondiente. Es en estos casos cuando la *tecnología del DNA-recombinante* puede lograr transferir el gen defectuoso o deficiente, fundamento del método terapéutico conocido como *terapia génica*. Esta tecnología es deudora de numerosas y valiosas investigaciones fundamentales que han desarrollado los métodos de aislamiento, purificación, análisis, fragmentación y engarce de los fragmentos de DNA, así como de diseño de los vectores más aptos para su transporte: plásmidos, virus, fagos, liposomas y cromosomas artificiales de levadura o humanos.

El conocimiento de la *expresión génica* tuvo su punto crucial en el modelo de la *doble hélice*, propuesto en 1953 por Watson y Crick. A partir de este momento se ha producido una serie de avances científicos, entre otros:

- Se descifra el *código genético*.
- Se describen con gran detalle los *procesos bioquímicos* y la *maquinaria celular* implicados en la *replicación del DNA* y en la *biosíntesis de las proteínas*.
- Se desarrolla un modelo que interpreta la *regulación de la biosíntesis de proteínas* en bacterias.

- Se descubren las *enzimas de restricción*, con una función protectora frente a la inserción de fragmentos de DNA extraños por virus.
- Se replica en el laboratorio el DNA viral.
- Se aísla y caracteriza el *operón lactosa* de *Escherichia coli*.
- Se logra por primera vez la *síntesis química de un gen*.
- La conjunción de procedimientos químicos y enzimáticos permite conocer la estructura primaria –la *secuencia*– de las proteínas.
- Se descubre la reacción enzimática debida a la *transcriptasa inversa* que invierte (RNA  $\Rightarrow$  DNA) el sentido normal de la *transcripción* (DNA  $\Rightarrow$  RNA).

Con estos antecedentes se encaró la década de los setenta, en la que se dirigió la atención hacia la *diferenciación celular* y el *desarrollo* como mecanismos dependientes de la regulación de la expresión del DNA, y hacia el estudio de los virus tumorales animales como modelos de estudio de la transformación celular. Paralelamente, se hizo patente la necesidad de traducir en aplicaciones sociales los extraordinarios avances que, conceptual y metodológicamente, se habían logrado con anterioridad. Y fue, sin duda, de la conjunción del optimismo de los científicos, la inquietud de los empresarios y la extraordinaria ayuda de las Agencias de Promoción de la Investigación –sobre todo en los Estados Unidos de América–, de donde surgió un objetivo global común: la *inserción en una célula de fragmentos de DNA de otra procedencia*. Con este objetivo, centenares de publicaciones fueron desarrollando las técnicas que permiten la *escisión específica* del DNA y la reunión de sus fragmentos; la *unión* de estas piezas a portadores tales como virus y plásmidos; y la *inserción del DNA exógeno* a células vivas. De la reunión de todas estas piezas y métodos iba a resultar lo que habría de conocerse como la nueva *tecnología del DNA-recombinante*, cuyos fines fueron, a la vez, y desde sus mismísimos comienzos, científicos y prácticos, dualidad que iba a caracterizar todo el ulterior desarrollo de estos procedimientos.

En la década de los setenta, la comunidad científica especializada admitía sin duda que la *reestructuración del genoma bacteriano mediante la inserción de genes extraños podría servir para la fabricación comercial de sustancias valiosas del tipo de la insulina, la hormona de crecimiento y el interferón, aunque se admitía también que estos beneficios podrían ir acompañados de algún coste social*. Y como respuesta política a la controversia surgida en los Estados Unidos, se creó en la National Academy of Sciences, presidida por Paul Berg, una comisión asesora de estos problemas. A los pocos meses, la comisión hizo pública su conclusión, en la que refería los peligros *potenciales o especulativos*, superados en gran medida por los beneficios, y apostaba por el *carácter social* de la nueva tecnología.

Todavía en la década de los setenta, se produjeron incontables avances científicos, entre otros:

- El *diseño de nuevos vectores* con mejores características en cuanto a su replicación, escisión por enzimas de restricción y capacidad de unir largos fragmentos de DNA. Uno de estos vectores ha sido el *pBR322*, muy utilizado posteriormente en la investigación y la industria.
- El desarrollo de nuevas técnicas de *aislamiento de fragmentos específicos de DNA*. Entre ellas: a) los procedimientos de síntesis desarrollados por Khorana en el caso de estructuras conocidas de DNA; b) los métodos que logran obtener una copia de DNA (cDNA) a partir de su mRNA correspondiente por medio de la *transcriptasa inversa*.
- La puesta a punto de métodos relativamente fáciles de *secuenciación de la cadena de DNA*. Los nuevos métodos de Sanger, de un lado, y de Maxam y Gilbert, de otro, dieron un giro excepcional a todos los estudios. Con los métodos de análisis y de síntesis de DNA se pudieron preparar fragmentos aptos para fines concretos, como disponer de extremos cohesivos.
- El descubrimiento en el genoma eucariótico de *regiones no codificantes o intrones*, de forma que la molécula larga de RNA sería ulteriormente procesada en la célula dando lugar a las moléculas cortas traducibles de mRNA.

Todo este conjunto de innovaciones iba encaminado hacia el objetivo primordial científico-tecnológico de lograr no solamente la replicación del DNA exógeno en el seno de las bacterias, sino asimismo la síntesis de proteínas específicas. Y, en 1977, Boyer e Itakura alcanzaron este objetivo, al lograr la primera *síntesis bacteriana de una proteína humana*: la *somatostatina*. El gen utilizado fue obtenido por síntesis, y el plásmido vector contenía una porción del gen estructural codificador de la  $\beta$ -galactosidasa, seguido por el gen de la somatostatina. Obviamente, el producto de la expresión era una proteína resultante de la fusión de la somatostatina y la  $\beta$ -galactosidasa, que hubieron de separarse posteriormente.

La *ingeniería genética* es, pues, el «conjunto de técnicas que permite alterar las características de un organismo mediante la modificación controlada de su genoma, por adición, supresión o modificación de alguno de sus genes».

Bajo estas premisas, una serie de experimentos condujo, a finales de los setenta, a la expresión en bacterias de toda una variedad de genes animales, entre los que se encontraban los de la hormona de crecimiento, la insulina y el interferón. Por otro lado, los años 1979 y 1980 constituyeron un punto de inflexión de la aceptación política de las nuevas tecnologías biológicas. La promoción de la *innovación tecnológica* se concretó en las ayudas de la National Science Foundation y en la promulgación de dos importantes incentivos legales –*The Patent and Trademark Amendment Act*, de 1980, y *The Economic Recovery Tax Act*, de 1981–, en los que se concedían a las universidades los derechos de patentes logrados con ayudas oficiales y a la investigación cooperativa entre las uni-

versidades y la industria privada una serie de beneficios fiscales.

Así las cosas, no fue de extrañar la reacción favorable de la comunidad científica y la pléthora de hallazgos que había de caracterizar, con mayor potencia si cabe, la década de los ochenta. En efecto, en la década de los ochenta, la *biotecnología* perfila sus actitudes en dirección a nuestros días. De un lado, las dificultades científico-tecnológicas van a encontrar salida en la colección de variantes que suponen tanto la *diversificación de la biotecnología vegetal* como la obtención de *reactivos biomédicos*, de los que son buen ejemplo los anticuerpos monoclonales. De otro, se van a intensificar los intereses comerciales, y la investigación de mercados calcula que, hasta el año 2000, la venta de productos obtenidos por síntesis bacteriana habrá alcanzado los 40 millardos de dólares.

#### APLICACIONES INICIALES DE LA BIOTECNOLOGÍA

La *tecnología del DNA-recombinante* ha permitido transferir a ciertas bacterias el gen propio de la *insulina* o de la *hormona de crecimiento* del hombre, y producir de forma industrial estas hormonas simultáneamente al crecimiento bacteriano. Las bacterias producen de esta manera una proteína prohibitiva para la especie, un producto ajeno por completo a su identidad. Otros ejemplos relacionados con la salud son la obtención de sustancias del tipo del *interferón α* –utilizado en ciertas formas de leucemia o de sarcoma de Kaposi–, del *activador tisular del plasminógeno* –de gran utilidad en el infarto agudo de miocardio–, del *factor VIII* –que reemplaza el factor natural carente en los pacientes hemofílicos–, o de una serie de *citoquinas*, tales como la *interleuquina 2* o el *interferón γ*, relacionadas con la estimulación del sistema inmunológico. Aparte de toda esta serie de moléculas terapéuticas, la biotecnología comenzó a ser de especial aplicación en numerosos campos de la prevención y del diagnóstico clínico.

En abril de 1979 se presentó el primer protocolo clínico de *terapia génica* en la enfermedad conocida como  $\beta$ -talasemia. Hubieron, sin embargo, de transcurrir más de diez años para que, en septiembre de 1990, tras cumplir todos los requisitos establecidos, se llevase a cabo una transferencia génica a una niña de cuatro años carente del gen que codifica la *adenosina desaminasa*, una rara y grave enfermedad de inmunodeficiencia combinada que obliga al paciente a vivir en el interior de una burbuja abiótica. A principios de 1991 se trató a otra niña de nueve años. A finales de la década se trataba en todo el mundo a unos 250 pacientes con una docena de genes diferentes, utilizando 74 protocolos autorizados, tanto en el caso de enfermedades monogénicas del tipo de la *hemofilia*, como en casos de cáncer o sida. Aunque la *terapia génica* va solucionando sus problemas, sobre todo en lo relativo a la vehiculización del gen, y cada vez son más las enfermedades monogénicas tratadas –fibrosis cística, hemofilia A,  $\beta$ -talasemia, distrofia muscular de Duchenne, ictiosis ligada al

cromosoma X–, subsiste el gran reto frente a las enfermedades multigénicas, como las cardiovasculares, el cáncer, o las debidas a alteraciones neurológicas o psiquiátricas.

En la última década comenzaron asimismo a desarrollarse las técnicas de *micropropagación* que habrían de contribuir al acortamiento de los largos y costosos métodos de producción, crecimiento y evaluación de muchas especies vegetales, la propagación selectiva de numerosas plantas ornamentales y el empleo de cultivos de células vegetales, y la mejora de la resistencia a herbicidas, virus e insectos específicos. La *biotecnología animal* empezó a aplicarse comercialmente a la diagnosis veterinaria y a la producción de vacunas y medicamentos; a la fertilización *in vitro*; a la administración de la hormona de crecimiento para incrementar la producción láctea; y a la obtención de animales transgénicos como modelos de enfermedades humanas. En tanto que la *biotecnología enzimática* se desarrollaba comercialmente en los campos de la alimentación relativos a la conversión de almidón en productos azucarados, la aromatización e intensificación de sabores y los tratamientos fermentativos de zumos y productos lácteos.

La utilización de las huellas de DNA comenzó a tener aplicaciones forenses y antropológicas, así como en la determinación prenatal de genes relacionados con enfermedades. Y, junto a los tratamientos económico-financieros de la biotecnología, empezaron a adquirir mayor relevancia los aspectos éticos y sociales de diversa naturaleza.

#### LA BIOTECNOLOGÍA MODERNA

A parte de los múltiples factores basados en la ciencia y la técnica, la *biotecnología* aparece rodeada de un entorno de otros diferentes problemas, de naturaleza económica, legal y de seguridad, así como de actitudes políticas y sociales.

De igual manera, la mencionada definición de 1982 ha visto ampliados los conceptos de *agentes biológicos* y los de *bienes y servicios*. Así, la *biotecnología* incluye en la actualidad todos los procedimientos para la transformación de materias primas renovables y aquellos otros de producción por medio de microorganismos, cultivos de células animales y vegetales, y sus distintos componentes, de numerosas sustancias útiles para la humanidad.

Los avances llevados a cabo en el ámbito de la bioquímica, la biología molecular, la genética y el metabolismo bacteriano han contribuido al desarrollo de los diferentes campos de la biotecnología, entre los que cabe destacar la *tecnología del DNA-recombinante*. Esta técnica se añade a las clásicas de reproducción convencional por hibridación y cruzamiento *intra e interespecífico*, y puede dar lugar a microorganismos, animales y vegetales transgénicos, con nuevos genes que controlan la producción de sustancias útiles o de nuevas características deseables.

La *tecnología del DNA-recombinante*, componente fundamental de la *ingeniería génica*, puede modificar el patrimonio genético de un organismo, el hombre incluido, mediante la transferencia de genes aislados o creando secuencias artificiales de información genética, con lo que se consigue *añadir nuevas propiedades o cambiar las existentes* en una simple célula o un organismo superior. Otros ámbitos de desarrollo de la moderna biotecnología están relacionados con las nuevas técnicas de las *fermentaciones* y de la *producción industrial de células y de productos de su metabolismo*; la modificación de la *estructura* y, por tanto, de la *función* de las proteínas, incluidos los anticuerpos; la obtención de *hibridomas*, productos de la fusión de dos tipos de células –una del tipo de los linfocitos B productores de anticuerpos y otra del tipo de las células de mieloma en perpetua reproducción– que originan anticuerpos frente a un único tipo de antígenos, los llamados *anticuerpos monoclonales*, de gran aplicación diagnóstica y terapéutica; y el bloqueo de la *síntesis de proteínas* en alguna de sus etapas.

En el tránsito hacia el siglo XXI, las líneas principales de actuación en biotecnología aparecen resumidas en la tabla III.

Tabla III. Líneas principales de actuación en biotecnología	
PROTEÍNAS HUMANAS	Anticuerpos monoclonales, citoquinas (interferones, factores estimulantes de colonias), enzimas (activador tisular de plasminógeno, enzimas hibridas), hormonas (insulina, hormona de crecimiento, eritropoyetina), vacunas.
INGENIERÍA DE PROTEÍNAS, METABÓLICA Y DE TEJIDOS	Proteína pancreática (GAD) responsable de la diabetes tipo I. Metabolitos, aceites. Ingeniería de tejidos, biomateriales.
FARMACOLOGÍA, ENZIMOLOGÍA INDUSTRIAL, BANCOS DE CÉLULAS	Vacunas, vacunas-DNA, terapia antisentido, triples hélices. Productos biofarmacéuticos. Biomasa. Alimentos fermentados. Cultivos de células vegetales y animales. Micropropagación <i>in vitro</i> . Células embrionarias totipotenciales.
MANIPULACIONES GÉNICAS	Plantas transgénicas. Hemoglobina humana en tabaco. Arquitectura floral. Materiales vegetales industriales. Polímeros degradables. Animales transgénicos. Peces y aves transgénicos. Terapia génica. Terapia antitumoral. Reproducción asistida. Proteínas terapéuticas en mamíferos. Clonación. Clonación reproductora. Clonación terapéutica.
BIOTECNOLOGÍA AMBIENTAL	Fitorremediación de suelos. Bioabsorción de metales. Biodiversidad.
TÉCNICAS ESPECIALES	Reactivos de diagnóstico. Diagnóstico génico con sondas-DNA. Biosensores. Cromosomas artificiales. Electroporación. Ballesta de genes. Liposomas. Fecundación <i>in vitro</i> . Tecnología «terminator». Biochips-DNA. Bioinformática.
BIOTECNOLOGÍA MILITAR	

## BIOTECNOLOGÍA VEGETAL

En el terreno de la *explotación vegetal*, se aplican las nuevas biotecnologías con fines comerciales a:

- La obtención de *materiales de diagnóstico* de plantas.
- El desarrollo de técnicas de *micropagación de árboles y plantas ornamentales* y de *cultivos de células vegetales*.
- La obtención de *plantas transgénicas*, con el fin principal de lograr un aumento de la producción, el control de herbicidas, insecticidas, etc., o simplemente de crear árboles originales, como los manzanos sin ramas y los cerezos enanos.
- Las aplicaciones no alimentarias, como la *conversión en biomasa* y la obtención de *productos vegetales y derivados* –celulosa, almidón, aceites vegetales, etc.
- La producción de *plásticos biodegradables*.

Después del periodo de la *agricultura extensiva*, caracterizado por el predominio de la química y la mecanización, se ha abierto la etapa de las nuevas tecnologías. La agricultura se enfrenta en la actualidad a tres problemas: alimentación y *desarrollo*, alimentación y *población*, y alimentación y *territorio*. Y, a pesar de que la agricultura ha experimentado avances muy profundos, el equilibrio alimentario sigue siendo muy precario; seguramente porque el notable aumento de los recursos, que serían por sí mismos capaces de atender a los grandes aumentos de la población mundial, no ha estado acompañado con la solución de los problemas geopolíticos.

Una *planta transgénica* no es sino una planta cuyo genoma ha sido modificado mediante ingeniería génica para introducir uno o varios genes nuevos –procedentes de cualquier ser vivo– o para modificar la función de un gen propio. Y, como consecuencia de la nueva información, la planta exhibe nuevas características. La producción de una planta transgénica se lleva a cabo a través de dos etapas fundamentales: transformación y regeneración. La *transformación* consiste en la inserción del nuevo gen en el genoma de la planta, en tanto que la *regeneración* trata de la obtención de la planta completa a partir de la célula transformada. La transformación se logra en la actualidad mediante la bacteria del suelo, *Agrobacterium*, capaz de transferir genes a las células vegetales; o mediante el disparo de microproyectiles recubiertos de DNA, que penetran en la célula e integran el nuevo DNA en su genoma.

Las *nuevas biotecnologías* no solamente pretenden mejorar los rendimientos agrícolas y las propiedades cualitativas de los productos, sino que atienden también a obtenciones menos costosas y en condiciones más ecológicas; por ejemplo, creando especies menos dependientes de los abonos químicos y más adaptables a las condiciones climáticas y geoquímicas de las zonas áridas. La primera aproximación experimental tuvo por objeto incorporar a las plantas un gen, procedente de bacterias o de levaduras,

capaz de suministrar resistencia a la molécula de *glifosato*, componente principal de una variedad de mezclas herbicidas que actúan inhibiendo el metabolismo de las malas hierbas. Un criterio análogo se ha utilizado para modificar las plantas con objeto de hacerlas resistentes al herbicida de amplio espectro *fosfinotricina*. De esta manera se evita la aplicación mucho más costosa de herbicidas selectivos. Asimismo, desde hace bastantes años, se ha conseguido transferir un gen procedente de *Streptomyces hygroscopicus* a una serie de plantas –patata, remolacha, tabaco, tomate, alfalfa, etc.–, cuyo producto convierte la fosfinotricina en un derivado desprovisto de toxicidad para la planta transgénica. En 1985 se logró incorporar el gen formador de la toxina bacteriana del *Bacillus thuringiensis*, activa frente a las larvas de insectos. Este gen se ha incorporado a la patata, el tabaco, el tomate y, más recientemente, al maíz. La lucha contra los virus vegetales encontró una salida al descubrirse que la transferencia al tomate o al tabaco del gen responsable de la cubierta de los virus hace a las plantas insensibles a estos agentes.

Los ejemplos de las aplicaciones biotecnológicas aumentan con objeto de procurar a las plantas nuevas propiedades de *consistencia, conservación, gusto y valor nutritivo*. Así, mediante la incorporación al tomate del gen que inhibe la formación de pectinasa –un activo participante de la maduración del fruto al degradar su cubierta externa aun en frío– se ha logrado mantener una *textura constante* del producto. Los efectos de las heladas en los vegetales superiores se han atenuado mediante otro tipo singular de procedimiento biotecnológico, que consiste en tratar las plantas con cultivos bacterianos de *Pseudomonas syringae* o de *Erwinia herbicola* a las que se ha privado del

gen responsable de la elaboración de una proteína que actúa como núcleo de cristalización del hielo. Al inocular las plantas con cantidades elevadas de estas bacterias modificadas, se produce un antagonismo biológico que reduce el efecto nocivo de las bacterias originales cuyos hábitats naturales son las plantas. También se ha conseguido modificar las características nutritivas de las proteínas de reserva de determinadas plantas, mediante la incorporación de los genes responsables de la síntesis de algunos aminoácidos esenciales, como la lisina o la metionina. Del mismo modo, un gen de resistencia a la bacteriosis del arroz, el *Xa21*, suministra una fuerte resistencia frente a *Xanthomas orizae*, una de las más nefastas enfermedades de este cereal en África y Asia, que ha llegado a destruir hasta la mitad de las cosechas.

Las plantas ornamentales se han modificado para lograr variedades coloreadas, imposibles de obtener por los procedimientos clásicos de cruzamiento o hibridación.

El notable progreso en el conocimiento de las bases genéticas de la fermentación láctica y la liberación de proteasas, y su atribución a plásmidos perfectamente identificados y clasificados, está contribuyendo a facilitar la estandarización de las bacterias lácticas y, por consiguiente, la homogeneidad de muchas producciones españolas de quesos y otros productos.

En la actualidad, se está llevando a cabo un ambicioso programa biotecnológico consistente en el diseño de plantas capaces de sintetizar *polihidroxibutirato-covalerato* (PHB/V). Este copolímero vegetal posee propiedades que lo hacen utilizable en muchas de las aplicaciones de los plásticos, en la industria del embalaje principalmente, con la ventaja de su *biodegradabilidad ambiental*. La figura 1

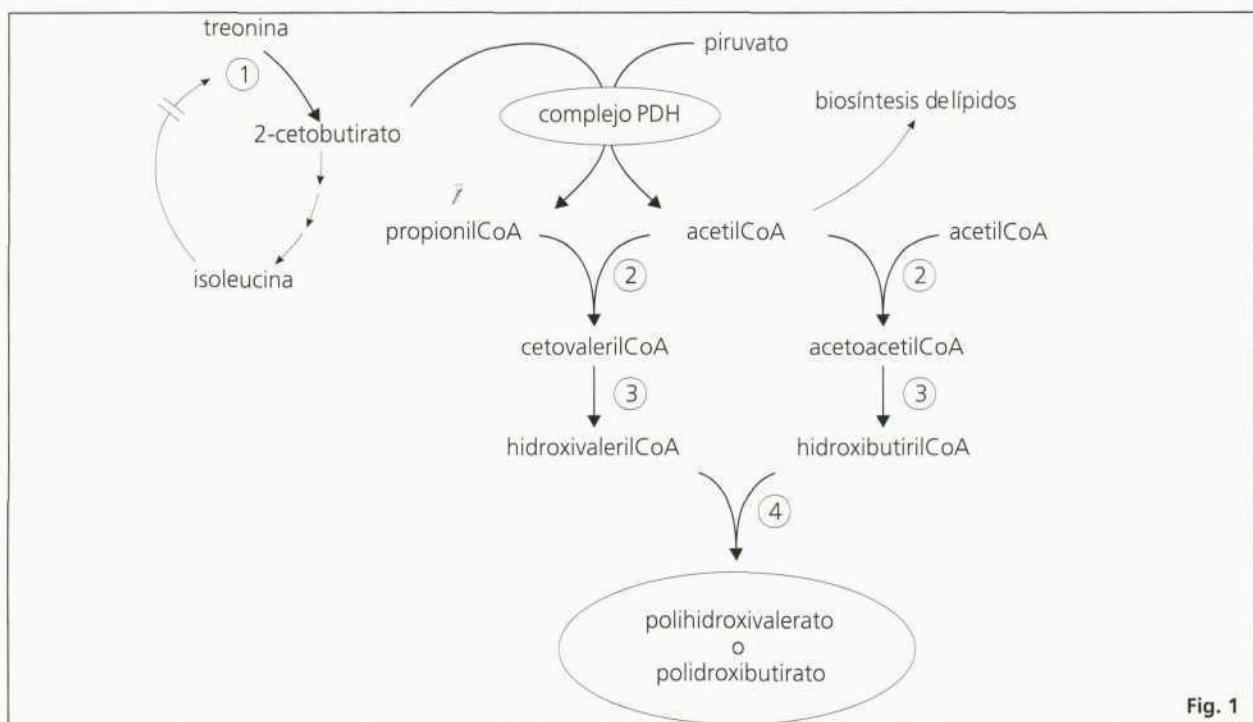


Fig. 1

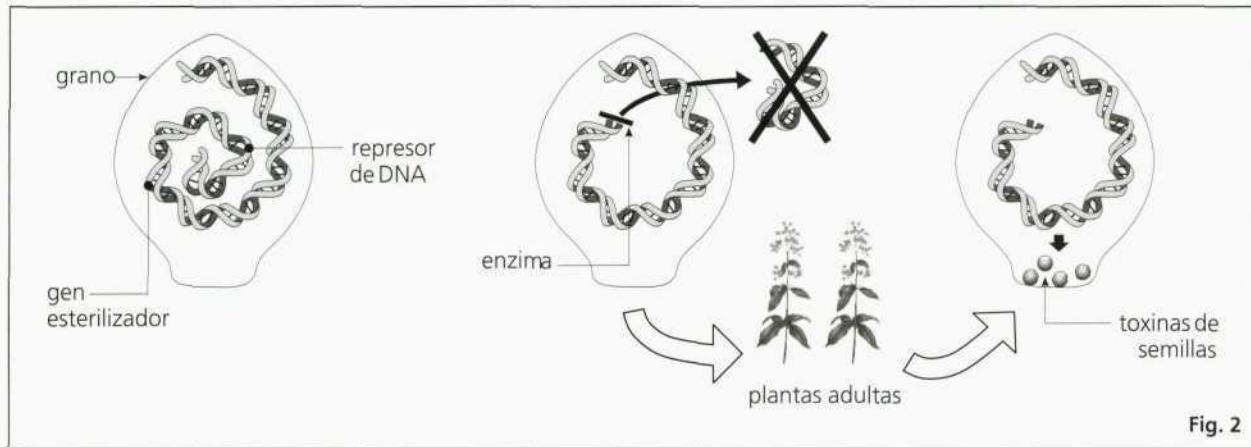


Fig. 2

muestra, en un bonito ejemplo de ingeniería metabólica, cómo las rutas del metabolismo vegetal van dirigidas hacia la obtención de estos polímeros. Ello abre un inmenso campo de posibilidades de síntesis vegetal de polímeros de gran utilidad. De esta manera, los cereales, mediante técnicas de transgénesis, son capaces de mejorar algunos de los componentes de sus granos, y se han logrado, por ejemplo, *harinas funcionales*, *almidones modificados* de mayor duración o de superior estabilidad a las condiciones de congelación/descongelación, *cremas cosméticas* ricas en ceramidas, *pentosanas* con propiedades gelificantes, *geles alimentarios*, etc. Una sociedad holandesa trabaja en la *creación* de una patata capaz de producir *albúmina humana*, con un costo cinco veces inferior al de la procedente del plasma sanguíneo. Y, paralelamente, un grupo de investigadores americanos proyecta la producción de alfalfa y bananas transgénicas, aptas para la *vacunación contra el cólera*. En otros casos, el arroz toma un bonito color dorado por la transferencia de genes que suministran dosis adecuadas de  $\beta$ -caroteno y de hierro, con lo que, al lado de sus mejoras nutritivas, la biotecnología suministra las características organolépticas de una sabrosa *paella azafranada*. Asimismo, el contenido del precursor de la vitamina A,  $\beta$ -caroteno, se ha elevado en las plantas transgénicas de tomate mediante la expresión del gen bacteriano *crtI*, capaz de codificar la enzima *fitoeno desaturasa*, que cataliza la conversión de fitoeno en licopeno.

Los progresos llevados a cabo en el conocimiento de los procesos de biosíntesis, y de los correspondientes sistemas enzimáticos, de los componentes industriales de la madera—celulosa ( $\beta$ -1,4-glucano), lignina (polímero fenólico) y hemicelulosas (polisacáridos heterogéneos), en la proporción 2:1:1—han permitido recientemente reprimir la actividad del gen *Pt4CL1*, codificador de la enzima *4-cumarato:coenzima A ligasa*, mediante una inhibición «antisentido». De esta manera se ha reducido hasta un 45% de la producción de lignina en el árbol transgénico *Populus tremuloides*, lo que se compensa con un aumento del 15% de la producción de celulosa. Esta flexibilidad metabólica, con la compensación de los niveles relativos lignina/celulosa, abre nuevas perspectivas en la biotecnología de la madera.

En 1986, en el ensayo de Jacques Grall y Bertrand Roger Lévy titulado *La Guerre des semences*, se aseguraba: «Le véritable pouvoir vert est là: dans la faculté de créer, de distribuer, de vendre des semences». Al cabo de diez años, las compañías biotecnológicas se aprestan a proteger los derechos de propiedad intelectual de una colección de plantas esenciales para la alimentación mundial, a través de una herramienta biológica conocida como «terminator», que, al impedir la descendencia de la planta, obliga al agricultor a la adquisición periódica de las semillas. En la figura 2 se muestran los mecanismos mediante los que las semillas compradas por el agricultor se desarrollan normalmente hasta que, una vez adultas, entra en acción el gen de esterilización y bloquea la función de reproducción. Esta tecnología pudiera tener, de otro lado, consecuencias beneficiosas, ya que la esterilidad de las cosechas modificadas genéticamente impide su polinización cruzada con las variedades naturales.

En 1997, se utilizaron plantas transgénicas, en particular de tabaco, como fuente de hemoglobina humana, al conseguirse la coexpresión en ellas de las  $\alpha$  y  $\beta$ -globinas de la hemoglobina HbA, mediante el empleo de un plásmido especializado (pBIOC59). Las plantas transgénicas están siendo en la actualidad objeto de intensas investigaciones en la producción de *proteínas terapéuticas*, debido al reducido riesgo de contaminaciones víricas, a la posibilidad de llevar a cabo producciones a gran escala y bajo costo, y a las bajas exigencias de mantenimiento.

## BIORREMEDIACIÓN

La *biorremediación* consiste en el empleo de organismos vivos, fundamentalmente microorganismos, para impedir o corregir la contaminación ambiental. En un documento de 1994, titulado *Biotechnology for a Clean Environment*, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos calculaba que la inversión en biotecnologías ambientales alcanzaría en 2000 la cifra de 75 millardos de dólares.

Las tecnologías tradicionales para poner remedio a los ambientes contaminados, basadas en aproximaciones mecánicas y físicoquímicas y, en todo caso, en procedimientos no biológicos, resultan excesivamente costosas. El empleo de microorganismos capaces de convertir los compuestos tóxicos en otros inofensivos ha sido la alternativa más económica para remediar contaminaciones como las originadas por hidrocarburos y disolventes clorados. La biorremediación *in situ* de las contaminaciones metálicas presenta mayores problemas, dado que, en cualquier caso, y con independencia del mecanismo de actuación del microorganismo, el metal no se destruye.

Hasta 1960, se tenía la creencia de que los microorganismos eran capaces de degradar todo tipo de sustancias que se incorporaran al ambiente natural. La lección del DDT, con su resistencia al ataque microbiano y la acumulación en los tejidos por su solubilidad en los lípidos, cambió radicalmente este punto de vista. No obstante, se ha continuado utilizando la gran capacidad natural de los microorganismos para degradar los compuestos orgánicos, así como sus posibilidades de adecuación a condiciones extremas de temperatura o de concentración de disolventes orgánicos; así, por ejemplo, un grupo japonés ha aislado una especie de *Pseudomonas* capaz de crecer en medios con más del 50% de tolueno. Por otro lado, la introducción de los genes conducentes a enzimas catabólicas específicas es la base del gran potencial de expansión de la bioconversión en disolventes no acuosos.

Recientemente se ha descrito un método de biorremediación de la contaminación metálica mediante el empleo de microorganismos específicamente modificados. Y, de este modo, en la superficie de la bacteria Gram negativa *Ralstonia eutropha* se ha expresado el gen de la *metalotioneina*, capaz de secuestrar cadmio de los suelos contaminados.

La idea de utilizar plantas como medio directo de extracción de contaminantes de los suelos data de la década de los ochenta. Este procedimiento reemplazaría a los de inmovilización química de metales y de lixiviación de metales con tratamientos ácidos. Las plantas poseen una importante cualidad para extraer y concentrar elementos y compuestos diversos a partir del aire, del agua y de los suelos, a manera de estaciones de bombeo gobernadas por la energía solar. Los metales esenciales para las plantas incluyen Ca, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Mo, Ni, Zn, Co y Na. Las plantas son asimismo capaces de transformar las moléculas orgánicas e inorgánicas que extraen de su entorno. Debido a todo ello, se ha introducido recientemente el término *fitorremediación* para significar el empleo de plantas para la separación de contaminantes del ambiente y hacerlos inofensivos. La ingeniería génica de plantas tiene planteadas en la actualidad importantes transformaciones metabólicas para conseguir modificar su comportamiento frente a diversos metales. Así, por ejemplo, la expresión del gen bacteriano *merA* en plantas daría lugar a una enzima *disulfuro oxido-reductasa*, soluble, que contiene FAD y es dependiente de NADPH, la cual es capaz de catalizar la

reducción del ión mercúrico,  $Hg^{2+}$ , a mercurio elemental, eliminable a la atmósfera por la planta.

Por otro lado, ciertos ecotipos de la planta *Thlaspi caerulescens* son capaces de acumular en sus raíces hasta 30.000 ppm de Zn y 1.000 ppm de Cd, sin mostrar síntoma alguno de toxicidad. El mecanismo de transporte y de hipercumulación ha resultado ser debido a la sobreexpresión del gen *ZNT1*, lo que abre nuevas vías de estudio a la ingeniería génica de plantas y a los avances de la fitorremediación.

Otro avance tecnológico para la eliminación de contaminantes, sobre todo de los efluentes industriales, consiste en la utilización de *bioadsorbentes* capaces de secuestrar los metales pesados tóxicos. Los bioadsorbentes se preparan a partir de biomasa muerta procedente de residuos abundantes de algas, hongos, líquenes, etc., mediante tratamiento con ácidos o álcalis, y posteriores tratamientos alternativos de desecación y granulación, de inmovilización sobre matrices poliméricas sintéticas o soportadas por materiales inorgánicos del tipo de la sílice. Con estas partículas de bioadsorbentes se preparan columnas que operan en ciclos continuos de purificación, regeneración y lavado, de acuerdo con los procedimientos habituales de la ingeniería química. En comparación con los métodos convencionales de separación de metales tóxicos de los efluentes industriales –tales como precipitación con cal, cambio de ión y precipitación con sulfuros–, los procesos de *bioadsorción* tienen la ventaja de su bajo coste de operación, los pequeños volúmenes utilizados y su elevada eficacia a bajas concentraciones. En la década de los noventa se han comercializado diversos tipos de bioadsorbentes, tales como AlgaSORB<sup>TM</sup> y AMT-Bioclaim<sup>TM</sup>.

## CLONACIÓN Y CULTIVO DE CÉLULAS EMBRIONARIAS

«Siete días que agitaron el mundo» fue el titular de un artículo aparecido el 22 de marzo de 1997 en *New Scientist*. En efecto, el 27 de febrero anterior la revista *Nature* había publicado la clonación de la famosa ovejita *Dolly*, y muy pocos días antes, con motivo de su anuncio, las acciones de la compañía implicada en el trabajo, PPL Therapeutics (Roslin, Reino Unido), pasaron de 5.36 a 7.22 dólares, y cientos de miles de acciones cambiaron de propietario en los días siguientes. En marzo de 1996 (*Nature*, n.º 380, págs. 64-66), los investigadores del mismo instituto habían demostrado la regeneración de ovejas a partir de células embrionarias blastocíticas que, tras 6-10 pases en cultivo, habían transferido sus núcleos a oocitos anucleados. Efectivamente, *Dolly* había nacido el 5 de julio de 1996 a partir de células de una hembra, sin intervención alguna del macho, con arreglo a la técnica de *transferencia de núcleos* que aparece en la figura 3. Los *oocitos* recogidos en metafase II de la meiosis, tras una superovulación provocada, y su posterior enucleación, fueron microinyectados con *células de glándula mamaria* en reposo ( $2n$  cromosomas) obtenidas a partir de la biopsia

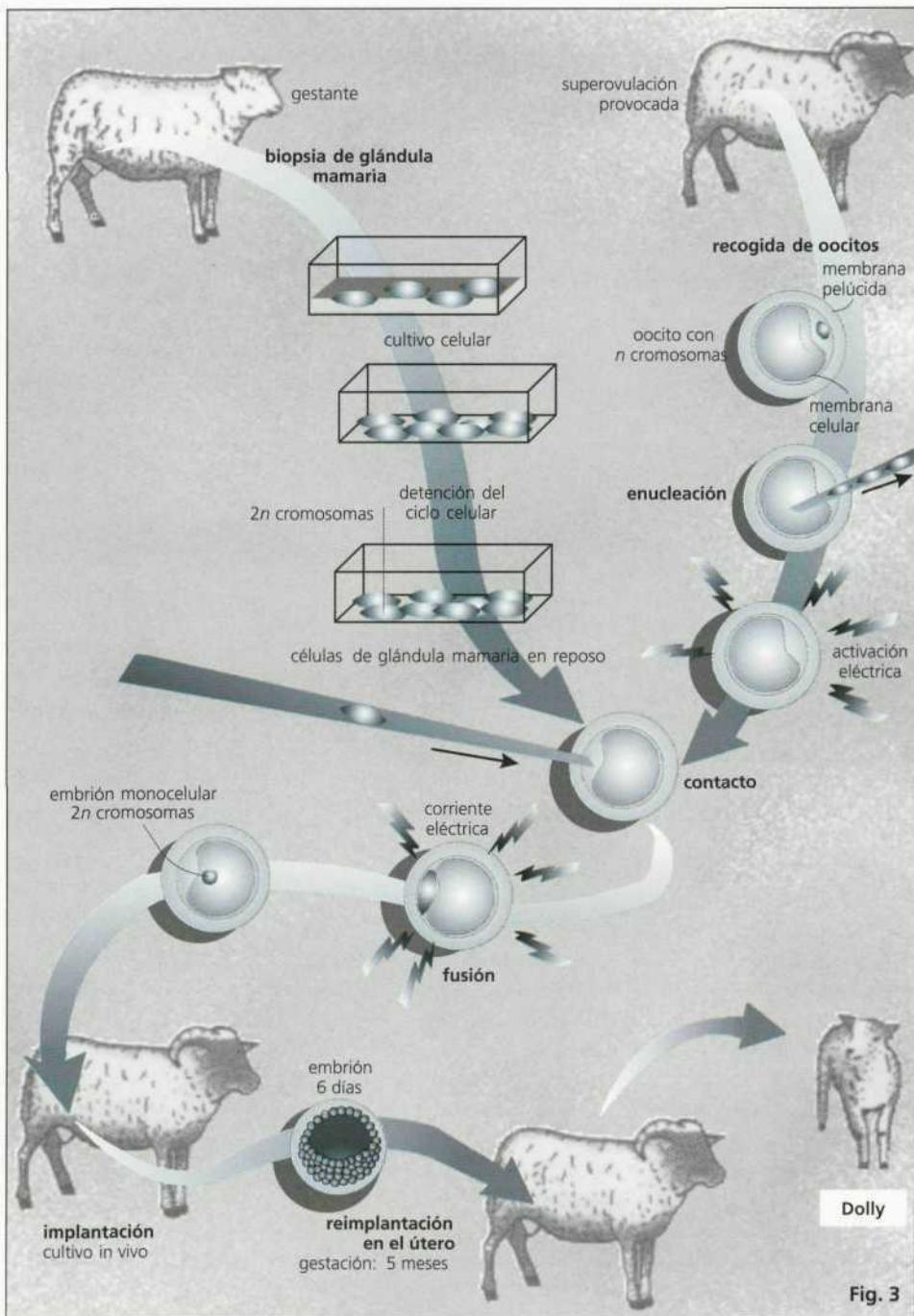


Fig. 3

de una hembra gestante; y ambas células fueron fusionadas con la ayuda de una corriente eléctrica. El inicial estado embrionario de una célula ( $2n$ ) se implantó en el oviducto ligado de una hembra hasta lograr un embrión de 6 días, el cual se reimplantó en el útero de una nueva hembra. De esta gestación nació, al cabo de 5 meses, la oveja Dolly. Sin embargo, para que naciera Dolly fue necesario emplear 400 óvulos de oveja, de los cuales solamente 277 fueron fecundados con éxito, y sólo uno nació perfecto. Los demás no se desarrollaron correctamente o nacieron con defectos físicos. Y así, solventadas progresivamente

las dificultades técnicas, con el consiguiente abaratamiento económico y de costes de óvulos, se plantean en la actualidad diferentes modalidades de clonación, incluyendo la forma terapéutica humana, utilizando células somáticas como donadoras en las técnicas de transferencia de núcleos.

Tan importante, pues, como la clonación de *Dolly* han sido las posibilidades que ha abierto en cuanto al futuro de la clonación, en combinación con otros métodos de la biología celular, sobre todo en lo referente a la *terapia de sustitución de tejidos*, con la consecuente eliminación del

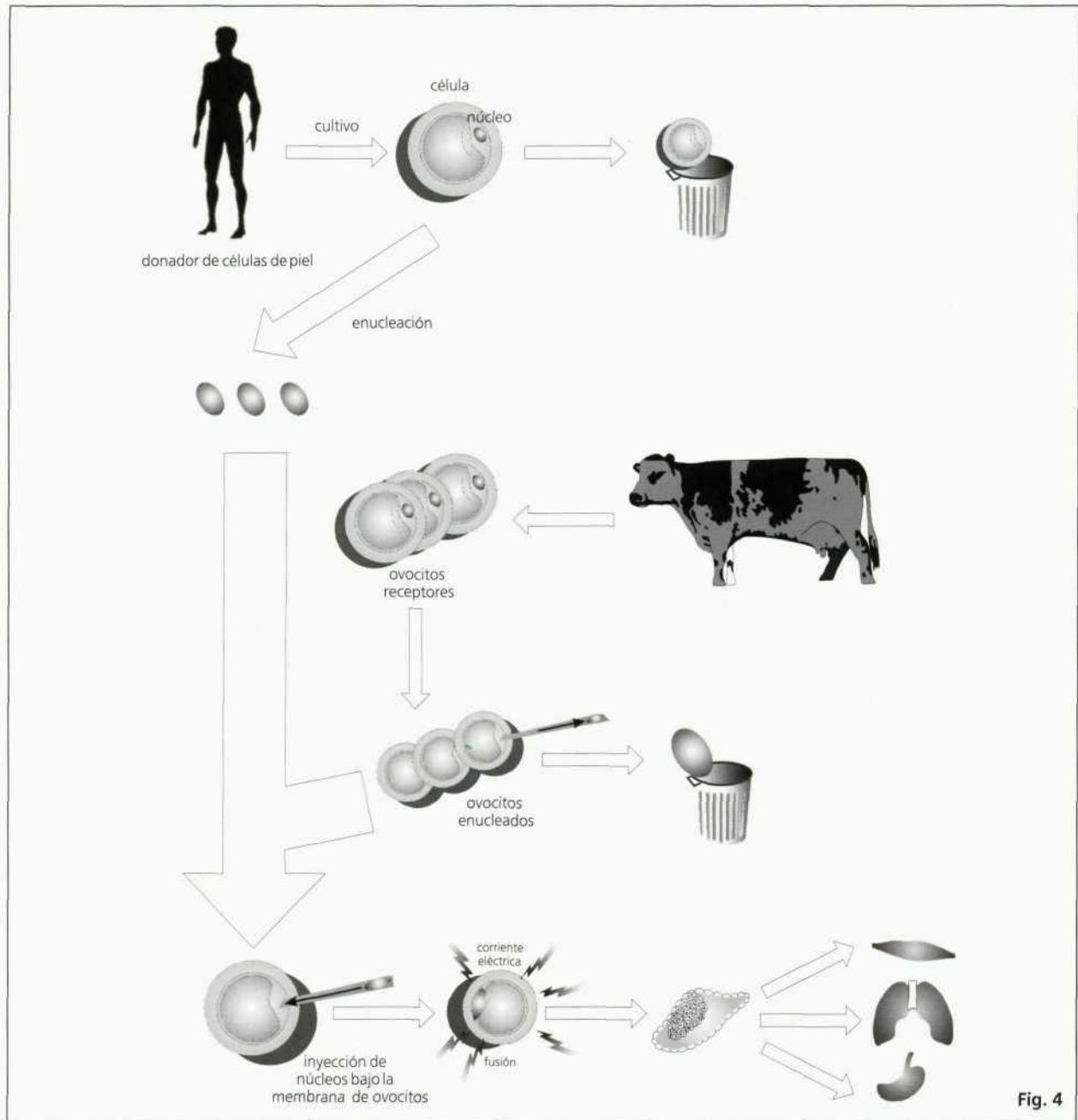


Fig. 4

rechazo inmunológico. La *transferencia de núcleos* se llevaría a cabo a partir del de una célula de piel –nada se opone a que fuera humana, por ejemplo– hacia un óvulo privado previamente de su material genético. Tras su fusión, propiciada por descargas eléctricas, la célula humana resultante se dividiría hasta lograr un embrión en fase muy precoz, del que pueden aislarse las células pluripotentes, capaces de diferenciarse ulteriormente y originar los distintos tipos de células del organismo (figura 4), tales como neuronas, hepatocitos, cardiomiositos, islotes pancreáticos o células hepatopoyéticas. Y entre estos tipos se incluirían los adecuados para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como Alzheimer o Parkinson, u otras, como

diabetes tipo I, infartos, distrofias musculares, etc., en que esta terapia celular puede suponer el adecuado suministro de los materiales biológicos deficitarios.

Recordemos a este propósito que en el proceso biológico de la reproducción humana se pueden distinguir varias etapas, a las que, lógicamente, corresponden situaciones jurídicas y éticas diferentes. En una *primera etapa*, la fecundación de dos gametos, óvulo y espermatozoide, origina una célula única: el cigoto. En la *segunda etapa*, el cigoto da lugar sucesivamente al embrión (2, 4, 6 y 8 células), la mórula (16, 32 y 64 células) y el blastocisto, que se forma entre los días 7 y 14 después de la fecundación. El blastocisto consta de una capa externa de células –el

trofoblasto— con una cavidad interior hueca y un grupo de células adheridas a su cara interna que constituye el embrioblasto o masa celular interna. Este conjunto celular interno está formado por las *células troncales* o *células madre* (*stem cells*), caracterizadas por ser *pluripotentes*, es decir, capaces de dar lugar a todos los tipos de células del organismo adulto. En la *tercera etapa* tiene lugar la anidación y el desarrollo del feto, culminado con el nacimiento de un nuevo organismo.

El anuncio de que las *células troncales* o *células madre* pluripotentes pueden cultivarse a partir de fetos humanos abortados, o de los embriones sobrantes procedentes de la fecundación *in vitro*, ha sido saludado con el mismo grado de entusiasmo que de oprobio. Las extraordinarias posibilidades del uso médico de la *terapia de sustitución tisular* no han acallado el debate ético planteado. La controversia se ve atemperada, sin embargo, con los resultados iniciales, ya que las *células madre* derivadas de tejidos adultos poseen un mayor potencial de diferenciación que el inicialmente previsto.

En efecto, además de las *células embrionarias* procedentes de tejidos embrionarios o fetales, capaces de originar todos los tipos de células, inclusive las células germinales, existen otros tipos de *células madre* que, sin ser pluripotentes como las embrionarias, ofrecen la posibilidad de dar lugar a un restringido número de células. El término *célula madre* hace referencia a aquella dotada de capacidad prolongada o ilimitada para producir al menos un tipo de descendencia altamente diferenciada. Y, por lo general, entre la *célula madre* y su progenie diferenciada terminal existe una población intermedia de progenitores con capacidad proliferativa limitada y un potencial restringido de diferenciación. Entre ellas, se encuentran, por ejemplo, las *células hepatopoyéticas* de la médula ósea adulta, que dan lugar a las células sanguíneas; las *neuronas fetales*, que generan las neuronas y las células gliales; y el *mesénquima* de la médula ósea adulta, que origina células musculares, óseas, de cartílago y tendón. La tabla IV da cuenta de algunos ejemplos de las aplicaciones potenciales de la *terapia de sustitución tisular*.

No deja de ser importante señalar a este respecto que la Administración de los Estados Unidos decidió, en 1997, otorgar subvenciones para la investigación con este tipo de células de embriones humanos *sin fines reproductores* y con el único objetivo de contribuir al progreso de la *terapia celular* humana.

A su vez, la conjunción de los métodos de *transferencia de núcleos* y los de *transgénesis* ensancha extraordinaria-

Tabla IV. Aplicaciones de los transplantes celulares

alteración	células transplantadas
Artritis reumatoide	Condrocitos
Aterosclerosis	Células endoteliales
Degeneración macular	Células de retina
Diabetes	Islotes pancreáticos
Distrofia muscular	Células musculares
Dolor crónico	Células cromafines
Enfermedad cardíaca	Cardiomiocitos
Enfermedad de Alzheimer	Neuronas
Enfermedad de Huntington	Neuronas
Enfermedad de Parkinson	Neuronas dopamínergicas
Enfermedad hepática	Hepatocitos
Enfermedad renal	Células renales
Epilepsia	Neuronas
Esclerosis múltiple	Células gliales
Hipercolesterolemia	Hepatocitos
Hipocalcemia	Células paratiroideas
Lesiones medulares	Neuronas
Osteoartritis	Condrocitos

mente las posibilidades de producción de materiales terapéuticos humanos.

A estas alturas, sin embargo, permanece abierto el dilema ético acerca de la investigación con *células madre embrionarias humanas*, concerniente de modo principal a la consideración moral del embrión.

## BIBLIOGRAFÍA

- BAINS, W., *Biotechnology. From A to Z*, Oxford University Press, 1998.
- «Especial biotecnología», en *Estudios para el Fomento de la Investigación*, n.º 9, 1997.
- GARCÍA OLMEDO, F., *La tercera revolución verde*, Temas de Debate, 1998.
- «Gene Therapy», en *Trends in Biotechnology*, n.º 11, 1993, págs. 156-215.
- «Los retos de la biotecnología», en *Informe general de la Fundación CEFI*, 1996.
- MARTÍN MUNICIO, Á., «Tradición intelectual de la biotecnología», en *ABC*, enero de 1988.
- MUÑOZ, E., *Nueva biotecnología y sector agropecuario. El reto de las racionalidades contrapuestas*, IESA, 1997.
- —, *La biotecnología ante su espejo. Sociedad, industria, desarrollo y medio ambiente*, IESA, 1998.