

22 BIOTECNOLOGÍA E INGENIERÍA GENÉTICA

I. BIOTECNOLOGÍA

A. Concepto La biotecnología se puede definir como el uso de organismos vivos o de compuestos obtenidos de organismos vivos para obtener productos de valor para el hombre. Los agentes biológicos empleados son esencialmente microorganismos (bacterias –actinomicetes y eubacterias–, levaduras y mohos), células animales y vegetales y enzimas.

B. Biotecnología aplicada a la industria alimentaria

1. Fermentación alcohólica

La fermentación alcohólica es realizada principalmente por las levaduras. La más importante es *Saccharomyces cerevisiae*, que se emplea en la fabricación de vino, cerveza, alcoholes industriales y pan.

En la fermentación alcohólica los azúcares se oxidan hasta ser convertidos en piruvato en un proceso semejante a la glucólisis. Después el piruvato se descarboxila y se convierte en acetaldehído que posteriormente se reduce a etanol.

El vino se obtiene de la fermentación alcohólica de los azúcares presentes en el zumo de uva.

La cerveza se elabora a partir de cereales (principalmente cebada, aunque también se utiliza maíz y arroz) que contienen almidón en sus granos. Como el almidón no fermenta directamente, se hace germinar las semillas, lo que hace que produzcan amilasas que degradarán el almidón a glucosa.

Otras bebidas alcohólicas se obtienen de la destilación del alcohol obtenido por fermentación de diversos productos.

En la fabricación del pan las levaduras fermentan los azúcares presentes en la harina de trigo, lo que produce alcohol etílico y burbujas de CO₂ que provocan un aumento del volumen de la masa y le dan el aspecto esponjoso característico. La cocción elimina el alcohol y destruye las células de levadura.

2. Fermentación láctica

La fermentación láctica es realizada principalmente por las bacterias lácticas (*Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgáricus*, *Leuconostoc* ...) presentes de forma natural en la leche. El agriamiento natural de la leche se ha usado tradicionalmente para su conservación, ya que el descenso del pH debido a la formación de lactato durante la fermentación de azúcares protege a los alimentos del deterioro causado por otras bacterias. Este proceso se utiliza en la elaboración de derivados lácteos (queso, yogur, cuajada, mantequilla, etc.).

En la fermentación láctica, el piruvato obtenido en la glucólisis se reduce a lactato. Si el producto final es solo lactato, la fermentación se denomina homoláctica. Si se producen además otros compuestos, como el acetaldehído o el etanol, la fermentación es heteroláctica.

3. Fermentación acética

Las bacterias del ácido acético (como *Acetobacter* y *Gluconobacter*) convierten el etanol en ácido acético en la elaboración del vinagre.

C. Biotecnología aplicada a la industria farmacéutica

1. Producción de antibióticos

Los antibióticos son sustancias producidas de forma natural por ciertos microorganismos (mohos, eubacterias y actinomicetes) que inhiben el crecimiento de otros microorganismos. Del gran número de antibióticos descubiertos (unos 5.500) poco más de un centenar son obtenidos industrialmente.

Algunos antibióticos deben ser modificados antes de ser utilizados para evitar sus efectos tóxicos.

Las actinobacterias del género *Streptomyces* producen antibióticos como la estreptomina, eritromicina, tetraciclina, ... Los hongos del género *Penicillium* producen penicilinas, los primeros antibióticos descubiertos, y otros hongos del género *Cephalosporium* producen los antibióticos denominados β-lactámicos o cefalosporinas.

2. Producción industrial de vacunas y sueros

La vacunación se basa en la capacidad de “memoria” del sistema inmunitario. Inoculando el agente patógeno desprovisto de su virulencia, o fragmentos del mismo que contengan antígenos adecuados, el organismo no llega a padecer la enfermedad, pero produce anticuerpos y células de memoria que actúan en caso de que se produzca un contacto con el microorganismo patógeno (inmunidad artificial activa).

La utilización de microorganismos vivos como agente inmunógeno entraña ciertos riesgos por lo que la biotecnología se ha esmerado en encontrar procedimientos que garanticen la inactivación de los patógenos y la producción industrial de vacunas, lo que ha permitido erradicar ciertas enfermedades que anteriormente provocaban estragos en las poblaciones.

En la actualidad la obtención de vacunas se realiza por medio de técnicas de ingeniería genética.

3. Producción de otras sustancias

Otras sustancias, como hormonas (insulina, hormona del crecimiento, hormonas esteroídicas), algunos factores de coagulación sanguínea o ciertas enzimas utilizados en fármacos se obtienen también a partir de cultivos de microorganismos en los que se ha insertado, mediante procedimientos de ingeniería genética, los genes que interesan.

D. Biotecnología y medio ambiente

Los procedimientos conocidos como biorremediación emplean los microorganismos como lucha contra la contaminación y el deterioro del medio ambiente.

1. Tratamiento de residuos

En la depuración de aguas residuales se combinan procesos físico-químicos con tratamientos microbianos para eliminar la materia orgánica y las sustancias tóxicas presentes en el agua antes de devolverla a los ríos.

El compostaje consiste en la descomposición biológica de residuos orgánicos y desechos (urbanos o agrícolas) o de fangos resultantes de la depuración de aguas residuales. En este proceso, las bacterias descomponen los compuestos orgánicos y producen un abono denominado **compost**.

2. Eliminación de mareas negras

Existen diversos microorganismos, entre los que podemos destacar las bacterias del género *Pseudomonas*, que son capaces de descomponer el petróleo por lo que pueden ser empleados en la eliminación de mareas negras. Existen microorganismos capaces de degradar otras muchas sustancias tóxicas contaminantes.

3. Producción de compuestos biodegradables

Algunas bacterias almacenan sus reservas de carbono en forma de compuestos llamados polibetahidroxialcanos o polihidroxialcanoatos (PHA) que son poliésteres, es decir, verdaderos plásticos (**bioplásticos**), con la ventaja de que, a diferencia de los plásticos obtenidos a partir del petróleo son biodegradables.

E. Biotecnología aplicada a industrias agropecuarias

Durante la primera guerra mundial se emplearon microorganismos (*Saccharomyces cerevisiae*) como fuente de proteínas para consumo humano (proteína unicelular). En la actualidad la **proteína unicelular** se emplea para enriquecer los piensos para el ganado por su alto contenido en proteínas, vitaminas y otros elementos esenciales para el organismo.

Los insecticidas químicos tradicionales tienen el inconveniente de que pueden acumularse en los vegetales y ser ingeridos posteriormente por el hombre con los consiguientes perjuicios para su salud. La bacteria *Bacillus thuringiensis* produce una proteína, no tóxica para el hombre, que se acumula en sus esporas y actúa como insecticida natural (**insecticida biológico**).

La aplicación de la ingeniería genética ha permitido la obtención de **plantas y animales transgénicos**, portadores de genes exógenos de utilidad, con, entre otras, las siguientes finalidades: obtención de plantas resistentes a herbicidas, obtención de plantas resistentes a los insectos, protección frente a infecciones microbianas y víricas o la mejora de los productos.

II. IDEAS BÁSICAS DE LAS TÉCNICAS DE ADN RECOMBINANTE

A. Concepto La ingeniería genética es el conjunto de técnicas que permiten manipular el genoma de un ser vivo.

B. Clonación de genes

Un clon de genes es un conjunto de genes idénticos procedentes de un gen concreto. La obtención de un clon de genes comprende las siguientes etapas:

- Obtención del fragmento de ADN que contiene el gen que se va a clonar.
- Inserción de dicho gen en una molécula de ADN apropiada que sirve como vehículo o vector de clonación.
- Introducción del vector de clonación en una célula de otro organismo (célula hospedadora).
- Detección del gen clonado para comprobar que se encuentra y se expresa en la célula hospedadora.
- Multiplicación de la célula hospedadora para obtener un número elevado de copias del gen.

En los dos primeros pasos juegan un papel esencial los enzimas (endonucleasas) de restricción que reconocen secuencias determinadas de nucleótidos y producen cortes asimétricos que generan extremos "cohesivos" o "pegajosos" (con secuencias complementarias de nucleótidos).

Los principales vectores de clonación son los plásmidos (pequeñas moléculas de ADN circular presentes en la mayoría de las bacterias y que pueden replicarse con independencia del cromosoma bacteriano) y el genoma de ciertos virus como los bacteriófagos.

Las células hospedadoras suelen ser bacterias (no patógenas) ya que poseen un crecimiento rápido, pueden incorporar ADN del medio (transformación) y es fácil y económico cultivarlas. Entre ellas podemos destacar como una de las más utilizadas *Escherichia coli*.

El vector de clonación suele llevar otros genes, denominados marcadores, que facilitan la detección del gen que se quiere clonar. Estos genes pueden ser por ejemplo responsables de la resistencia a ciertos antibióticos o genes de bioluminiscencia.

Otra técnica empleada en ingeniería genética es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que permite obtener múltiples copias de un fragmento específico de ADN a partir de un número muy pequeño de moléculas (amplificación). Esta técnica se puede emplear para clonar genes, en estudios evolutivos, históricos o arqueológicos o en medicina forense e investigaciones policiales.

C. Aplicaciones de la ingeniería genética

1. Aplicaciones médicas

Algunas hormonas (insulina, hormona del crecimiento) y proteínas sanguíneas (p.e. factores de coagulación) de interés en medicina se obtenían anteriormente directamente a partir de tejidos de animales, ahora se obtienen mediante las técnicas del ADN recombinante.

Algunas vacunas, como la de la hepatitis B, se obtienen actualmente también por ingeniería genética, consiguiéndose una eficacia mayor que con las obtenidas por los procedimientos tradicionales, ya que al clonar solo los genes de ciertas proteínas que actúan como determinantes antigénicos se elimina el riesgo de contraer la enfermedad por la vacunación (no se emplea el microorganismo completo).

Tradicionalmente era necesario aislar el agente causante de una enfermedad y cultivarlo para poder identificarlo. Actualmente se emplean otras técnicas de diagnóstico como las técnicas de inmunodiagnóstico, basadas en la especificidad de las reacciones antígeno-anticuerpo, o las técnicas moleculares basadas en la localización de fragmentos del genoma característicos y exclusivos del patógeno.

La terapia génica consiste en la introducción en el organismo de los genes responsables de la síntesis de moléculas que no es capaz de sintetizar o que sintetiza de forma defectuosa. Actualmente se están ensayando dos tipos de vectores para introducir el gen en el organismo: virus modificados y liposomas (microesferas formadas por lípidos).

2. Aplicaciones en agricultura y ganadería

La manipulación genética de las especies de interés agrícola y ganadero ha permitido la obtención de organismos transgénicos: organismos desarrollados a partir de una célula en la que se ha introducido ADN procedente de otro ser vivo.

Por este procedimiento se han conseguido plantas que contienen genes de resistencia a plagas, herbicidas y a la sequía. Los animales transgénicos se utilizan para producir proteínas humanas que pueden ser utilizadas en el tratamiento de determinadas enfermedades o como fuente de órganos para trasplantes (xenotrasplantes).

3. Significado e importancia del Proyecto Genoma Humano.

Gracias al esfuerzo conjunto de la investigación pública (consorcio público Proyecto Genoma Humano) y privada (Celera Genomics) se han conseguido localizar y secuenciar todos los genes que constituyen el genoma de los humanos y algunos otros organismos. Aunque queda mucho por investigar ya se han obtenido algunos datos sorprendentes:

- El genoma humano tiene entre 30.000 y 40.000 genes y no los 100.000 que se pensaba.
- La mayor parte del ADN son secuencias repetitivas (ADN basura) que se han ido incorporando a lo largo de la evolución como consecuencia de duplicaciones, translocaciones y recombinaciones con virus.
- La diferencia con otras especies es menor que la esperada.

Ahora es necesario conocer dónde comienza y termina cada gen y cuál es el efecto de su expresión.

Las posibles aplicaciones del conocimiento completo del genoma humano son:

- Detección precoz y prevención de enfermedades de origen genético.
- Terapia génica.
- Conocimiento sobre la evolución humana y las migraciones de las poblaciones humanas a lo largo de la historia.
- Etc.

Declaración universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos

El 11 de Noviembre de 1997, los 186 Estados miembros de la UNESCO aprobaron por unanimidad y aclamación en la 29ª Conferencia General la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos.

Principios básicos

El primer principio que proclama la Declaración es el de considerar al genoma humano como «la unidad fundamental de todos los miembros de la familia humana, reconociendo su dignidad y diversidad» y añadiendo que, «en un sentido simbólico, es el patrimonio de la humanidad» (Art.1).

El término «patrimonio» sugiere en general la posesión de un bien, o el derecho a algo, por alguien en razón de su nacimiento o de lo que se recibió de sus antepasados. La expresión patrimonio común de la Humanidad tiene un contenido jurídico innegable de manera que -en palabras de Gros Espiell (1995)- «reafirma los derechos sobre su patrimonio genético...y la Comunidad Internacional jurídicamente organizada lo protege, garantiza y asegura que no pueda ser objeto de ninguna apropiación por parte de ningún otro individuo o persona colectiva, llámese Estado, Nación o Pueblo».

El Artículo 2 de la Declaración señala el «respeto a la dignidad y derechos del individuo, cualesquiera que sean sus características genéticas»; es decir, no puede haber discriminación alguna de tipo racial o individual (enfermedad, discapacidad, etc. de origen genético). Manifiesta además que «los individuos no pueden ser reducidos a sus características genéticas y deben respetarse su carácter único y su diversidad». Esta idea es reafirmada en el Artículo 3 cuando dice que el genoma humano expresa sus potencialidades de forma diferente según el ambiente natural y social en que se desarrolla cada individuo.

Una de las controversias más enconadas de la actualidad tiene que ver con las patentes de los genes humanos. Tengo constancia de que en las discusiones habidas en la elaboración de los borradores de la Declaración hubo países que advirtieron que votarían en contra si se condenaba en ella a dichas patentes. Ante las presiones de uno y otro signo, la Declaración ha incluido un Artículo 4 -a mi juicio un tanto ambiguo, como no podía ser de otra forma- que dice que

«el genoma humano en su estado natural (la cursiva es mía) no puede dar lugar a beneficios económicos». La cuestión que se plantea una vez más es si las secuencias de ADN humano que se pretende patentar en muchas ocasiones corresponden al estado natural en que se encuentran en el genoma humano. Aquí podría recordarse que la Convención Europea sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina, abierto a la firma el 4 de Abril de 1997, tampoco se pronunció sobre las patentes de genes humanos, pasándole la «patata caliente» a la Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a la protección jurídica de las invenciones biotecnológicas aprobada finalmente en Julio de 1998.

Es importante señalar también que, por presiones de última hora, la Comisión de Expertos gubernamentales de más de 80 países -convocada en Julio de 1997 y que fue la que redactó el texto definitivo presentado a la Conferencia General para su aprobación- decidió incluir una prohibición de la clonación humana en los términos siguientes: «Las prácticas que son contrarias a la dignidad humana, tales como la clonación con fines de reproducción de seres humanos, no deben ser permitidas»(Art.11). En mi opinión, esta redacción condena la obtención de seres humanos clónicos, pero no condena la técnica de clonación en sí cuando se utilice para otros fines, salvaguardando así su posible utilización en algún tipo de experimentación biomédica. (Ver en esta página web el Tema II sobre la clonación en humanos).

Aunque una Declaración Universal debe mantenerse en el marco de los principios generales sin descender a la particularidad de las técnicas concretas, la presión social ante la clonación de la oveja «Dolly» (Febrero 1997) y su posible aplicación a la especie humana, forzó la referencia a la clonación por aquello de que la omisión podría haber sido interpretada como que la UNESCO autoriza lo que no prohíbe explícitamente. La misma interpretación podría darse a la referencia que hace la Declaración en el Artículo 24 sobre las recomendaciones y advertencias que el CIB de la UNESCO debe hacer a su Conferencia General «en particular en cuanto a la identificación de las prácticas que pudieran ser contrarias a la dignidad humana, tales como las intervenciones sobre la línea germinal», en clara alusión a la terapia génica germinal, por ejemplo.