

BIOTECNOLOGÍA: UNA CIENCIA MODERNA PARA UNA INSTITUCIÓN CENTENARIA

MANUEL PINEDA PRIEGO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

Resumen

Biotechnología es “*toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos para usos específicos*” (Convenio sobre Diversidad Biológica de la Naciones Unidas, 1992). La Biotechnología moderna está basada en la estructura de la molécula de ADN (Watson y Crick, 1953) y el descubrimiento de las enzimas de restricción y de las técnicas de transformación celular. El primer ejemplo exitoso de la aplicación de estos conocimientos ocurrió en 1978, cuando se consiguió producir insulina humana en una bacteria transgénica. En esta conferencia, se presenta una puesta al día del conocimiento biotecnológico, desde el primer animal transgénico (un ratón, 1982) y la clonación de Dolly (una oveja, 1997) hasta la Biotechnología Vegetal, considerada una esperanza de futuro, y los últimos avances como la síntesis de vida en el laboratorio y las células madre inducidas. El alcance de estos avances es impredecible, pero demuestran que se trata de una poderosa tecnología y que un diálogo profundo es necesario.

Palabras clave: ADN, Biotechnología, células madre, clonación, transferencia nuclear, transgénicos, vida sintética

Abstract

Biotechnology is “*any technological application that uses biological systems, living organisms, or derivatives thereof, to make or modify products or processes for specific use*” (United Nations Convention on Biological Diversity, 1992). Modern Biotechnology is based on the duplex helix structure of the DNA molecule, the discovery of restriction enzymes and the cell transformation techniques. The first example of a successful application of this knowledge occurred in 1978, when human insulin was produced by a transgenic bacterium. In this lecture, an update of biotechnological knowledge is presented, from the first transgenic animal (a mouse, 1982) and the cloning of Dolly (a sheep, 1997) to the Plant Biotechnology, considered a hope for the future, and the last advances such as synthesis of life in the lab and the induced pluripotent stem cells. The implications of these advances are unpredictable, but they demonstrate that is a powerful technology and that a deep dialogue is necessary.

Key words: DNA, Biotechnology, cloning, nuclear transfer, stem cells, synthetic life, transgenics

Concepto de Biotecnología

Definir una ciencia entraña múltiples dificultades: una definición amplia puede indicar poco sobre su área de estudio y objeto formal; una concreta puede significar acotar el concepto. Estas dificultades son particularmente importantes en el caso de la Biotecnología por la amplitud y diversidad de sus contenidos, por el extraordinario dinamismo de los mismos y por el enfoque multidisciplinar tan variado al aplicar conocimientos de varias disciplinas y ciencias (biología molecular y bioquímica, la biología celular, la química, la microbiología, las técnicas de procesos, la medicina, veterinaria, entre otras). Cualquier definición debe considerar las dos visiones: la clásica, representada por el fermentador, y la moderna, por el ADN; además, se deben tener presentes numerosos temas de índole social y técnico, el medio ambiente y la percepción social, y conjugarlo con los anticuerpos monoclonales, los cultivos celulares, la terapia génica, el diagnóstico molecular y la clonación animal, incluida la humana, y la biología sintética. El tema es complejo, y las líneas que siguen tratan de arrojar luz y desenmarañar esta complicada madeja.

Desde mi punto de vista, la definición consensuada por el Convenio sobre Diversidad Biológica (Río de Janeiro, 1992), que establece que es *“toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos para usos específicos”*, es muy apropiada por ser una definición muy biológica, suficientemente amplia, y muy acorde con nuestro concepto profesional.

Queda claro que se trata de una ciencia moderna con unos fines muy nobles que se materializan en conseguir bienes y servicios para los humanos. Sin embargo, no es infrecuente que la Biotecnología aparezca asociada a monstruitos: si hacemos una búsqueda en internet nos encontraremos con aceitunas producidas en racimo por plantas de vid y con el pimiento ya incorporado, la clonación de un pero con cara humana (la del amigo más fiel que en clave de humor proclama una asociación feminista), o con la especie humana convertida en ovípara y susceptible de ser servida, acompañada de patatas, de apetitoso almuerzo.

Fundamentos de la Biotecnología moderna

Los tres pilares que han elevado la Biotecnología a la categoría de ciencia son la dilucidación de la estructura del ADN en 1953, el descubrimiento de las enzimas de restricción en 1970 y las técnicas de transformación celular.

En 1953, el biólogo americano James D. Watson y el biofísico británico Francis Crik propusieron un modelo teórico, que se revelaría correcto con los años, sobre cómo se almacena y transmite la información genética. La solución fue tan sencilla como lógica y reveló una extraordinaria simplicidad: el ADN está constituido por dos fibras o cadenas entrelazadas constituyendo una hélice dextrógira de tipo *plectonémico* (lo que significa que para separar una de otra es preciso desenrollar previamente la hélice); es decir, es como una escalera de caracol en la que los pasamanos (el exterior de la hélice) son un armazón de fosfato-desoxirribosa y el centro (el peldaño en ese

símil) está ocupado por las bases nitrogenadas, de tal forma que se aparean una grande (púrica) con una pequeña (pirimidínica), y siempre A con T y C con G, unidas por dos o tres puentes de hidrógeno, respectivamente. Este principio de complementariedad es fundamental para la síntesis de nuevas cadenas de ADN ya que la composición de una cadena determina la de la otra. Las cadenas son antiparalelas y su secuencia se escribe en sentido 5' → 3'.

El ADN forma genes, cuyo conjunto se conoce como genoma, es decir, la suma de la información genética que, en principio, aumenta de tamaño a medida que lo hace la complejidad del organismo: el de un virus es de unas 3.000 (pares de bases, una página de 3.000 caracteres o letras), el de una bacteria es mil veces mayor (3.000.000 bp, un libro de mil páginas), el humano de unas tres mil millones bp (una biblioteca de mil libros) y los de plantas pueden ser dos o tres veces superiores al humano. Esta información es la responsable de que seamos altos o bajos, rubios o morenos, gordos o flacos, vagos o trabajadores, agresivos o pacíficos,... todo ello moldeado por el ambiente imperante, la sociedad, las costumbres y normas, etc. No es admisible que llegue nuestro hijo diciendo que no estudia porque está en sus genes. Pero lo más sorprendente de todo es la extraordinaria similitud, nos guste o no, entre el genoma de los humanos (diferencias <0,2% entre individuos) y el parecido con el chimpancé, el cerdo, el ratón o la mosca... La semana pasada se publicó la secuencia del genoma del orangután, que mantiene un 97% de identidad con el humano, pero no se preocupen, como dice la prensa, lo realmente importante es el 3% restante.

Por su parte, las enzimas de restricción o endonucleasas de restricción son como bisturíes o tijeras moleculares que cortan la molécula de ADN de manera específica reconociendo secuencias palindrómicas, que se leen lo mismo en una cadena y en la otra. Los cortes se pueden producir al mismo nivel en ambas cadenas, formándose extremos romos, o a diferente nivel, produciéndose extremos protuberantes o cohesivos por su tendencia a aparearse de nuevo. En definitiva, se trata de herramientas moleculares que permiten editar el mensaje: introducir nuevas palabras, corregir las ya existentes o cambiar el sentido de la frase. Es como si quisiéramos trasladar un fragmento de una película a otra o el típico corte y pega de los procesadores de texto actuales. Se produce así una nueva estructura que se denomina ADN recombinado (o recombinante).

El primer uso práctico del trabajo con enzimas de restricción fue la manipulación de la bacteria *E. coli* para producir insulina humana para los diabéticos, lo que constituye un hito con mayúscula en la historia de la biotecnología moderna: la obtención de insulina humana mediante transformación de bacterias (produciendo bacterias transgénicas). La insulina es una hormona que regula el metabolismo de la glucosa y que es una proteína pequeña, sólo 51 aminoácidos en dos cadenas (21 + 30), que se sintetiza en el páncreas; las insulinas de vaca, cerdo y humana son extraordinariamente parecidas, hasta el punto de que la de cerdo y la humana difieren sólo en el aminoácido que ocupa la posición C-terminal (Ala en cerdo, Thr en humanos), lo que explica que se hayan usado en el tratamiento de la diabetes. Sin embargo, y aparte de las connotaciones ideoreligiosas que pudiera tener en ciertas creencias (musulmanes, hindúes, budistas,...), la realidad es que 1) aislar la proteína de páncreas es caro y difícil, 2) no se sacrifican ni vacas ni cerdos suficientes para atender las necesidades, especialmente en países subdesarrollados, y 3) la administración de insulina animal puede, a pesar de su similitud, generar anticuerpos en humanos y tener consecuencias indeseadas. Todos estos problemas se resolvieron clonando el gen de la insulina huma y produciendo la

hormona en bacterias, que al llevar ese gen son transgénicas; conviene resaltar que este hecho ha estado al margen de la polémica que rodea a los organismos transgénicos. Lo cierto es que los diabéticos disponen de insulina humana desde entonces y a menor precio que lo que costaría la de cerdo o vaca.

Transgénesis y clonación

En términos divulgativos se habla de biotecnología roja o médica (diagnóstico molecular, terapia génica, células madre, etc.), de la blanca o industrial (nuevos productos químicos, enzimas,...), la verde o vegetal o agroalimentaria (aplicada en agricultura y ganadería) y la azul o marina (aplicaciones en ambientes acuáticos, productos de cosmética, alimentación,...). Una descripción minuciosa de las aplicaciones de cada tipo supera los límites de esta lección, por lo que me referiré sólo a algunos aspectos novedosos y de mayor impacto social, a saber, de los organismos transgénicos y clónicos y de la creación de vida sintética o artificial.

Organismos transgénicos son los que portan un gen foráneo o extraño (transgén) en su genoma. Cuando se habla de *clonar*, debe tenerse presente que se trata de formar copias idénticas de una molécula (molecular), célula (celular), animal (animal), planta (vegetal) o persona (humana) a partir de una sola de ellas y obtenidas de manera asexual o mediante la partición de un embrión en sus estados iniciales.

Los *animales transgénicos* se pueden generar mediante transformación de las células madre embrionarias (método 1 en Fig. 1), que consiste en la inserción del transgén en las células embrionarias del blastocito vía microinyección; selección de las células transformadas (lo que constituye una ventaja de esta técnica) e inoculación en la masa celular interna del cigoto en estado de blastocito. Alternativamente, el otro método (método 2) es el más común y consiste en la microinyección del gen en el pronúcleo masculino de un óvulo (ya cigoto) recién fertilizado. Esta técnica inserta muchas copias al azar. A continuación, el blastocito o el óvulo fertilizado se implanta en el útero de una madre de alquiler (una madre adoptiva) y, tras la gestación, se realiza un test para detectar el gen de interés en la descendencia mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o mediante Southern blot.

Desde que en 1982 los Drs. Palmiter y Brinster ofrecieran en la revista Nature la imagen del primer animal transgénico, lo que conmocionó al mundo científico, los estudios sobre este tema han sido muy numerosos. El primer animal transgénico, creado hace aproximadamente 30 años, era un ratón gigante que llevaba su genoma modificado con el gen de la hormona del crecimiento de rata hGH. En la actualidad existen más de 2.000 cepas de ratones transgénicos para investigación científica y la transgénesis se ha conseguido en pollos, vacas, conejos, cerdos, ovejas, cabras y peces, aunque no se producen para el consumo humano. Desde 2009, la FDA (la agencia de seguridad alimentaria de Norteamérica) está estudiando la aprobación de un supersalmón en los USA: los expertos han mostrado su preocupación por el pez de crecimiento acelerado y alegan que no hay datos suficientes para resolver dudas claves sobre los riesgos potenciales que presenta su consumo; en la FDA tampoco hay consenso. No obstante, sí que se están usando animales transgénicos para estudiar enfermedades, ensayar vacunas y productos químicos, incrementar el número de animales en granjas, conseguir órganos para trasplantes, entre otros. La lista es tan extensa que hay que restringir el análisis sólo a unos ejemplos ilustrativos.

La oveja Tracy (1990-1997) fue la primera creación de Roslin Institute de Edimburgo. Tracy fue la primera oveja transformada genéticamente y se hizo con el gen humano de la alfa-1-antitripsina (AAT) que evita la fibrosis quística y los enfisemas pulmonares. Actualmente hay dos rebaños de ovejas como Tracy, uno en Gran Bretaña y otro en Nueva Zelanda que producen AAT en su leche.

Rosie, la primera vaca transgénica, fue presentada en 1997. La leche de Rosie contiene el gen humano alfa-lactalbumina, por lo que es más equilibrada para los lactantes (producía 2,4 g/litro).

En 1999, científicos de la Universidad de Guelph en Ontario, Canada, crearon *Enviropig*, un cerdo transgénico; en febrero de 2010, las autoridades canadienses determinaron que *Enviropig* puede ser criado y producido fuera del contexto de la investigación en espacios controlados y separados de otros animales (juntos pero no revueltos). *Enviropig* tiene la capacidad de digerir el fósforo de las plantas más eficientemente que los cerdos normales no modificados, lo que se debe a que expresan la enzima fitasa en las glándulas salivares y la secretan en la saliva; los piensos de maíz, soja, cebada contienen 50-75% de su fósforo en forma de ácido fítico, por lo que no es necesario suplementar los piensos con fósforo y, además, se reduce la cantidad de fosfato en las heces. También se han manipulado cerdos cuya sangre puede ser usada para transfusiones. En 2002, PPL Therapeutics anunció la clonación de cinco cerdos modificados genéticamente cuyos órganos son aptos para el trasplante humano.

La clonación de animales se viene realizando desde 1952, con la rana, pero usando células germinales o embrionarias. Un avance tecnológico importante se produjo con la clonación a partir de células somáticas adultas mediante lo que se conoce como *transferencia nuclear*, que consiste en aislar una célula (de la piel, glándula mamaria u otra parte del cuerpo) y extraer el núcleo de la misma célula a clonar; de una madre donante se aísla un oocito y se le elimina el núcleo (óvulo enucleado); posteriormente, el núcleo de la célula se transfiere al óvulo enucleado, se cultiva in vitro y se implanta en una hembra receptora (Fig. 2). Tras el periodo de gestación propio, nacerá un clon del individuo donante del núcleo. Se considera que el oocito tiene la capacidad de reprogramar el programa de expresión génica celular, reiniciándolo de alguna manera, de forma que la célula nueva resultante será capaz de dar lugar a cualquier otro tipo celular. Es necesario destacar que el embrión así generado puede ser usado con fines de investigación o terapéuticos, e incluso, rizando el rizo, para generar transgénicos, además claro de obtener el clon, como se ha indicado.

De esta manera nació *Dolly* (5/07/1996 - 14/02/2003), que fue el primer mamífero clonado a partir de una célula adulta y la estrella, por ahora, de los clones. Sus creadores fueron los científicos del Instituto Roslin de Edimburgo (Escocia) Ian Wilmut y Keit Campbell. Su nacimiento no fue anunciado hasta siete meses después, el 23F de 1997. De acuerdo con el protocolo seguido, *Dolly* es hija de tres madres: la 1ª madre es la donante del núcleo (la cual aporta la mayor parte de la información genética), la 2ª madre es la donante del ovocito (también aporta ADN mitocondrial y el citoplasma) y la 3ª madre o madre alquiler (que no aporta nada genéticamente, pero será la que posea la impronta de madre, la lamerá para limpiarla y estará dispuesta a dejarse amamantar).

La publicación de la clonación de *Dolly* usando núcleos de células de adultos hizo sonar todas las alarmas porque se vislumbraba la posibilidad de la clonación humana. Toda la prensa mundial se hizo eco, y yo mismo escribiría en la revista de FERIA de Espejo de ese año un artículo titulado "Riesgos y retos de la ciencia a las puertas del siglo

XXI”, tratando de aclarar algunos conceptos y haciéndome eco de las intervenciones de su Santidad Juan Palo II, que tuvo que salir a la palestra para condenar los experimentos con embriones humanos, y apuntaba sobre el inmenso potencial de la nueva tecnología (*Para unos -decía yo en ese artículo- era una barbaridad; para otros, una curiosidad científica difícilmente repetible; para unos terceros se trataba de una forma de hacer dinero... Para muchos otros, entre los que me encuentro, supuso un recordatorio del inmenso y alucinante poder de la biotecnología a la vez que una invitación a reflexionar acerca de sus retos y riesgos para el siglo venidero*). Hoy debo decir que la idea del Dr Wilmot no era clonar una oveja por pasar a la historia de la ciencia; en realidad estaba ensayando la tecnología para luego clonar una oveja transgénica que produjera en su leche algún fármaco contra una enfermedad humana dado que los transgenes se transmiten con cierta dificultad a la descendencia.

La lista de animales clonados, como la de transgénicos, es ya importante, pero sólo presentaré a *Got* (toro), entre otras razones porque se ha obtenido en España. El proceso de clonación, similar al mostrado anteriormente, fue llevado a cabo por un equipo de la Fundación Valenciana de Investigación Veterinaria liderado por el doctor Vicente Torrent. Además de *Got* se esperaba que naciera *Glass*, pero lo hizo muerto. La clonación de este toro ha despertado interés entre los taurinos. ¿Será apto para la lidia? Los expertos lo desconocen, ni esa era la intención, pues ello dependerá de las condiciones ambientales en las que se críe. Pero se abren interrogantes sobre el posible comportamiento que tendría un clon de un toro indultado, si seguirá siendo bueno y entrando al trapo o embestirá al diestro, etc.

No obstante, es preciso indicar que existen otras prácticas también biotecnológicas, de tipo sexual, y que se vienen usando desde hace tiempo. Me refiero a la *transferencia de embriones* y la *partición de blastómeros*, que permiten obtener numerosas crías de un animal de alto rendimiento siempre y cuando se disponga de madres de alquiler. Esto es biotecnología sin manipulación génica y se realiza, como digo, desde hace tiempo.

No es ningún secreto que lo que se ha conseguido con mamíferos se puede llegar a conseguir con la especie humana si se intentase. Ciertamente estos avances forman parte de la ciencia-ficción, o tal vez no. Todos hemos visto películas de clones humanos, como *La Isla*, por ejemplo, en la que los clones son las pólizas de seguro de ricos y famosos. Por ello, toman vigencia cuestiones como *¿se estarán intentando o se habrán conseguido clonaciones humanas?*, *¿es necesario clonar personas?* o *¿valen las excepciones y justificaciones personales de credo o salud?* Hay dudas razonables de que no se esté intentando, y ha habido quien ha dicho que lo estaba haciendo: en 2002, el científico italiano Dr. Severino Antinori; en 2008, Andrew French de la empresa californiana Stemagen Corporation con sede en La Jolla, California. Por diferentes razones, en ningún caso se llegó a término.

Que sepamos, el objetivo de la investigación de la clonación humana nunca ha sido el de clonar personas o crear bebés de reserva; la investigación ha tenido como objetivo obtener células madre para curar enfermedades mediante medicina regenerativa.

Por lo general, la comunidad científica a nivel mundial se opuso fuertemente a cualquier hipótesis de clonar a un bebé, pero la realidad es que nadie sabe hasta qué punto avanzó la clonación humana realmente en bebés. De cualquier forma, la situación es muy compleja y delicada. Manuel Pimentel, en *Peña Laja* (Planeta, 2000), relata cómo Teresa Martínez, recién enviudada y ante la ausencia de donantes compatibles,

accede a efectuar la clonación de su hija Marta para salvarla de la leucemia mieloide que se le había detectado: Marta donaría el núcleo de una célula somática y la madre pondría el óvulo enucleado. En la ficción, bajo el consejo genético de biólogos de la Facultad de Ciencias y médicos del Reina Sofía.

De cualquier forma, el debate sobre los límites y los fines está servido y lo cierto es que no hay palabras para expresar el grado de sofisticación al que se puede llegar. Si creíamos que estaba todo visto, en los próximos días saldrá publicado en *Biology of Reproduction*, una prestigiosa revista de impacto internacional, una nueva tecnología que permite obtener ratones machos y hembras viables a partir de sólo padres, a partir de sólo machos. Creo innecesario insistir en las posibilidades que se divisan, cargadas de connotaciones sociales. La tecnología base de este procedimiento es el de las células madres pluripotenciales inducidas (iPS o iPSC), que se obtuvieron por primera vez a partir de células de ratón en el año 2006 y a partir de células humanas en el 2007. Este logro ha sido considerado uno de los avances más importantes de la investigación con células madre, porque permite a los investigadores obtener células madres pluripotenciales, que tienen posibles aplicaciones en investigaciones y usos terapéuticos sin la controversia del uso de embriones. Sin embargo, por razones éticas, tal vez nunca sea aplicada en el hombre, sobre todo en aquellas parejas de homosexuales varones que quisieran tener un retoño, aunque primero hay que refinar las técnicas de producción de iPS ya que, por ahora, estas células reprogramadas tienen una tendencia a volverse cancerígenas y tumorales.

Biotecnología verde

A diferencia de las células animales adultas, la vegetales son totipotentes, lo que significa que una célula, colocada en el medio de cultivo apropiado, puede dar lugar a un individuo completo de forma asexual. Por tanto, hablar de clones en vegetales carece de sentido, entre otras cosas porque vivimos rodeados de clones sin darle mayor importancia. Pensemos, por ejemplo, en el mar de olivos (clones) que cubre nuestros campos y rodea nuestros pueblos. Por ello, en este caso hay que referirse a plantas transgénicas. La obtención de una planta transgénica consta de dos etapas fundamentales denominadas transformación y regeneración. Se denomina transformación al proceso de inserción del gen que se pretende introducir (el transgén) en el genoma de una célula de la planta a transformar. La regeneración consiste en la obtención de una planta completa a partir de esa célula vegetal transformada, lo que no entraña dificultades aparte de la asepsia de los medios de cultivo.

Los objetivos y aplicaciones de la Biotecnología Vegetal son amplios, incluyéndose tolerancia al estrés ambiental, resistencia a insectos, resistencia a herbicidas, mejora de la productividad y producción, mejora de la calidad nutritiva, producción de frutos más resistentes, control de enfermedades virales, producción de fármacos y vacunas, fitorremediación, floricultura, etc. En términos generales, se pretende aumentar la productividad y calidad de los cultivos contribuyendo a una agricultura sustentable (o sostenible), que utiliza los recursos respetando al medio ambiente y pensando en las generaciones futuras. Grosso modo, se podrían distinguir cuatro “olas” o “generaciones” de cultivos transgénicos: una, la primera, alude a las características agronómicas; la segunda se refiere a mejora de la producción y de la calidad, la tercera al empleo de las plantas como fábricas y una cuarta que consistiría en los usos no agroalimentarios.

Ejemplos de la primera son el maíz Bt resistente a insectos por fabricar su propio insecticida o la soja tolerante a herbicidas. Ejemplo de la segunda ola (cultivos transgénicos comestibles que generan alimentos más sanos y nutritivos que los convencionales) es el arroz obtenido por el profesor Potrikus y que se denomina Golden rice por ser más rico en β -caroteno, precursor de la vitamina A. Hay equipos empeñados en obtener patatas que absorben menos aceite cuando se fríen. La tercera es la huerta molecular, y se refiere al empleo de los cultivos vegetales como fábricas de moléculas de interés como medicamentos, anticuerpos o vacunas (como tétanos, malaria en plantas de banana, mango, etc.), y los tomates azules generados por españoles del IBMCP, cuya producción sirve para crear vacunas y proteínas terapéuticas. La cuarta ola (usos no agroalimentarios) podría estar representada por los avances en floricultura, donde se han obtenido variedades coloreadas imposibles de obtener por cruzamiento o hibridación, como el caso de la rosa de color azul a partir de un gen de petunia responsable del color azul, el clavel violeta, de gran valor comercial en ciertas épocas del año.

A luz de estos conocimientos cabe preguntarse sobre qué no se debe hacer de lo que estamos haciendo y si estamos a las puertas de una nueva revolución verde. Las respuestas a estas preguntas no son fáciles, pero si nos atenemos a los datos científicamente obtenidos y contrastados, y es lo que debemos hacer, la respuesta es “nada” a la primera y “sí” a la segunda. No obstante, se reconoce una fuerte presión contraria, especialmente por parte de asociaciones ecologistas, y defensores a ultranza de la denominada agricultura ecológica. Los cultivos ecológicos están de maravilla para quien puede pagarlos, como el Príncipe Carlos de Inglaterra, duque de Gales y una retahíla de cosas más, que es un defensor acérrimo de los productos ecológicos y declarado enemigo de los transgénicos, hasta el extremo de que posee su propia empresa de productos ecológicos que vende más de 200 productos; o como la actriz-guionista-escritora Julie Delpy que declaraba, en 2005, en una entrevista sobre su *saludable* estilo de vida, lo siguiente: “I eat organic food and drink only green tea– gallons of it when I’m writing. I smoke cigarettes, but organic ones”.

No debería olvidarse de la necesidad de alimentar a una población de casi 7.000 mil millones de personas (seremos cuando esta publicación vea la luz en letra impresa), que crece a un ritmo de 40-50 millones por año (en el tiempo de la presentación oral de este trabajo habrán nacido 5.000, el 80% en países en vías de desarrollo). La pregunta no es si saben lo que comen, es si tienen qué comer.

La Biotecnología Vegetal no es sólo una esperanza de futuro, pues ya existen muchas realidades de las aplicaciones biotecnológicas. Conviene recordar que *Norman E. Borlaug*, considerado por muchos el *padre de la agricultura moderna* y de la revolución verde (a base de biotecnología verde), evitó que millones de personas murieran de hambre en todo el mundo en los años 60, por lo que recibió el Premio Nobel de la Paz en 1970. Su frase “*The first essential component for social justice is adequate food for all mankind*” cobra actualidad cada día, y ejemplos los estamos viendo hoy en numerosos países. No es el momento de extenderse demasiado en esto, por lo que se recomienda una visita a los sitios www.greenbiotech-manifesto.org y www.europabio.org donde se encontrará el manifiesto europeo sobre la biotecnología verde. Quien escribe es un convencido de que las plantas transgénicas serán las estrellas de la nueva revolución verde, aunque sea necesario abordar temas con profundidad y urgentemente.

Vida artificial o sintética

Cuando en 1980 se construyó el World Building en New York con 20 plantas y unos 100 m de altura, no sólo se construía un candidato a ser considerado el primer rascacielos sino que se iniciaba una carrera en las alturas, y, como en las carreras, sería cuestión de tiempo en ser superado: hoy es la Torre Jalifa (El *Burj Khalifa*) de Dubái (Emiratos Árabes), con 832 metros de altura, el techo del mundo. Obviamente, la construcción de la Torre Jalifa se realizó -poco a poco, y muchas de sus estructuras componentes se fabricaron en un lugar distinto del edificio en sí y luego se ensamblaron.

Con la síntesis de ADN en el laboratorio ha ocurrido algo parecido: se comenzó por sintetizar oligonucleótido de pequeño tamaño (y mala calidad, había que purificarlos de los contaminantes), luego se fue aumentando el tamaño y la calidad (yo mismo trabajaría con oligos de 21 y 27 nucleótidos en 1990, y hoy se pueden sintetizar sin problemas de 50 o más. Como quiera que se pueden producir errores, y cuanto más largo es más errores se acumulan, la estrategia es sintetizar fragmentos medianos que tengan zonas solapantes y luego ensamblarlos. Lo mismo que con los rascacielos, se veía venir que sintetizar genes y genomas completos en el laboratorio sería sólo cuestión de tiempo. Precisamente, el día que asisto por vez primera a un pleno de esta Real Academia, el 20 de mayo de 2010, se anunciaba en Science la creación de una célula bacteriana controlada por un genoma sintetizado químicamente en el Instituto Craig Venter de los USA. El trabajo de síntesis y ensamblaje de las diferentes piezas en el andamiaje de una levadura fue minucioso. En resumen, el proceso se llevó a cabo en tres pasos: en el primero, se sintetizaron oligonucleótidos para producir 1078 piezas de 1080 bp que se ensamblaron en 109 piezas de unas 10.000 bp (10 kb); en el 2º, se combinaron las piezas de 10 kb y se produjeron 11 bloques de unas 100 kb, y finalmente estos 11 fragmentos se recombinaron para formar el genoma completo. Este genoma se transfirió a una bacteria sin cromosoma de *Mycoplasma capricolum* para crear un nuevo *Mycoplasma mycoides JCVI-syn1*. Se eliminaron elementos patógenos y se incluyeron algunos otros que permitieran su detección en medios de cultivo, etc. Y lo más interesante: las nuevas bacterias formaban las típicas colonias parecidas a huevos fritos en cultivos en agar; las bacterias controladas por el genoma sintético se vuelven de color azul al consumir un compuesto del medio, mientras que las naturales crecen como colonias de color blanco.

Resulta difícil predecir el alcance de un desarrollo tecnológico como éste, considerado como el primero de los “top ten” del año pasado, pero no tengo duda que tendrá una repercusión sustancial en nuestra concepción del término vida. Hace casi dos siglos (1828), el químico alemán Friedrich Wöhler (1800-1882) conseguía sintetizar urea (un compuesto que sólo se da en los seres vivos) en el laboratorio a partir de dos sustancias inorgánicas (amonio y cianato). Este descubrimiento supuso el nacimiento de la química orgánica, pero también un fuerte revés a las teorías vitalistas. El propio Wöhler escribió a Berzelius contándole que había sido testigo de *una gran tragedia de la ciencia, la muerte de una bella hipótesis por un hecho feo*. La bella hipótesis era el vitalismo, el *hecho feo* era la placa con los cristales de urea. Algo parecido le ha ocurrido al Dr. Venter, que ha declarado “*Este es un paso importante tanto científica como filosóficamente*”, y “*Ciertamente ha cambiado mis opiniones sobre la definición de vida y sobre cómo la vida funciona*”.

Ciertamente, los beneficios de este desarrollo tecnológico para la humanidad

pueden ser enormes, pero también sus riesgos, pues lo mismo que se podrán diseñar microorganismos que limpien las aguas contaminadas, que capturen CO₂, o que produzcan vacunas, también otros que causen enfermedades; y ello sin entrar en otros asuntos de profundidad filosófica como la propiedad intelectual y la frontera entre lo vivo y lo inerte.

Percepción y riesgos de la Biotecnología

La Biotecnología moderna ha estado acompañada por el debate desde sus inicios: la seguridad en el laboratorio, el impacto sobre el medio ambiente de los cultivos transgénicos, los efectos sobre la salud, las implicaciones éticas de modificar la composición genética de un organismo, etc. Como consecuencia, la Biotecnología no ha podido desarrollarse a “puerta cerrada” como la mayoría de las tecnologías de la producción. En este caso, el progreso científico, la legislación y la aceptación por los consumidores han influido y lo siguen haciendo en el éxito o fracaso de nuevos desarrollos y aplicaciones.

Se han realizado numerosos estudios sobre la percepción de la biotecnología. Uno clásico concluye que los beneficios potenciales de la Biotecnología sólo se materializarán si la sociedad acepta la ciencia y los nuevos productos como éticos y seguros, pero que eso no está asegurado.

Cuando a los consumidores europeos se les plantea que los beneficios de la biotecnología son mayores que los riesgos, sólo los holandeses están mayoritariamente de acuerdo (un 55%); los españoles estamos divididos, y los franceses y griegos son los que creen que los riesgos son mayores que los beneficios. Por otro lado, a la afirmación “los tomates convencionales no contienen genes mientras los modificados genéticamente sí”, sólo los canadienses y holandeses saben que es falsa, nosotros volvemos a estar divididos y los austriacos y franceses los que en mayor proporción tienen el concepto equivocado, pero también los alemanes.

Y si a esto añadimos que de vez en cuando aparece algún personaje influyente diciendo tonterías y montando el pollo, es explicable la percepción que el gran público tiene de la Biotecnología; eso ocurrió con Evo Morales, presidente de Bolivia, al declarar que el consumo de alimentos modificados genéticamente provoca calvicie y los pollos engordados con hormonas son la causa de la homosexualidad”. Además ponía como ejemplo a Europa, y que por eso en este continente hay más calvos y más gays que en Bolivia.

¿Y qué opinan los expertos? El grupo de expertos de la FAO/OMS es claro y preciso. Su opinión es que “cuando se establece la equivalencia sustancial para un organismo o producto alimentario, el alimento se considera *tan seguro como su equivalente convencional* y no se necesitan posteriores consideraciones sobre su seguridad (Biotecnología y seguridad alimentaria, Informe Grupo de Expertos FAO/OMS, 1996).

¿Y los riesgos? Ninguna actividad huma está exenta de riesgos, el riesgo cero no existe, sino que depende del uso, como puede ocurrir con las tijeras, instrumentos muy útiles pero que habrán servido de arma homicida en no pocas ocasiones. Además, aunque los riesgos sean menores que nunca, parecen mayores porque pueden detectarse y cuantificarse, y por que hay información.

Hay algunos aspectos que necesitan reflexión. No debe olvidarse que la transgénesis

y la clonación se basan en pruebas de ensayo y error, y que fracasa un elevado número de experimentos. Los conocimientos actuales no permiten asegurar que el nuevo individuo carecerá de malformaciones físicas o síquicas. Cuando se trate de seres humanos, el conflicto ético es de dimensiones infinitas, y resultaría difícil explicarle al nuevo ser que sus malformaciones se deben al error de un científico durante la manipulación del material genético, aunque fuera para complacer los deseos de alguien.

A pesar del consenso científico mundial sobre la clonación humana, no debe ignorarse que puede haber alguien dispuesto a hacerlo; no debería olvidarse que científicos han colaborado en el desarrollo de gases tóxicos y armas bacteriológicas (el denominado bioterrorismo). Por ello, sigue siendo urgente el diálogo entre científicos, juristas, biofilósofos, etc. para desarrollar normas bioéticas que guíen la conducta de los biotecnólogos.

Las líneas precedentes han pretendido acercar al poco iniciado en que denominamos una nueva ciencia: se han presentado desde los organismos transgénicos a los sintéticos, pasando por los clones, y se ha podido comprobar que se trata de una tecnología potentísima, quizás sólo comparable a la física subatómica o a las telecomunicaciones, y con potencial ilimitado o, al menos, desconocido por ahora, y eso genera incertidumbre e incluso miedo, pánico. Por tanto, se impone un diálogo desde el conocimiento científico, en el que la moral y la ética profesional, bioética, jueguen un papel importante, pero no se olvide que el hombre quiso volar, que lo intentó y se estrelló muchas veces, pero que hoy vuela, alto y rápido.

Bibliografía

Deng, JM, Satoh, K, Chang, H, Zhang, Z, Stewart, MD, Wang, H, Cooney, AJ, Behringer, RR. Generation of viable male and female mice from two fathers. *Biology of Reproduction* 84, 613-618, 2011.

Gaskell, G, Allum, N, Stares, S. Europeans and Biotechnology in 2002. Eurobarometer 58.0 (2nd Edition: March 21st 2003). A report to the EC Directorate General for Research from the project 'Life Sciences in European Society' QLG7-CT-1999-00286.

Gibson, DG, Glass, JI, Lartigue, C, Noskov, VN, Chuang, RY, Algire, MA, Benders, GA, Montague, MG, Ma, L, Moodie, MM, Merryman, C, Vashee, S, Krishnakumar, R, Assad-Garcia, N, Andrews-Pfannkoch, C, Denisova, EA, Young, L, Qi, ZQ, Segall-Shapiro, TH, Calvey, CH, Parmar, PP, Hutchison III, CA, Smith, HO, Craig Venter, J. Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome. *Science*, 329, 52-56, 2010.

Iáñez Pareja, E. Introducción a la Biotecnología. <http://www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/introbiotec.htm>

Ratledge, C, Kristiansen, B (editores). *Biotecnología básica*. Ed. Acribia, Zaragoza, 2009.

Renneberg, R. *Biotecnología para principiantes*. Ed. Reverté, Barcelona, 2008

Sánchez, T. Plantas transgénicas. <http://www.uned.es/experto-biotecnologia-alimentos/TrabajosSelecc/TrinidadSanchez.pdf>

Schärer-Zublin, EV (coordinadora). *Genes y Alimentación*. Ed. Nestlé, Fondation Alimentarium, 2001

Viguera Mínguez, E. *Biología Sintética: un nuevo desafío*. <http://www.encuentros.uma.es/encuentros100/sintetica.htm>

