

Biotecnología: presente y futuro



José María Sánchez Montero

Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia.

Recibido el 11 de noviembre de 2011

e-mail: jsanchez@farm.ucm.es

En la actualidad, la palabra Biotecnología es de uso común. En el momento en que empiezo a escribir este artículo, en el buscador Google encuentro 10.800.000 resultados, lo que significa que el término, además de estar presente en numerosos foros de debate, tanto en prensa como en televisión y radio, se ha incorporado a nuestro vocabulario.

El interés que ha despertado la Biotecnología en los medios académicos y empresariales, ha conducido a una proliferación de definiciones consecuencia directa de su observación desde diferentes enfoques, que tienen en común el empleo de seres vivos, sus procesos o productos para la obtención de beneficios mediante la modificación de estos y la de su entorno. La OCDE, define la Biotecnología como: *“La aplicación de la ciencia y la tecnología a organismos vivos, así como también a partes, productos y modelos de los mismos, para alterar materiales vivos o no vivos para la producción de conocimientos, bienes y servicios”* o dicho coloquialmente, sería un conjunto de técnicas y tecnologías muy sofisticadas, que están sustituyendo a las metodologías clásicas, permitiendo resultados más inmediatos y posibilitando abordar nuevos retos impensables hasta hace poco tiempo. Entre esos retos, se encuentran la mayoría de las líneas de investigación en biotecnología dirigidas a resolver problemas de salud. Al tratarse de una tecnología, puede aplicarse a una gran cantidad de áreas o sectores independientes de la salud, como son la agricultura, la alimentación, el medio ambiente, la producción industrial o la energía. Por tanto, la Biotecnología no es en sí misma una ciencia, es un enfoque multidisciplinar que involucra varias disciplinas y ciencias (biología, bioquímica, genética, virología, agronomía, ingeniería, química, y medicina, entre otras) y representa una considerable diversidad de actividades industriales.

Como consecuencia, la Biotecnología va a tener un impacto global a tres niveles:

1.- **Naturaleza**, ya que al tratarse de una tecnología, puede aplicarse a una gran cantidad de áreas o sectores como son la medicina, industria farmacéutica, agricultura, alimentación, medio ambiente, producción industrial o energía.

2.- **Alcance**, pues la población demanda a lo largo de su vida atención sanitaria de calidad, alimentos saludables y una adecuada gestión y conservación de los recursos naturales, así como del medio ambiente.

3.- **Economía**, ya que puede considerarse uno de los principales motores del crecimiento económico mundial tanto en economías desarrolladas como en economías emergentes.

La Biotecnología se clasifica siguiendo una escala de colores que es meramente orientativa en: roja, verde, blanca, gris y azul. A modo de recordatorio, detallamos a continuación las competencias de cada color:

1. **Biotecnología roja:** Se refiere a las aplicaciones biotecnológicas en las áreas de salud humana y animal. Incluye tecnologías como el diagnóstico molecular, la ingeniería celular, nuevas moléculas terapéuticas de origen biotecnológico y la terapia génica.
2. **Biotecnología verde:** Se refiere a las aplicaciones de la biotecnología en agricultura y agroalimentación. También, se incluye la investigación y obtención de plantas genéticamente modificadas, como son las plantas transgénicas.
3. **Biotecnología blanca:** Está relacionada con la utilización de sistemas biológicos para la fabricación, transformación o degradación de moléculas, gracias a procesos enzimáticos y fermentativos, para aplicaciones industriales en sectores como el de los materiales, químico y energético. En estos casos, los procesos biotecnológicos se emplean como alternativa a procesos químicos convencionales, lo que conlleva ventajas económicas y medioambientales. La importancia de la biotecnología blanca para una industria más sostenible, ha sido repetidamente señalada por entidades, como la Comisión Europea o la OCDE, siendo uno de los retos de la Plataforma Europea para la Química Sostenible.
4. **Biotecnología gris:** Se centra en las aplicaciones ambientales, creando soluciones tecnológicas sostenibles que ayudan a proteger el medio ambiente. Como ejemplo de lo dicho estaría la bioremediación.
5. **Biotecnología azul:** Se refiere a las aplicaciones de la biotecnología de origen marino. Por ejemplo, búsqueda de sustancias de interés biomédico a partir de organismos marinos.

La industria química, fabrica los productos que garantizan nuestra calidad de vida, desde las necesidades más básicas, como la salud, la alimentación o la higiene, hasta aquéllas que nos permiten disfrutar de un mayor bienestar. Sin las

aportaciones de la química, nuestra esperanza de vida apenas superaría los 40 años, ya que es esta ciencia la que cura nuestras enfermedades, multiplica el rendimiento de las cosechas y nos permite disponer de agua potable. Durante décadas, estos procesos se han realizado sin tener en cuenta su repercusión en el medio ambiente, siendo en muchos casos muy contaminantes. Ahora, tenemos que asumir el desafío de que estos productos, que hacen nuestra vida más cómoda, puedan ser preparados a través de procedimientos no contaminantes, siguiendo los principios de la Química Sostenible (Green Chemistry según la terminología utilizada en Norteamérica).

La Química Sostenible, puede definirse como *el diseño de productos y procesos químicos que reduzcan o eliminen el uso y generación de sustancias peligrosas*, y esta Química contempla el uso de biocatalizadores, lo que la une directamente con la Biotecnología Blanca o industrial y por tanto estaríamos hablando de procesos Biotecnológicos.

En estos casos, los procesos biotecnológicos se emplean como alternativa a procesos químicos convencionales lo que conlleva ventajas económicas y medioambientales.

La Biotecnología Blanca, es un campo en auge de la Biotecnología moderna al servicio de la industria en general y de la Industria Farmacéutica en particular, relacionada con la utilización de sistemas biológicos como células enteras (hongos, levaduras, bacterias, así como enzimas) y puede utilizarse para producir productos de interés en la Industria Farmacéutica. Entre estos, podemos citar los biocatalizadores, que son eficaces y selectivos para producir antibióticos modificados, fármacos homóquiales, etc.

La transformación de una sustancia en otra, se lleva a cabo en la naturaleza mediante la utilización de enzimas para aumentar la velocidad del proceso. La utilización de enzimas con sustratos no naturales, es lo que denominamos Biocatálisis. También, hay que indicar que las enzimas producen de un modo específico y selectivo únicamente uno de los isómeros posibles, que se obtendrá de forma enantiopura. La separación de estos enantiómeros, es de crucial importancia cuando se pretende utilizar estos compuestos como posibles fármacos, ya que las propiedades pueden ser muy diferentes, pudiéndose dar el caso de que uno de los enantiómeros produzca un efecto beneficioso, mientras que el otro sea altamente perjudicial para el organismo. Para ilustrar esta idea, solo tenemos que retrotraernos al triste caso de la talidomida. La diferente actividad farmacológica de los dos isómeros ópticos, hicieron que la Agencia Europea del Medicamento, así como la FDA americana, solo acepte desde el año 1992 el isómero que posee actividad farmacológica, imponiendo severas restricciones en el caso de mezclas racémicas. Cabe indicar en este sentido, que de los diez medicamentos mas

vendidos en España, siete son compuestos ópticamente activos. En la obtención de estos fármacos se ha usado una biotransformación en algún paso.

La utilización de enzimas *in vitro*, ofrece una alternativa al proceso químico en unas condiciones más sostenibles y menos contaminantes. Las enzimas, consumen menos agua, menos productos de partida y menos energía que los mismos procesos catalizados por catalizadores convencionales. El impacto medioambiental es menor, obteniéndose productos más puros y a menor coste. La naturaleza altamente específica de las enzimas, significa que los procesos biológicos no sólo requieren menores aportaciones de productos químicos, sino que también producen flujos de residuos menores y más manejables. Para ilustrar lo anteriormente dicho, podemos poner como ejemplo la obtención del ácido 6-aminopenicilánico, conocido como 6-APA y utilizado como intermedio en la síntesis de una gran variedad de antibióticos. La síntesis de 1Kg de 6-APA, mediante un proceso químico convencional, conlleva la utilización de 20,4 Kg de reactivos, mientras que ese mismo Kg de 6-APA puede obtenerse mediante procedimientos biotecnológicos, a partir de 0,09 Kg de amoníaco y 2 litros de agua.

Este auge de la Biotecnología, ha venido acompañado por el hecho de que las compañías farmacéuticas encuentran cada vez más difícil desarrollar y sacar al mercado nuevos productos. El número de fármacos aprobados cada año ha disminuido desde 1996, mientras que los gastos de I+D han aumentado enormemente.

A pesar del alcance global de la Biotecnología sobre casi todos los organismos vivos, es la Biotecnología verde la que registra mayor número de entradas al hacer una búsqueda en Google. Una búsqueda en Science Direct, para ver los artículos publicados en este campo, también la deja en primer lugar respecto a las demás. En este sentido, cabe indicar el interés por el presente y futuro de los alimentos transgénicos que ha demostrado tener un alcance diferente en la opinión pública. Así, en los países del primer mundo como EEUU y Europa, hay un creciente interés por el tema, además de cierto conocimiento de la materia, mientras que en otros países del tercer mundo, la población es desconocedora en general de las implicaciones del tema. Ese desconocimiento, es la excusa fundamental para presentar a estos avances como la única alternativa capaz de garantizar las necesidades crecientes de alimentos en un futuro próximo, así como augurar una disminución de costes que se reflejará en alimentos baratos para todo el mundo. Otra razón esgrimida para su utilización, es presentar como inviable el desarrollo de las nuevas técnicas de agricultura como aporte a la creciente demanda de alimentos. A veces, se dan interesantes contradicciones entre la ayuda donada por países del primer mundo y sus receptores, que suelen ser países del tercer mundo en los que las ayudas, en muchos casos, están más orientadas a acallar la voz de nuestras conciencias. Así, podemos poner como ejemplo la

importante polémica surgida entre Estados Unidos y varios países centroafricanos: Zimbabwe, Mozambique, Zambia, Malawi, Suazilandia y Lesoto más la Unión Europea, enfrentados a una crisis humanitaria. La ayuda alimentaria donada por Estados Unidos a estos países, contenía cereales transgénicos, lo cual hizo que varios de aquellos la rechazaran por temor a sus posibles efectos en la salud, en el medio ambiente y por posibles consecuencias en la introducción de este tipo de semillas en sus cultivos, que tienen como principal comprador a la Unión Europea, la cual mantiene unos rígidos controles frente a los transgénicos. Ciertamente, es un debate que está a la orden del día, cuando son miles de personas las que aún mueren de hambre cada año.

En 1970, el Premio Nobel de la Paz Norman Borlaug, decía: *"Los más grandes males que acechan a nuestra tierra son la ignorancia y la opresión, y no la ciencia, la tecnología o la industria, cuyos instrumentos, cuando se manejan adecuadamente, son herramientas indispensables para salvar la sobrepoblación, el hambre y las enfermedades mundiales"*.

Volviendo al tema *transgénico*, es evidente que es polémico, pero este no se aplica exclusivamente para los alimentos. Se refiere, a todo organismo modificado o manipulado en su genoma, para producir o expresar una característica distinta a aquellas propias de su especie. Aunque ese tema lo trataremos posteriormente. Se habla de productos transgénicos cuando éstos se obtienen, precisamente, modificando algún organismo. Las ventajas de ello son numerosas y van desde la resistencia a las plagas, en el caso de las verduras, hasta la producción de órganos para trasplantes en humanos. En los últimos años, la ciencia ha dado grandes avances gracias a bacterias, levaduras y animales transgénicos. Se han podido estudiar enfermedades como el SIDA y el cáncer y en muchos casos, hemos podido producir medicamentos y vacunas en una mayor cantidad y calidad. Recientemente, se ha visto en los medios de comunicación un manifiesto en defensa de la biotecnología agraria, firmado por un total de 25 premios Nobel y más de 3.400 científicos internacionales de prestigio. El documento, promovido por AgroBio World, defiende el uso de la modificación genética en las plantas, como una forma segura para ayudar a la conservación del medio ambiente, prevenir el hambre y la pobreza en el tercer mundo, incrementar la productividad de los cultivos, así como lograr una mayor seguridad nutricional en los alimentos. *"La modificación responsable de genes de plantas no es nada nuevo ni peligroso. (...) La adopción de un gen nuevo o diferente usando técnicas de ADN recombinante a un organismo no ocasiona riesgos nuevos ni riesgos más elevados en comparación con la modificación de organismos mediante métodos tradicionales"*, afirma el documento. Los firmantes, avalan que los cultivos transgénicos pueden ayudar a *"prevenir la degradación del medio ambiente, ayudar a prevenir el hambre y la pobreza en el tercer mundo, proporcionar más productividad agrícola y más seguridad"*

nutricional". El documento, concluye que los firmantes apoyan rotundamente el uso de ADN recombinante como una herramienta potente para el logro de un sistema agrario sostenible y productivo. *"Apoyamos a los legisladores que usan principios científicos apropiados para regular productos obtenidos mediante ADN recombinante"*. Sobre todo, sería interesante saber la opinión de aquellos millones de personas que pasan y que mueren de hambre.

El interés despertado por la Biotecnología, se debe a muchas razones ya que además de los biofármacos actualmente en uso, se están inventando nuevas medicinas en cantidades ilimitadas; podrá ayudar a prevenir enfermedades a través de nuevas técnicas de diagnóstico genético, multiplicar plantas con propiedades predeterminadas (mayor contenido de ciertos ácidos grasos esenciales, nuevas fibras, etc.), cambiar ciertas características de plantas y animales, destruir residuos altamente contaminantes, alimentos con nuevas propiedades y características, nuevos materiales, etc. Es decir, podrá cambiar nuestra visión del mundo actual. Son variados los ejemplos concretos que se pueden dar: cultivos de soja genéticamente resistentes a herbicidas; nuevos fármacos—como Eritropoyetina— para aumentar los glóbulos rojos en pacientes con enfermedades renales, o vacuna contra la Hepatitis B; detección temprana de enfermedades genéticas o determinación de filiaciones de personas. Pero tal vez, son los estudios sobre el Genoma Humano (Genómico) y la clonación de animales superiores, los que demuestran el alto grado de evolución de las ciencias biológicas y de la Biotecnología. En concreto, el proyecto Genoma Humano ha sido una de las grandes aventuras de la ciencia contemporánea en la que un consorcio internacional con una dotación de 3.000 millones de dólares, afrontó el objetivo de determinar la secuencia de pares de bases que componen el ADN, en un plazo que se fijó en 15 años. Stephen Hall, en un artículo titulado la "revolución genómica" manifiesta que *"la comunidad científica se halla desanimada y dividida"*. En realidad, no existen dudas al proyecto genómico, ya que sobre él hay unanimidad en que ha supuesto un cambio radical sobre la forma para la realización de la investigación biomédica. El problema, radica en que los estudios derivados del proyecto genómico no han alcanzado los resultados médicos augurados hace un decenio.

Grandes especialistas en el ámbito de la oncología, reconocen que en comparación con los recursos invertidos los beneficios aportados por la genómica en este campo han sido modestos. El problema, se cifra en la pregunta de si el modesto impacto médico de las investigaciones se debería a la ineficacia de la estrategia empleada, que se ha basado en la hipótesis de que ciertas variantes frecuentes tendrían una mayor presencia en los individuos con una determinada enfermedad. Esta cuestión, ha abierto una brecha en la comunidad científica. Hay expertos, entre los que destaca Eric S. Lander, del Instituto Tecnológico de

Massachusetts, que defienden la eficacia de la estrategia de las variantes frecuentes. Aunque la gran mayoría de las variantes frecuentes no han arrojado luz sobre la biología de las enfermedades.

El debate se centra en la necesidad de un método alternativo para resolver el problema de la "*heredabilidad perdida*". Otro enfoque es el de dirigir el punto de mira a las "*variantes raras*", concepto que no es fácil de distinguir del de variantes frecuentes. Bodmer propone que "*rara*" hace referencia a una mutación que afecta a entre el 0,1 y el 1-2 % de la población; frecuencia que está por debajo de la resolución que ofrecen los estudios actuales de asociación del genoma completo. Parece que hay que trascender la genética tradicional, dada la complejidad molecular del genoma: regiones no modificantes, epigenética y sus señales, y que es fundamental comparar secuencias de genomas completos, para lo que se necesita el recurso de la técnica de nueva generación de técnicas de secuenciación rápida y barata.

Por otro lado, un grupo creciente de biólogos cuestionan la validez de la hipótesis de las variantes frecuentes; entre ellos figuran científicos tan relevantes en genética médica como Mary-Claire King y Jon McClellan, de la Universidad de Washington y Walter Bodmer. La estrategia seguida por los expertos en genómica que abrazaron la hipótesis de las variantes frecuentes, se orientó a identificar los polimorfismos de un único nucleótido (SNP de su nombre en inglés, "single nucleotide polymorphism") y a examinar los SNP dispersos que suelen existir entre las personas, para determinar las versiones predominantes entre quienes padecen ciertas enfermedades. A continuación, los SNP asociados estadísticamente a la enfermedad permitirán identificar variantes génicas cercanas (heredadas junto con los marcadores) que serían responsables de la enfermedad.

El Proyecto genoma humano (PGH), va a constituir una base importante de la Medicina del futuro. En la actualidad, podemos decir que se ha concluido una primera etapa, ya que la segunda es el proyecto proteoma humano o Proteómica. Craig Venter, el científico que presentó, hace ya 10 años, el genoma humano en la Casa Blanca ante Bill Clinton, ha dado un paso más hacia la creación de vida. Tras más de 15 años de trabajo, él y su equipo lograron fabricar en el laboratorio el ADN completo de la bacteria 'Mycoplasma mycoides' e introducirlo en una célula recipiente de otra especie llamada 'Mycoplasma capricolum'. Este trabajo, publicado en la revista 'Science', trata de la primera vez que un investigador crea, con todas las implicaciones que esta palabra tiene, una forma de vida sintética, cuyo material genético procede de cuatro botes de productos químicos. Para lograrlo, los investigadores fabricaron las unidades básicas del ADN de la bacteria 'Mycoplasma mycoides' y las ensamblaron como si de un rompecabezas se tratase. Una vez montado el complicado puzzle, vaciaron una célula de otra especie de bacteria e introdujeron el código genético sintético en la célula recipiente. Sin

entrar a debatir sobre la ética, la importancia de la Biotecnología en la Medicina del Futuro, que estudia el uso de la biotecnología en la salud humana para obtener diagnósticos, desarrollar tratamientos o determinar el futuro de esos tratamientos, está suficientemente demostrada.

El tema de la salud humana, lidera el sector de la Biotecnología, ya que supone el 70% de los estudios sobre este ámbito, teniendo a la célula como fábrica, el uso del sistema inmune como defensor frente a 'enemigos' concretos causantes de enfermedades, el desarrollo de medicamentos muy específicos o el uso del material genético y de los tejidos para la reparación de complicaciones en el organismo.

La reproducción y manipulación de embriones humanos y la fecundación *in vitro*, ha posibilitado tener descendencia a millones de personas, aunque como contrapartida se haya generado un debate bioético incesante entre los partidarios y detractores de la utilización de esta técnica. La investigación genética, ha realizado un enorme avance en el diagnóstico genético pre implante, que ha generado un debate ético añadido. En nuestro país, solo se aplica en casos de enfermedades genéticas graves. La selección de embriones con fines terapéuticos, ha permitido el nacimiento de niños concebidos para curar a un hermano. Los beneficios para la medicina serán inmensos, a pesar de que cómo decíamos anteriormente, aun no se hayan cubierto todas las expectativas. Además, el desarrollo del Proyecto genoma humano servirá para el desarrollo de la medicina predictiva. Otra de las aplicaciones que ha generado el PGH, está referida a lo que denominamos medicina personalizada, es decir tener en cuenta las características del genoma de cada individuo, tanto en la administración de fármacos (Farmacogenómica), como en la toxicología (Toxicogenómica) y en la alimentación (Nutrigenómica).

La aplicación de la genómica al medio ambiente (genómica ambiental), desarrollada por Craig Venter, surgió para analizar la variedad genética del mundo marino, descubriéndose 400 nuevos microorganismos y seis millones de genes nuevos. También, se debe a este investigador la síntesis química de un genoma bacteriano completo. Una aplicación práctica de este proyecto sería la obtención de combustibles baratos a partir de organismos sintéticos. No podemos olvidar las terapias génicas, considerando que las enfermedades candidatas para ser tratadas deben ser monogénicas y recesivas.

A partir de lo anteriormente citado, podríamos concluir que la palabra Biotecnología ha entrado en nuestra sociedad y en nuestras vidas, no como una moda. Este término, que se utiliza de una manera global, es el camino para combatir el hambre, las enfermedades y mejorar nuestra salud y calidad de vida en el mundo superpoblado que nos ha tocado vivir y que heredarán nuestros hijos.