

R. 290.255



JULIO RODRIGUEZ VILLANUEVA

Catedrático de Microbiología de la Universidad de Salamanca

|   |    |
|---|----|
| Introducción .....  | 9  |
| Las bases de la Biología: La revolución biológica.....      | 18 |
| Manipulación de genes e Ingeniería genética.....            | 25 |
| La revolución de la biología.....                           | 26 |
| Aplicaciones de la clonación molecular a Saccharomyces..... | 33 |

# LA NUEVA REVOLUCION BIOLOGICA

## LA BIOTECNOLOGIA

Discurso leído en la solemne apertura del Curso Académico 1983-84

|   |    |
|---|----|
| El significado de las investigaciones.....                          | 58 |
| El impacto de las tecnologías.....                                  | 61 |
| Las nuevas industrias biotecnológicas.....                          | 63 |
| Situación actual de la biotecnología en Europa.....                 | 67 |
| Interés por la biotecnología a nivel internacional.....             | 67 |
| El Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial, CDTI.....      | 67 |
| Objetivos y acciones a desarrollar.....                             | 67 |
| Programas de formación de investigadores.....                       | 67 |
| Formación de especialistas en España.....                           | 67 |
| Financiación de las investigaciones.....                            | 67 |
| El informe de la OECD sobre biotecnología.....                      | 67 |
| Conclusiones y recomendaciones de los expertos de la OECD.....      | 67 |
| El Centro Internacional de Ingeniería Genética y biotecnología..... | 67 |
| Programa Iberoamericano de biotecnología.....                       | 67 |
| Preocupación y dudas sobre la biotecnología.....                    | 67 |
| Consideraciones ético-sociales.....                                 | 67 |
| El impacto de los aspectos genéticos sobre la Sociedad.....         | 67 |
| Problemas.....  | 67 |
| Perspectivas de aplicación de los avances.....                      | 67 |
| Información bibliográfica.....                                      | 67 |



22 FEB. 1984

EDICIONES UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

1983



JULIO RODRIGUEZ VILLANUEVA  
Contributor de Microbiología de la Universidad de Salamanca

*En recuerdo de nuestra hija Isabel.*

© EDICIONES UNIVERSIDAD DE SALAMANCA  
Julio Rodríguez Villanueva

Ediciones Universidad de Salamanca  
Apartado 325  
SALAMANCA (España)

ISBN: 84-7481-258-5  
Depósito Legal: S-561-1983

Fotocomposición: Secretariado de Publicaciones de la  
Universidad de Salamanca

Impresión y encuadernación: Imprenta Calatrava  
Libreros, 9. Tfo. 21 41 18

EDICIONES UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

1983

## LA NUEVA REVOLUCION BIOLOGICA. LA BIOTECNOLOGIA

*En algunos días, las genéticas moleculares*

*través del poder de clonar la vida a una escala*

|   |     |
|---|-----|
| Introducción .....  | 9   |
| Las bases de la Biología: La revolución biológica.....                                    | 18  |
| Manipulación de genes e ingeniería genética. ....   | 25  |
| La aportación de la Microbiología. ....   | 26  |
| Aplicaciones de la clonación molecular a <i>Saccharomyces</i> .....                       | 33  |
| Importancia de las colecciones de microorganismos.....                                    | 34  |
| Desarrollo de vectores de clonación. ....   | 41  |
| Relación de la genética con las fermentaciones.....                                       | 45  |
| Aportaciones de la ingeniería genética a la Agricultura.....                              | 46  |
| El potencial energético de la biomasa.....  | 49  |
| La tecnología de hibridomas y los anticuerpos monoclonales.....                           | 52  |
| El significado de las investigaciones oncológicas. ....                                   | 58  |
| El impacto de las tecnologías genéticas. ....   | 61  |
| Las nuevas industrias biotecnológicas. ....   | 63  |
| Situación actual de la biotecnología en Europa. ....                                      | 67  |
| Interés por la biotecnología a nivel internacional. ....                                  | 73  |
| El Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial, CDTI. ....                           | 75  |
| Objetivos y acciones a desarrollar por el CDTI.....                                       | 77  |
| Programas de formación de técnicos en biotecnología.....                                  | 78  |
| Formación de especialistas en biotecnología en España.....                                | 80  |
| Financiación de las investigaciones tecnológicas. ....                                    | 83  |
| El informe de la OECD sobre biotecnología.....  | 87  |
| Conclusiones y recomendaciones de los expertos de la OECD.....                            | 90  |
| El Centro Internacional de Ingeniería Genética y biotecnología.....                       | 92  |
| Programa Iberoamericano de Biotecnología. ....  | 97  |
| Preocupación y dudas sobre las manipulaciones genéticas. ....                             | 100 |
| Consideraciones ético-sociales. ....  | 101 |
| El impacto de los aspectos genéticos sobre la Sociedad.....                               | 108 |
| Problemas legales en torno a la ingeniería genética: La controversia de las patentes..... | 112 |
| Perspectivas de aplicación de los descubrimientos. ....                                   | 115 |
| Información bibliográfica. ....   | 121 |

*«Sin ninguna duda, los genéticos moleculares poseen hoy el poder de alterar la vida a una escala que jamás pudieron pensar los científicos más serios».*

J.D. Watson y J. Tooze

«The DNA Story» (1981)

*Magfco. y Excmo. Sr. Rector.*

*Excmos. e Ilmos. Srs.*

*Señoras y Señores.*

A lo largo de la Historia, la ciencia y la tecnología con mutua independencia, han aportado enormes beneficios a la Humanidad. Sin embargo en nuestro siglo, se ha ido produciendo una creciente integración de la ciencia con la tecnología haciendo que esta última, en lugar de desarrollarse de manera empírica, evolucionase sobre unas bases científicas. Esta integración de los conocimientos con los procedimientos ha caracterizado la actividad intelectual de muchos grandes creadores científicos, de los que sin duda es buen ejemplo Louis Pasteur, considerado en muchos aspectos como el padre de la biotecnología, a la que nos vamos a referir en este discurso. Actualmente la rapidez y eficacia de los intercambios de información contribuyen a su difusión y aplicación generalizada, siendo múltiples las consecuencias de esta evolución. La amplitud y complejidad de algunos campos, como el de la biotecnología, son actualmente tan enormes que obligan a examinar sus fines, a orientar y organizar sus actividades y a planificar el desarrollo de las instituciones implicadas en ellas.

Las perspectivas que se ofrecen en cuanto a los beneficios que la humanidad puede derivar de la aplicación de la ciencia son ciertamente muy brillantes, pero no están exentas de peligros. Como se ha subrayado especialmente a nivel de la UNESCO, el estudio de las interacciones entre ciencia, tecnología y sociedad, constituye un campo clave en el que la comunidad internacional debe establecer una jerarquía de objetivos de investigación, que refleje la aceptación de unos valores comunes y universales en cuanto a las finalidades de la ciencia. En la mayoría de los países en desarrollo, la tasa de crecimiento de los recursos asignados a la ciencia, aún siendo apenas la décima parte de la de los países industrializados, no ha dejado de aumentar en valor relativo.

En las últimas décadas, los progresos espectaculares de la ciencia y la tecnología, fuente de poder económico y militar, han incitado a muchas naciones a invertir una parte creciente de sus recursos materiales y humanos en trabajos de investigación y en programas de formación científica y tecnológica. Los países desarrollados dedican a la investigación una parte de su PIB que va del 0,5 al 4 por ciento. Al mismo tiempo, los sistemas de enseñanza superior y técnica experimentan grandes transformaciones tanto en sus características como en su amplitud, con la vista puesta en proporcionar el personal científico y técnico necesario.

Las actividades de investigación y formación han marchado paralelas a la expansión de las aplicaciones de la ciencia y la tecnología, en todos los campos de la vida económica y social. La innovación técnica que de ello se deriva desempeña por sí misma, y como factor independiente, un papel considerable, junto al capital y el trabajo, en el crecimiento económico. Entraña así mismo, cambios notables en los modos de vida que son profundamente transformados, con una amplitud sin precedentes, debido a la introducción de nuevas tecnologías. La envergadura de las consecuencias que las actividades científicas y tecnológicas tienen para la sociedad y la importancia de los recursos que exigen, han incitado a las naciones a ocuparse de todos los problemas relativos al desarrollo de la ciencia y de la tecnología y a influir en este desarrollo que, en una sociedad, depende en primer término de la claridad con la que se perciba la necesidad de que evolucionen los conocimientos y de aprovechar esa evolución como base para la acción. La demanda de ciencia y tecnología expresada por ciertos grupos sociales, va dirigida al grupo especial integrado por los investigadores, ingenieros y técnicos. La amplitud de esta demanda depende de valores sociales, económicos y culturales e implica unas motivaciones y unas prioridades de valores, siendo su importancia decisiva.

Las condiciones específicas del trabajo científico y en particular de la investigación, son fundamentales y sobre todo, se precisa un ambiente. La creación científica exige una cierta libertad, tanto en el campo de la ciencia básica como en el de las aplicaciones.

Autorizadas voces han subrayado que la formulación de una política científica y tecnológica plantea ciertas dificultades específicas que no se dan en el mismo grado en otros aspectos de la política nacional de desarrollo. Sin embargo es necesario establecer esta política en la mayoría de los países, ya que no es posible mantenerse en vanguardia en todo el frente de la ciencia y la tecnología. La situación de la ciencia moderna exige, en los campos más adelantados, una decidida cooperación internacional. Es indispensable la concentración de los escasos recursos disponibles en un reducido número de temas clave, cuidadosamente seleccionados entre los campos más críticos para el desarrollo a largo plazo y la políti-

ca científica de cada país consiste esencialmente en formular una selección rigurosa.

El potencial de investigación de una nación se mide por el número de personas que trabajan en actividades de investigación y desarrollo y por el número, la importancia y la calidad de los laboratorios e institutos de investigación. La eficacia de este potencial depende, en gran medida, de la organización de las instituciones y en especial de las universidades, y de una coordinación que favorezca la convergencia de sus esfuerzos; a su vez, determina la variedad y la dimensión de las realizaciones técnicas que puede acometer el país con perspectivas de éxito. La dimensión y la calidad del potencial científico y tecnológico determinan, en definitiva, el campo que puede cubrir un país y sirven para orientar las opciones entre las prioridades de investigación. No se debe ignorar tampoco que el enlace entre la investigación y el sistema de producción, condiciona el impacto que pueda tener la capacidad de investigación de una nación, empleada de forma óptima para su desarrollo, en los distintos sectores de la vida económica y social. La promoción de las relaciones entre las instituciones responsables de los estudios e investigaciones y los establecimientos que persiguen la finalidad de renovar y de transformar los modos de producción, se considera esencial y digna de apoyo. En numerosos países avanzados, la ciencia y la tecnología se han transformado hoy en una necesidad institucional básica de la sociedad. La organización de la ciencia y la tecnología ha suscitado problemas capitales, dado que es preciso contrastar las consideraciones éticas, políticas y jurídicas con las de carácter científico y técnico.

En la mayoría de las naciones más industrializadas, el aumento de los recursos dedicados a la labor de investigación y desarrollo (I + D) en los últimos años ha ido unido a un crecimiento paralelo del personal que trabaja en esas actividades y a una expansión de las instituciones y de los grupos de investigación que se dedican a ellas. Los esfuerzos que han desplegado los países en desarrollo han sido muy considerables en todas las regiones y en muchos de ellos la tasa de crecimiento de los gastos públicos de I + D ha resultado netamente superior a la de los gastos públicos en sectores tan importantes como, por ejemplo, la educación.

No parece necesario señalar que estamos en una época de desarrollo material y tecnológico extraordinariamente rápido y potente. Es uno de los aspectos más significativos del siglo actual, especialmente si se compara con otras facetas del desarrollo humano. El fenómeno de la explosión tecnológica se apoya en un desarrollo rápido de los conocimientos científicos en el área de las artes tecnológicas. La base del desarrollo tecnológico está constituida por un enorme campo de conocimientos científicos que van desde la física del estado sólido, la física nuclear, la electrónica, microelectrónica, termodinámica, física de polímeros, electroquímica hasta la misma biología molecular, en donde ahora nos situamos. La

demanda por parte de la sociedad del producto final, la tecnología, establece una fuerte presión y proporciona un abundante aporte de medios al desarrollo de la ciencia. La fuerte competencia y la rapidez de las interacciones mutuas a través de reuniones y publicaciones, establecen para la creación tecnológica un mecanismo muy acelerado de selección natural, con un período generacional de unos dos años.

En los últimos tiempos se han celebrado diferentes reuniones de científicos, patrocinadas por organismos internacionales, encaminadas a definir importantes programas de acción para movilizar y reorientar la investigación científica hacia problemas de las necesidades humanas y hacia nuevas prioridades. Se reconoce que está surgiendo una nueva conciencia acerca de la naturaleza y magnitud de los problemas mundiales y en relación a la forma en que dichos problemas afectan a los diferentes países. Al mismo tiempo, y por primera vez en la historia, el hombre tiene capacidad científica y tecnológica para eliminar la pobreza, el hambre, las enfermedades y otros problemas de toda la población mundial. Sin embargo, no basta con movilizar el potencial científico y tecnológico para superar estos problemas y calamidades. Se necesitan grandes cambios institucionales y el deseo de modificar las actitudes hacia la ciencia, la tecnología y la sociedad, para dar pasos hacia adelante y encontrar las adecuadas soluciones.

El impacto de las nuevas tecnologías, especialmente las basadas en la microelectrónica y en el progreso de la investigación biológica, tiene enormes posibilidades, no sólo porque cada una por separado puede revolucionar la industria, sino también porque, en particular la biotecnología, a largo plazo puede favorecer a los países en desarrollo. Este cambio permitirá revolucionar la utilización de la biomasa, influyendo en la producción de alimentos y, en último término, quizá, en la producción de energía. Es posible que sin tardar mucho, estos países en desarrollo se conviertan en grandes exportadores de energía y alimentos.

En el desarrollo tecnológico, los avances significativos son con frecuencia el resultado de una serie de pasos evolutivos, como lo son otras veces el de vencer una dificultad. Y es frecuente observar que el desarrollo tecnológico nos muestra un modelo que consiste en una continua aceleración en la marcha del progreso y curiosamente, en el campo de la biotecnología presenta serios intentos de sustituir el carácter innovador de la naturaleza por otros medios innovadores, tales como la «hibridación», que algunos podrán considerar menos naturales.

Tomando como punto de partida la ciencia y un sector de tecnologías, la biotecnología tiende a cubrir una amplia área de actividades industriales que no siempre resulta fácil delimitar. Cómo definir la biotecnología y establecer sus límites es una tarea compleja, aunque esta definición y límites son necesarios a nivel nacional e internacional por razones científicas, tecnológicas y económicas.

Es obvio que hacen falta definiciones comunes a la hora de tratar de establecer estadísticas, evaluar resultados y comparar presupuestos. Así nos encontramos con definiciones que van desde las más sencillas, que reducen la biotecnología simplemente a la ingeniería genética, a aquellas otras que abarcan todas las actividades en las que se utilizan materiales vivos, en particular las actividades agroalimentarias. Según la definición que ha facilitado la comisión de expertos de la OECD, la biotecnología es la utilización de las funciones biológicas como un instrumento tecnológico, junto con las actividades derivadas de su uso, tales como la purificación y la recuperación. Se reconoce asimismo el excesivo entusiasmo que ha despertado la biotecnología, por lo que se considera necesario un retorno a la realidad. Ello no quiere decir que no se deba reconocer el potencial de la biotecnología y las perspectivas que está abriendo, a pesar de las dificultades con las que se enfrentan algunos sectores de la especialidad.

La realidad es que se han facilitado más de una docena de definiciones distintas de la biotecnología, que en general se consideran excesivas, aún teniendo en cuenta los espectaculares avances logrados en varias áreas y el hecho de que la biotecnología y las industrias derivadas, están abriendo nuevos horizontes para las actividades humanas y especialmente a nivel empresarial.

Se acaba de celebrar en la Universidad de Cambridge una interesante reunión para conmemorar el XXX aniversario de la publicación por Watson y Crick de un trabajo sobre la estructura del DNA, hecho que permanece como uno de los acontecimientos más significativos en la historia de la Ciencia. Desde ese tiempo, miles de científicos han seguido investigando numerosos aspectos de la estructura y función del DNA con el fin de entender como está contenida la información genética en esta molécula y como ésta es elaborada en una forma tan increíble y ordenada. Los objetivos finales de estos esfuerzos investigadores incluyen los más básicos deseos humanos de entender los procesos moleculares de la vida y determinar las bases de muchas enfermedades genéticas y víricas del hombre, como primer paso para su erradicación. Como resultado de estos esfuerzos, actualmente se cuenta con una sólida base de información en genética molecular para futuras investigaciones. El desarrollo de la tecnología del DNA recombinante, en la última década, ha servido para excitar la imaginación de los científicos, debido a que nos ofrece una metodología poderosa para, tal vez, develar las muchas complejidades genéticas de los organismos superiores y para la ingeniería genética de microorganismos diseñados para producción de sustancias útiles, principalmente para las ciencias biomédicas y para la industria.

Los últimos 30 años han sido testigos de una increíble revolución en nuestro entendimiento de la estructura, de la forma de trabajar de la maquinaria genética de las células vivas. Aunque las implicaciones teóricas de este entendimiento eran



aparentes desde un comienzo, para los biólogos y químicos, los posibles beneficios prácticos de estos conocimientos en relación a la medicina, la agricultura y la industria sólo han llegado a ponerse totalmente de manifiesto más recientemente.

Y un beneficio potencial que captó la imaginación, tanto de los científicos como del hombre de la calle, fue la noción de la ingeniería genética, la modificación dirigida o casi la construcción de nuevas clases de dotaciones genéticas para animales, plantas y eventualmente el hombre.

La ingeniería genética es una nueva tecnología que está revolucionando el estudio de la biología, quizás con tanta profundidad como lo hizo el descubrimiento del gen. Existe una gran expectación en cuanto al impacto futuro de la nueva tecnología, pero no es posible vislumbrar por que lado nos puede afectar. Todo ello será el resultado de la capacidad recientemente adquirida por el hombre de cortar las moléculas de DNA por los sitios precisos deseados.

Se ha definido a la moderna Ingeniería Genética como la tecnología usada a nivel de laboratorio con el fin de alterar el aparato hereditario de una célula viva de tal forma que esta puede producir más o diferentes sustancias químicas, o ejecutar funciones completamente nuevas. Estas células alteradas pueden ser entonces utilizadas en la producción industrial.

El uso de los organismos vivos o sus componentes funcionales en procesos industriales es lo que se designa con el nombre de Biotecnología, procesos que son posibles gracias al hecho de que, durante su vida, los microorganismos producen de forma natural innumerables sustancias. Más precisamente se ha definido a la Biotecnología como el conjunto de procesos industriales que implica el uso de sistemas biológicos. Para algunas industrias, estos procesos requieren el uso de microorganismos previamente manipulados desde el punto de vista genético y las sustancias obtenidas suelen tener un elevado valor comercial, hasta el punto de que este nuevo conjunto de industrias están revolucionando el mercado de valores por su elevada cotización. Periodicamente la revista NATURE muestra la situación de este mercado de valores, recogiendo las fluctuaciones de las acciones de las firmas comerciales más destacadas. Es tal la envergadura económica de estos procesos que un elevado número de industrias diferentes se han especializado en la utilización de microorganismos como factorías naturales, cultivando poblaciones diseñadas para exaltar sus facultades biosintéticas.

Actualmente los avances logrados en este campo de la biotecnología son realmente espectaculares. En este sentido, la genética aplicada desempeña un importante papel en la mejora de la velocidad, eficiencia y productividad de estos sistemas biológicos. Permite la manipulación o la ingeniería del material genético de los microorganismos para producir las características deseadas. Se ha dicho que la ingeniería genética no es en sí una industria sino una técnica utilizada a ni-



vel del laboratorio, que permite al investigador modificar el aparato hereditario de la célula. La población de células alteradas idénticas, que crece a partir del primer microorganismo alterado, es la que realiza los varios procesos industriales.

Las principales y mayores consecuencias comerciales de la aplicación de la ingeniería genética se están produciendo en las industrias farmacéuticas, químicas y en las de preparación de alimentos. Por otro lado las potenciales aplicaciones comerciales de cierto valor para la minería, la recuperación de petróleo y el control de la polución industrial, que pueden tener interés en utilizar microorganismos manipulados en el medio ambiente abierto o natural, son por el momento todavía especulativas.

Las biotecnologías, según Albert Sasson, comprenden todo el conjunto de procedimientos de transformación de materias primas renovables y de producción, mediante el cultivo de microorganismos y de células animales y vegetales, de una gran variedad de sustancias útiles al hombre. El perfeccionamiento de estas biotecnologías y su desarrollo a continuación de los recientes descubrimientos hechos en biología molecular, provocarán cambios profundos en los planos económico y social, ya que las actividades bioindustriales que hay a la vista afectan a la producción agrícola y a la nutrición, a la satisfacción de las necesidades de energía y a la protección del medio ambiente. El impacto de las biotecnologías en los numerosos campos de su utilización al servicio del bienestar de los hombres es rico en promesas y la cooperación internacional está llamada a desempeñar un papel importante en la materialización de estas promesas. Contribuye de hecho al avance y a la difusión de los nuevos conocimientos en las disciplinas fundamentales que sostienen el progreso de las biotecnologías así como a la propagación de las innovaciones tecnológicas. Las actividades de la UNESCO se enfocan a desarrollar esta cooperación y a reforzar los programas nacionales de enseñanza, de investigación y de aplicación en materia de biotecnologías.

Esta labor de síntesis que hemos redactado, aporta informaciones útiles para todos aquellos que quieran conocer los diversos aspectos de un campo dinámico y prometedor de la ciencia y la tecnología. Se esfuerza también en presentar los conflictos de intereses, los problemas y los retos que, al igual que otras tecnologías de evolución rápida, provocan las biotecnologías al nivel del desarrollo industrial, de su transferencia a los países menos favorecidos y de su adaptación a diferentes situaciones económicas, sociales y culturales. La bibliografía consultada es sumamente amplia y recoge informaciones muy recientes sobre el tema.

Las fermentaciones microbianas, cuyo papel en la economía doméstica es bien antiguo, representan una proporción importante de los procesos biotecnológicos, que consisten en la utilización de bacterias, levaduras, hongos, algas y cé-

lulas animales y vegetales en cultivo, cuyo metabolismo y capacidad de biosíntesis están orientados hacia la fabricación de sustancias determinadas. Dominio privilegiado de los microbiólogos y de los enzimólogos, las biotecnologías se han beneficiado recientemente de los progresos decisivos realizados en virología, en bacteriología, en genética molecular y especialmente del descubrimiento de las técnicas de modificación y de transferencia de ácido desoxirribonucleico (DNA) entre organismos. Al englobar a la microbiología industrial y a la microbiología aplicada, las biotecnologías permiten, gracias a la aplicación integrada de los conocimientos y de las técnicas de la bioquímica, de la microbiología, de la genética y de la química, sacar partido, en el plano tecnológico, de las propiedades y capacidades de los microorganismos y de los cultivos celulares. Su evolución y su diversificación son además inseparables de la amplia empresa que consiste en dilucidar progresivamente los mecanismos de la vida, en la medida en que los resultados de las investigaciones fundamentales en biología celular y molecular están estrechamente asociados a la génesis de las innovaciones tecnológicas.

El perfeccionamiento, la intensificación y la automatización de las biotecnologías tradicionales como las fermentaciones microbianas, así como el nacimiento de nuevos procedimientos biotecnológicos contribuyen al desarrollo de la bioindustria. Esta comprende, por un lado, las actividades industriales en las que las biotecnologías pueden sustituir a las tecnologías normalmente empleadas hasta ahora (síntesis de productos aromáticos y de productos para la industria textil; producción de metanol, etanol, biogas e hidrógeno; extracción de ciertos elementos metálicos) y de otra parte, las actividades en las que las biotecnologías tienen un papel motor esencial. En este último caso se trata de campos de la industria alimentaria (producción masiva de levaduras, algas y bacterias con vistas a la obtención de proteínas, de amino ácidos, de ácidos orgánicos, de vitaminas y de enzimas), del aumento de la productividad agrícola (clonación y selección de variedades a partir de tejidos vegetales cultivados *in vitro*, bio-insecticidas), de la industria farmacéutica (producción de vacunas, biosíntesis de antibióticos, de hormonas y de interferones) y de la lucha contra la polución (tratamiento de las aguas residuales y transformación de los desechos y de los subproductos agrícolas e industriales).

El campo de las biotecnologías, según Sasson, está lleno de promesas. En efecto, además de la contribución, a escala familiar, de pueblo e industrial, de tecnologías ya probadas y en curso de rápido perfeccionamiento como las fermentaciones microbianas, la producción de bio-gas o la inoculación de las semillas de leguminosas con rizobacterias, las biotecnologías podrían aportar, a plazo más o menos largo, soluciones a los problemas de la penuria alimentaria y del déficit de proteínas y contribuir a la revolución terapéutica que descansará en el

progreso de la bioquímica celular, de la biología molecular y de la inmunología y que cada vez recurrirá más a sustancias biológicas para luchar contra los diversos estados patológicos.

Las biotecnologías contribuyen, a la vez, a la conservación de la diversidad genética (colecciones de cultivos microbianos, selección de nuevas cepas de microorganismos y de nuevas variedades de plantas cultivadas) y a la innovación tecnológica. En este sentido las biotecnologías se apoyan más en la ingeniosidad y la maña que en las ciencias y en las técnicas de logística pesada, y su desarrollo se encuentra al alcance de los países menos favorecidos, siempre que los objetivos estén bien definidos. Los factores limitantes son los hombres y sus ideas, lo cual confiere un papel capital a la formación, a los intercambios y a la cooperación.

Pero, en la medida en que ciertas biotecnologías desembocan en una bioindustria intensiva en capital, que conlleva riesgos financieros, grandes gastos de investigación —desarrollo, inversiones elevadas por parte de firmas comerciales para la conquista de nuevos mercados y un gran esfuerzo de investigación fundamental, las condiciones de elección, de transferencia y de utilización de las biotecnologías en función del contexto económico, social y cultural, merecen una atención especial. Así pues, las técnicas de recombinación genética pueden presentar costes tan desproporcionados e inconvenientes semejantes a los inducidos por la robótica en países en donde la abundancia de mano de obra y la escasez de capital imponen caminos que pasan por la utilización de tecnologías apropiadas, como el perfeccionamiento de las fermentaciones tradicionales, el mejoramiento de las técnicas de producción de «compost» y la producción de bio-gas, la hidrólisis de la celulosa, el aumento de la fijación simbiótica del nitrógeno atmosférico, etc.

El impacto de las biotecnologías y las ventajas que se pueden esperar de ellas van acompañados, como sucede con otras tecnologías nuevas y atractivas, de interrogantes y de problemas nuevos que afectan, entre otras cosas, a la evolución de la investigación en biología, a los informes entre las instituciones de investigación fundamental, a las industrias, a la ética de la profesión del biotecnólogo, a la prevención de riesgos de ciertas experiencias y al papel del Estado y de las industrias.

Los proyectos recientes de transformar los cultivos microbianos y celulares en agentes despolucionantes, en recuperadores de minerales, en productores de energía, de proteínas, de hormonas y de sustancias medicamentosas han suscitado, en un buen número de países, un gran interés y han provocado la movilización de recursos importantes para la creación o el desarrollo de una bioindustria. Las firmas nacionales o los grandes grupos transnacionales mineros, químicos, petroleros o farmacéuticos, implicados en este desarrollo no ocultan sus ambicio-

nes. Cotizadas a menudo en la Bolsa, enzarzadas en una competición en la que los imperativos comerciales y científicos están íntimamente ligados, estas compañías intentan aprovecharse de los mercados potenciales, que se cifran en miles de dólares. Esto explica la aspereza de la lucha entre laboratorios de investigación, la carrera contra el tiempo y el secreto que rodea a ciertas investigaciones. En el plano de los Estados, hay una gran preocupación por no agravar la dependencia tecnológica nacional.

Es por esto por lo que la cooperación internacional y regional puede jugar un papel importante al situar en la perspectiva correcta los progresos en biotecnología, con el fin de asegurar la transferencia de las tecnologías mejor adaptadas al contexto económico-social de los diferentes países. La producción de biogas, la bioenergética, la fabricación de vacunas seguras y baratas son, por ejemplo, campos que ofrecen beneficios seguros y a corto plazo y que se prestan a investigaciones orientadas de calidad. Estos campos podrían además evolucionar hacia una mayor sofisticación de las investigaciones y de las tecnologías, que en el momento actual está reservada a un pequeño número de países.

La UNESCO, una de cuyas misiones constitucionales es promover la cooperación científica y técnica internacional con vistas al avance de los conocimientos, reforzar las infraestructuras de investigación y formación, favorecer la libre circulación de saberes y técnicas, se ha esforzado, desde el comienzo de los años 1960, en estimular las investigaciones en microbiología aplicada y en biología celular, de manera que se reduzcan las desigualdades en este dominio y en facilitar la adaptación y la propagación de las tecnologías nuevas. En su plan a plazo medio, para 1984-1989 las actividades previstas comprenden, además del aumento de la cooperación internacional y regional gracias a la extensión de una red de centros de recursos microbianos (MIRCEN), la formulación y la creación, en los Estados miembros, de políticas y de programas de formación de investigación y de aplicación, al mismo tiempo que una mejor percepción de las consecuencias sociales y culturales de la introducción y del desarrollo de las biotecnologías.

Otra misión esencial de la UNESCO es contribuir a la comprensión de la ciencia y la tecnología por el público así como a la adecuación y a la difusión del saber, gracias a una vulgarización científica y tecnológica de calidad, adaptada a las formas de pensar de cada cultura, a las necesidades y al nivel de cada público.

### **Las bases de la Biología: La Revolución Biológica**

Pocos, en la primera mitad de nuestro siglo, se hubieran atrevido a profetizar la revolución producida en la Biología durante las dos últimas décadas. Para

describir la historia de la revolución molecular en este área, es necesario poner un énfasis especial en su dependencia de la aparición de la genética molecular, de la fusión de la genética y la bioquímica, así como del desarrollo de técnicas sumamente mejoradas para el estudio de las macromoléculas. En su vanguardia, según escribía el gran biólogo y filósofo de la ciencia de la Universidad de Harvard, el Profesor Bernard Davis, al hacer referencia a la citada revolución biológica, figura ese grupo selecto de investigadores en cuyas manos las entidades formales y los procesos de la genética llegaron a transformarse en sustancias concretas y en reacciones. El campo resultante, denominado generalmente «biología molecular», se ha enfocado hacia el análisis detallado de estructuras e interacciones en un rango de dimensiones que habían sido hasta entonces «terra incógnita», y que se sitúa entre las pequeñas moléculas de los bioquímicos y las estructuras visibles de los morfólogos. Estos avances dependieron grandemente del desarrollo de técnicas que contribuyeron a simplificar y afinar el análisis de macromoléculas, y de la marcha de una industria diseñada para proporcionar los instrumentos y materiales idóneos.

La más importante consecuencia de estas contribuciones ha sido el planteamiento de la idea de la unidad de la biología, en términos de las características universales desarrolladas pronto en la evolución y, también, en términos de continuidad entre estructuras moleculares y morfológicas. E incluso una consecuencia más profunda ha sido el entendimiento de los mecanismos que proporcionan a los seres vivos su capacidad única de funcionar y crecer por acumulación de entropía negativa, a expensas de incrementar la entropía del ambiente que les rodea.

Se vió que las fuerzas físicas se encontraban organizadas de maneras nuevas que proporcionan el almacenamiento de información molecular y el flujo de la misma. De hecho el DNA, como una computadora, almacena un programa sobre una cinta monodimensional y las células utilizan esta información para especificar las estructuras de su maquinaria funcional. Pero aún más, esta maquinaria incluye proteínas reguladoras cuyo flujo de información sobre el estado de la célula y su entorno dirige el flujo de la materia y de la energía. La base de estos secretos estaba ya implícita en el término primitivo de organismo, con su énfasis en la organización. Con estos avances, la aspiración de los estudios bioquímicos no permanecía por más tiempo restringida al análisis de mecanismos químicos. Se puede también definir de forma inequívoca la función biológica de un enzima en la vida de una célula, basándose bien en sus respuestas regulatorias, como en las consecuencias de su alteración por mutación. Con independencia de la biología molecular y para apreciar el amplio ámbito de la revolución operada en la biología y cuyas fronteras están creciendo continuamente, resulta imprescindible evaluar otros retos que se plantean tanto a nivel de la biología celular y del desarrollo, como en la neurobiología y la biología evolutiva.

Con los estudios iniciales que señalaron la relación entre genes y enzimas, y otras investigaciones con mutantes y de carácter bioquímico, se fué precisando el amplio mapa del metabolismo intermediario. El resultado fue un amplio conjunto de conocimientos, imprescindible para comprender el intrincado entramado de interacciones reguladoras de una célula.

Sin embargo, a pesar de esta fusión de la genética con la bioquímica, el gen era sólo una unidad formal. Las aportaciones de Avery y colaboradores en 1944 permitieron romper esa barrera y demostrar el papel del DNA como el material genético. Este descubrimiento sirvió para iniciar el estudio de la genética molecular, si bien su profundo significado no fue reconocido hasta años más tarde.

El descubrimiento del grupo de Avery no sólo estableció la naturaleza química del gen sino que sirvió además para revelar la posibilidad de la transferencia de genes entre las bacterias, a través de los procesos de conjugación y transducción. El significado evolutivo de estos procesos es extraordinario y profundo, dando pie a la posibilidad de transferencia ocasional de genes en este tipo de células, incluso antes de que se desarrollara la regulación de la distribución de los genes en la reproducción sexual de los eucariotas.

Una serie de circunstancias hicieron de las bacterias instrumentos ideales de investigación biológica debido a su pequeño tamaño y a la rapidez con que se duplicaban (a partir de un simple progenitor se pueden generar  $10^9$  bacterias durante una noche), así como por la facilidad de seleccionar mutantes con características determinadas.

Los estudios con los fagos y el mejor conocimiento de su multiplicación facilitaron ventajas adicionales a los trabajos con bacterias. Así la virología crecía rápidamente hacia una disciplina con plena responsabilidad y con crecientes implicaciones tanto para la evolución como para la biología celular, sin olvidar sus otras responsabilidades en relación con las enfermedades infecciosas.

Posiblemente la principal razón del retraso en la respuesta al papel genético del DNA fue que este hecho, por sí mismo, no parecía aportar luz alguna a los problemas de la genética. Pero la situación cambió drásticamente en 1953 cuando Watson y Crick propusieron la estructura de doble hélice para el DNA, ya que la complementariedad de los dos hebras da inmediatamente respuesta a la vieja pregunta de cómo los genes pueden codificar su propia replicación. Esta aportación supuso inmediatamente un notable estímulo para otros estudios íntimamente relacionados y fomentó una considerable discusión sobre otros temas biológicos de carácter básico que no tardaron mucho en encontrar la adecuada explicación.

A partir de entonces la genética molecular creció rápidamente y se desarrolló gracias a la interacción de una sucesión de nuevos conceptos y nuevos métodos. Los resultados han facilitado profundas introspecciones en muchos aspectos de

la estructura y función del DNA. Actualmente sabemos mucho acerca del aspecto enzimático de la replicación de los genes, sobre como mantienen su extraordinaria fidelidad, como mutan ocasionalmente y como son transcritos a RNA y son expresados como secuencias de aminoácidos según las normas de un código genético. Sabemos como se regula su expresión, como se recombinan en nuevas disposiciones, se intercambian entre un virus y un cromosoma, y se expanden en número a medida que se desarrollan organismos más complejos.

Como ha afirmado Bernard Davis, la estructura del DNA ha facilitado a la Biología, al igual que la estructura del átomo ha hecho para la Química, un conjunto de principios y propiedades que explican una enorme variedad de fenómenos así como para el resurgir de una enorme variedad de organizaciones de la materia. En otro sentido, ha permitido descubrir la base de aspectos relacionados con la teoría de la evolución y sentar las bases físicas de la herencia y de su variación, con las implicaciones acerca del origen del hombre. El estudio del DNA también abre el nuevo mundo de la química macromolecular, produciendo resultados de valor inestimable para los trabajos de hibridación y el desarrollo de las nuevas tecnologías de gran impacto en las modernas aplicaciones de los conocimientos biológicos.

Es además cierto que, incluso antes de que el análisis de la secuencia de bases fuese posible, el uso ingenioso de los métodos puramente genéticos, en bacterias, sirvió para definir el gen en términos moleculares, como una unidad de función y como una unidad de recombinación. Se pensaba que el gen tenía una estructura molecular definida dentro del cromosoma y que las recombinaciones tenían lugar en regiones especiales, pero luego Benzer demostró que estas recombinaciones pueden ocurrir en cualquier lugar y que no existen discontinuidades moleculares en los cromosomas. Los trabajos de Benzer también proporcionaban luz a los fenómenos de mutagénesis y a la variación de sus frecuencias. La doble organización del DNA es utilizada en la naturaleza no sólo en la replicación y en la recombinación, sino también en la reparación de los errores de replicación. Precisamente la reparación del DNA estaba considerada como la más impredecible propiedad del DNA, aunque retrospectivamente se pueda reconocer como una necesidad para explicar la extraordinaria estabilidad del DNA y la también extraordinaria fidelidad de la replicación. Los estudios enzimológicos, iniciados por Kornberg con la síntesis de DNA «in vitro», han aportado ideas y luz sobre los procesos de replicación, recombinación y reparación. Y aunque los mecanismos que regulan la iniciación de la replicación del DNA, y por tanto los procesos de división celular, son en parte desconocidos, no cabe duda de que los estudios bioquímicos del DNA han avanzado enormemente y han sentado las bases para aportaciones posteriores, fundamentales para el sorprendente despegue de la ingeniería genética y de la misma biotecnología. El conocimiento de la química y biología

de los fagos (virus) y plásmidos hace que puedan producir su impacto. Se comprueba que las variaciones en las secuencias del DNA son utilizadas no sólo para codificar diferentes productos sino también para influir sobre otras propiedades de mayor transcendencia en la vida celular.

En relativamente poco tiempo se precisan las bases de la expresión génica y se explica el funcionamiento del código genético, encontrándose además que los pasos individuales de la maquinaria de síntesis de proteínas son extraordinariamente simples, con la contribución de los ribosomas. El proceso de síntesis de proteínas requiere una extraordinaria cantidad de energía y este elevado precio se paga evidentemente para obtener algunas ventajas entre las que se han de contar su enorme fidelidad a pesar de la rapidez del crecimiento de las cadenas polipeptídicas, unos 15 aminoácidos por segundo, y además su flexibilidad. El mecanismo puede producir cualquier longitud de cadena y cualquier secuencia, lo cual tiene un indiscutible valor evolutivo de supervivencia. Un avance decisivo de la bioquímica clásica fue el encontrar que la maquinaria principal de trabajo de la célula consistía en cientos de proteínas, cada una con uno o más lados que se combinan de forma no covalente con ligandos específicos y así nos encontramos con una gran variedad de lugares de combinación en enzimas, anticuerpos, antígenos, proteínas reguladoras y del transporte en membranas así como en las proteínas estructurales que contribuyen a mantener juntas las células y los órganos. Dado que los principios que cuentan para la especificidad tridimensional de las proteínas han sido considerados como algo fundamental, varias técnicas han adquirido gran importancia en la detección y aislamiento de proteínas específicas y en el análisis de su estructura molecular. Los métodos cromatográficos pueden resolver fácilmente mezclas de proteínas procedentes de una célula, para luego proceder a su caracterización. La interacción con anticuerpos, puede añadir extraordinaria sensibilidad a su identificación, mientras que los métodos de estudio de secuencias de residuos de aminoácidos, desarrollados por Sanger, se han hecho ahora más fáciles y simples gracias a los procesos realizados en aparatos automatizados. Los estudios de estructura de proteínas han demostrado posteriormente que los productos de muchos genes no permanecen como tales sino que sirven de precursores que sufren varias modificaciones, y que suponen hoy un área de trabajo que se expansiona rápidamente y promete interesantes resultados.

En años recientes ha sido descrito todo un conjunto de mecanismos de regulación de genes, sobre todo en bacterias, actuando unos sobre genes y otros sobre enzimas. En relación con esto se afirma que la cinética de las enzimas alostéricas muestra otras propiedades adicionales de gran valor para el organismo. Las proteínas alostéricas representan, además, un segundo mecanismo para la transferencia molecular de información.

La extensión de la genética molecular a los organismos superiores ha progresado considerablemente en la última década, gracias al desarrollo de una metodología mediante la cual pequeños trozos de DNA de cualquier origen pueden ser insertados en un vector circular, un plásmido o un bacteriófago, que puede ser crecido en bacterias mediante clonación, técnicas que han sido ampliamente discutidas y revisadas en multitud de artículos y libros, razón por la que sólo los comentaremos brevemente.

Ahora es algo relativamente fácil, mediante hibridación «por disparo» del DNA total de un mamífero, obtener una mezcla de unas  $10^5$  bacterias que colectivamente contienen el total del genoma. Aquellas bacterias que han incorporado un segmento específico, con frecuencia pueden ser identificadas por su hibridación con un mRNA radiactivo o por su traducción a proteínas identificables. Además, mediante la utilización de varias enzimas de restricción, cada una de las cuales corta el DNA por una definida secuencia específica de bases, los segmentos pueden luego cortarse en fragmentos definidos, suficientemente cortos (menos de 200 nucleótidos) como para poder estudiar su secuencia de bases, mediante técnicas sencillas desarrolladas por Maxam y Gilbert y por Sanger. La técnica recombinante ha revelado ya importantes sorpresas acerca de la organización de los genomas de los mamíferos. Una de las principales esperanzas es que ayudará a dilucidar el mecanismo evasivo y complejo de la regulación génica, implicado en la ontogenia de los organismos superiores.

Las promesas médicas y comerciales de la tecnología del DNA recombinante han recibido justificadamente amplia atención, aunque hasta ahora sólo se han obtenido proteínas animales y más bien en pequeñas proporciones. No obstante, parece razonable pensar en un rápido progreso de las cosechas y la extensión de estas promesas a una innumerable cantidad de productos. Como quiera que la regulación génica en eucariotas es completamente diferente a la de procariotas, parece posible que la clonación de moléculas recombinantes en los eucariotas más simples, las levaduras unicelulares, sea de gran valor tanto para estudios fundamentales, como para la producción comercial. La clonación en estos organismos y en cultivos celulares se está expandiendo rápidamente.

A pesar de los grandes avances de la Biología a lo largo de las últimas décadas, la herencia se había considerado siempre como una de las características más misteriosas de la vida. Por esta razón, el haber comprendido en los últimos años que la estructura del DNA ya nos permite entender prácticamente todas las características fundamentales al nivel molecular, es algo sumamente significativo; es decir que no sólo se aprecia que las leyes de la química son suficientes para comprender la estructura de las proteínas, sino que son también compatibles con todos los fenómenos hereditarios conocidos. Y en base a los últimos avances a nivel

molecular, se tiene hoy la seguridad, compartida por todos los bioquímicos, de que las restantes características de los seres vivos, por ejemplo la permeabilidad selectiva a través de las membranas celulares, la contracción muscular, la conducción nerviosa, y los procesos auditivos y de la memoria, no tardarán mucho en aclararse completamente, en función de las interacciones coordinadoras de las moléculas de pequeño y mayor tamaño. En consecuencia, según ha afirmado James D. Watson en su conocida obra «Biología Molecular del Gen», se tiene confianza plena en que la investigación futura, de la misma o mayor intensidad que la dedicada a la genética, llegará a proporcionar al hombre la capacidad para describir plenamente las características esenciales que constituyen la vida. En la actualidad se conocen prácticamente todas las características importantes de un elevado número de proteínas de cierto tamaño, así como de la sustancia genética primaria, el DNA, y se ha visto que en todos los casos rigen las mismas leyes fisicoquímicas aplicables a las moléculas pequeñas. Hasta ahora, como ya hemos subrayado, el mayor impacto sobre el pensamiento biológico lo proporcionó el reconocimiento de la estructura de la doble hélice complementaria del DNA, lo que inmediatamente sugirió un mecanismo para la replicación del gen e inició una revolución en las ideas de los biólogos sobre la herencia. Estos avances han proporcionado base para la firme convicción de que la extensión al nivel molecular de nuestros conocimientos actuales sobre los fenómenos biológicos nos capacitará pronto para entender todas las características básicas del estado viviente e incluso ayudará a obtener respuesta a algo que ha preocupado bastante a los científicos que a lo largo de la historia se han preguntado «¿qué es la vida?». Es decir, la contestación a cómo la célula duplica su contenido molecular y cómo genera una célula en crecimiento las réplicas de sus moléculas biológicas.

Es además una realidad que el estudio de los organismos vivos a nivel biológico ha conducido a tres grandes generalizaciones: La teoría de la evolución por selección natural, la teoría celular y la teoría cromosómica de la herencia, según la cual la función de los cromosomas es la de controlar la herencia, precisamente debido al hecho de que en ellos se localizan los genes.

Se podría concluir este apartado diciendo que en las dos últimas décadas se ha puesto de manifiesto una extraordinaria gama de reglas universales de la organización celular a través de la fusión de la genética y la bioquímica, y a ello ha contribuido también el desarrollo de una serie de técnicas muy sofisticadas para el estudio de macromoléculas. Se ha demostrado que la transferencia de información molecular, tanto desde el DNA como desde el entorno, desempeña un papel fundamental. Otra sorprendente característica es la profunda naturaleza mecánica de las reacciones que las componen: las moléculas se sitúan unas junto a otras y se mueven en secuencias lógicas, como las partes de una máquina bien diseñada.

La revolución molecular ha alterado también la naturaleza de la comunidad biológica. La proliferación de sus técnicas y lenguajes ha roto las barreras existentes entre las disciplinas y su acceso ha estimulado una investigación directa de los mecanismos que soportan muchos fenómenos complejos. El impacto del DNA servirá para incrementar esta tendencia, siendo probable que queden por descubrirse relativamente pocas reglas de organización celular de importancia capital y que sean universales.

La biología está teniendo también un gran impacto a nivel de la filosofía de la ciencia, sobre todo al abrir áreas en un campo extraordinariamente complejo del que no se sabía mucho, pero en el que se han puesto no pocas esperanzas.

### **Manipulación de genes e Ingeniería Genética**

Se puede decir que hasta la introducción de las técnicas del DNA recombinante solamente se conocían dos mecanismos mediante los cuales las bacterias transferían DNA de unas células a otras, la denominada conjugación (transferencia directa por contacto celular) y la transducción (transferencia efectuada por un virus que actúa de vector). Poco después se comprobó un nuevo tipo de reorganización entre genes, distinto a los modelos anteriores, que se descubrió al observar que ciertos virus bacterianos, ocasionalmente, integraban parte de su propio DNA dentro del cromosoma de la bacteria. En realidad el estudio de los mecanismos de transferencia de plásmidos (pequeños fragmentos circulares de DNA que se replican autónomamente en la bacteria) y virus, se ha transformado en un campo de investigación enormemente activo. Si a esto se une el desarrollo de la enzimología al extenderse al mismo DNA y abrir así la posibilidad de manipular los sistemas biológicos informativos más allá de las formas naturales de transferencia de genes y el poder disponer de una colección de enzimas que rompen o unen moléculas de DNA o RNA, se comprende fácilmente la posibilidad de manipulación de nuevas moléculas de DNA elaboradas en los laboratorios por los científicos. Todo ello ha dado lugar a que la genética, la enzimología y la biología molecular hayan permitido la introducción de pequeños segmentos de DNA dentro de un vector transportador del ácido nucleico, un plásmido o un virus, que puede penetrar y crecer dentro de una bacteria y de esta forma multiplicarse tantas veces como se pueda desear. Este nuevo campo de investigación se ha denominado ingeniería genética o simplemente clonación de genes.

Recogemos la definición del término «manipulación genética» según aparece en la obra de R. W. Old y S. B. Primrose, titulada «Principles of Gene Manipu-

lation», editada recientemente por Blackwell Scientific Publications, Oxford y que reza así: «La formación de nuevas combinaciones de material hereditario, mediante la inserción de moléculas de ácido nucleico producidas por un medio cualquiera fuera de la célula, dentro de un virus, un plásmido bacteriano u otro sistema vector, de modo que permita su incorporación al organismo huésped en el que no se encuentra de forma natural, pero en el que son capaces de propagarse de forma continuada».

Gracias a esta tecnología que permite transferir con relativa facilidad genes de un organismo a otro, se han abierto amplias posibilidades no sólo para la investigación biológica, sino para el logro de excepcionales beneficios de enorme utilidad potencial para la sociedad. Esto se comprende fácilmente sobre la base de sencillez, rapidez y facilidad a bajos costes, del crecimiento masivo de las bacterias en medios adecuados, así como teniendo en cuenta la facilidad de transferencia de genes cuyo producto puede ser importante desde un punto de vista económico, lo que se traduciría, en la obtención de esos mismos productos por biotecnología, en grandes cantidades y como consecuencia a precios muy reducidos.

La amplia descripción de las técnicas utilizadas para la recombinación genética en multitud de obras de texto nos sugiere no incluir aquí las mismas. A aquellas personas que pudieran estar interesadas, les aconsejamos consultar artículos de divulgación científica como los publicados frecuentemente en la Revista Investigación y Ciencia, traducción de la otra titulada Scientific American. Precisamente en el vol. 41 pag. 14, el Prof. Juan Francisco Martín uno de los principales especialistas españoles en biotecnología y actual catedrático de la Universidad de León, publicaba en 1980 un artículo titulado «Diseño racional de microorganismos, con fines industriales» que recoge las técnicas utilizadas en términos de divulgación científica, fácilmente asequibles a un no especialista.

### **La aportación de la Microbiología**

Es de todos conocido que actualmente se estudian los problemas más complejos y difíciles del crecimiento y de la división celular utilizando microorganismos, especialmente bacterias. Las células de muchos microorganismos crecen de forma aislada, separándose después de la división, resultando por ello sumamente fácil y sencillo cultivar y aislar organismos unicelulares, en condiciones de laboratorio bien definidas. A diferencia de lo que ocurre con las células o tejidos de organismos superiores, que requieren una gran variedad de factores de crecimiento, muchas bacterias crecen en un medio simple y bien definido y se prestan a toda clase de estudios y manipulaciones en el laboratorio.

Por todas estas razones, es un hecho real que, en las tres o cuatro últimas décadas, los esfuerzos de los científicos se han concentrado en unos pocos tipos de bacterias: *Escherichia coli* y organismos afines. Por su simplicidad, carencia de patogenicidad y facilidad de cultivo, esta bacteria se ha constituido en el ser vivo más estudiado en la actualidad, si se exceptúa el hombre. Sin unas razones demasiado importantes y en gran parte sólo casuales, *E. coli* se ha transformado en el organismo por excelencia de la moderna Biología Molecular, ciencia a la que por cierto ha proporcionado los mayores frutos. Pero lo verdaderamente curioso es que, a pesar de los recientes avances biológicos, continúa hoy la tendencia creciente a concentrarse en su estudio porque, en paralelo con las investigaciones químicas, también se han efectuado con gran éxito análisis genéticos extensos, eficaces e interesantes, hasta el extremo que se afirma que los conocimientos sobre la genética de esta bacteria son, por consiguiente, mucho más completos que sobre cualquier otra bacteria o planta inferior. Como el mismo James D. Watson ha afirmado, los métodos combinados genéticos y bioquímicos son tan eficaces y han proporcionado tan importantes y decisivos resultados que sería sencillamente un desacierto la utilización de un organismo que no se preste al análisis genético en los estudios bioquímicos.

Estamos tratando el tema de la Biotecnología y una de sus principales facetas, la ingeniería genética, se ha desarrollado básicamente gracias a estudios realizados con microorganismos. Como alguien ha afirmado, en teoría muchos productos industriales podrán obtenerse mediante cultivos de células vegetales o animales. Sin embargo, en la práctica, son muchas las ventajas con que cuentan los microorganismos y que los hacen sumamente adecuados para esta clase de investigaciones. A diferencia de lo que sucede con las células vegetales o animales, que se multiplican lentamente, son muy exigentes desde el punto de vista nutricional y de difícil cultivo, los microorganismos y especialmente las bacterias, presentan una gran velocidad de crecimiento, se cultivan fácilmente y hasta en gran escala (recordemos tan sólo el gran tamaño de los tanques o fermentadores industriales) y presentan una enorme versatilidad para la utilización de sustratos (tengamos presentes las materias primas diversas y procedentes del propio país).

La mayoría de los científicos interesados en la biología molecular del crecimiento y de la división celular concentran sus esfuerzos en las bacterias, ya que sus células son unas 500 veces más pequeñas que la célula media de cualquier planta o animal superior, con un número de moléculas que, en el caso de las células de *E. coli* oscila entre 3.000 y 6.000, de las cuales aproximadamente la mitad son macromoléculas.

Si pasamos a examinar el mapa metabólico de un organismo, su complejidad está relacionada con la cantidad de información genética (DNA) que contie-

ne y que, en último extremo, determina el límite máximo de enzimas que la célula puede producir. *E. coli* cuenta con suficiente DNA para codificar la secuencia de aminoácidos para unas 3.000 ó 4.500 proteínas diferentes. El conocimiento con que actualmente se cuenta acerca de estos microorganismos facilita las investigaciones de manipulación genética. Debido a los datos tan conocidos del metabolismo bacteriano, se pueden alterar a voluntad los mecanismos reguladores, orientando la síntesis de aquellos productos más interesantes. Por último, la posibilidad de desarrollar mutantes con propiedades altamente productivas de diferentes sustancias, ha contribuido a su mayor revalorización. Y en otros aspectos se puede afirmar que el conocimiento de los mapas genéticos, el avance en la identificación de las vías metabólicas y el desarrollo de la ingeniería genética están permitiendo un nuevo enfoque biológico. Hoy es posible introducir material genético exógeno en una célula microbiana y diseñar prácticamente a voluntad los pasos metabólicos que han de ser alterados para canalizar su metabolismo hacia la producción de una determinada sustancia de interés industrial.

Desde el punto de vista genético, se puede proceder a la selección de mutates microbianos sin conocer a fondo ni con precisión los mecanismos biosintéticos que se han alterado en el proceso de mutación, lo que ha proporcionado buenos resultados prácticos, a pesar de su carácter empírico. Mediante estas técnicas de sucesivas mutaciones empíricas, se han alterado rutas biosintéticas y mecanismos reguladores presentes en las cepas silvestres, hasta conseguir canalizar los intermediarios metabólicos tales como el acetato, propionato, aminoácidos, etc., hacia la formación de sustancias de mayor utilidad, por ejemplo antibióticos, en detrimento de la formación de moléculas de mayor tamaño necesarias para el crecimiento celular, por ejemplo, proteínas, carbohidratos, ácidos nucleicos. Sin embargo, en algunos casos se ha llegado ya a cantidades consideradas límite para estos sistemas empíricos de producción. Afortunadamente los progresos de la biología molecular, el establecimiento de mapas genéticos de cepas microbianas de interés industrial, el desarrollo de la ingeniería genética y el gran avance en el conocimiento de las rutas biosintéticas que conducen a la producción de metabolitos de interés industrial, permiten establecer métodos más racionales para la obtención de mutantes denominados superproductores.

Actualmente se puede asegurar que el gran esfuerzo dedicado al estudio de los diferentes aspectos de *E. coli* como organismo procariota, constituye una de las principales razones del progreso tan rápido, en las dos últimas décadas, de la biología molecular. Por la misma razón se comprende el gran énfasis que actualmente se está poniendo en la realización de estudios equivalentes sobre células eucariotas superiores, más concretamente en cultivos celulares o de tejidos de origen humano o animal realizados en el laboratorio. Sin embargo, la realidad nos dice que este tipo de estudios se hace difícil y resulta complejo, razón por la que

se ha producido una derivación a otros organismos eucariotas pero más simples y de fácil cultivo en el laboratorio. De todos los ensayados, dos clases encierran la mayor atención: las levaduras y los hongos filamentosos tipo *Aspergillus* o *Neurospora*.

Al enfocar este trabajo hacia la ingeniería genética resulta obligado dedicar unas líneas a las levaduras y más concretamente a la especie *Saccharomyces cerevisiae* que está pasando a alcanzar una importancia semejante o equivalente a la lograda anteriormente por la bacteria *E. coli* ya mencionada. La levadura *S. cerevisiae* presenta una serie considerable de ventajas sobre otra clase de células eucarióticas. Al igual que las bacterias crece y se divide dando formas unicelulares, en muchos casos diploides, y presenta las mismas facilidades de cultivo, economía y manejo en el laboratorio. La cantidad de DNA que contiene es mucho menor que la de las células humanas y se pueden aislar y caracterizar sus cromosomas, realizándose con relativa facilidad su análisis genético. Así pues, aún cuando la célula humana es de interés primordial, se comprende perfectamente que muchos biólogos investiguen con organismos como las levaduras, que se desarrollan rápidamente y son unicelulares, existen tanto en estado haploide como diploide y han sido muy bien estudiadas desde el punto de vista genético. Sus mutaciones son tan fáciles de obtener como las de *E. coli*, y se conocen lo diversos genes de las células de levadura localizados en unos 17 cromosomas diferentes. Puesto que la cantidad total de DNA por conjunto de cromosomas haploides es sólo tres veces mayor que la del cromosoma de *E. coli*, el promedio de la molécula del DNA de levadura debe ser mucho más corta que la correspondiente a *E. coli* que mide unas 12.000  $\mu$ . Estudios recientes con cromosomas aislados de *Saccharomyces cerevisiae* sugieren que cada uno contiene solamente una molécula de DNA, tal como es el caso en *E. coli*, y parece ser que las moléculas son lineales, no habiendo pruebas de la existencia de formas circulares, si bien esta propuesta queda a la espera de estudios posteriores.

Los avances logrados en años recientes en relación a aspectos citogenéticos de las levaduras han hecho que estos organismos estén pasando a ocupar un lugar importante en los modernos estudios de ingeniería genética, sobre todo por la facilidad con que actualmente se realizan manipulaciones genéticas y clonaciones moleculares. Algunos de nuestros colaboradores son expertos en este campo, razón por la que posteriormente nos referiremos de forma específica y con mayor extensión a este tema.

Hemos hablado de microorganismos procariotas y eucariotas de posible interés en ingeniería genética. Pero existe otro grupo de microorganismos, los virus, que ofrecen también un gran interés biológico dentro del campo que ahora nos ocupamos, sobre todo al actuar como vectores de clonación.

Los genetistas generalmente han concentrado su atención en los virus porque parecían ser bastante simples, creyéndose en un principio que eran genes desnudos para pasar después a considerarlos más bien como cromosomas simples, por contener varios centenares de genes. La duplicación de los virus, aun la de los más pequeños, es un asunto sumamente complejo que solamente se consigue con la ayuda de sistemas reguladores muy evolucionados, diseñados para sintetizar las moléculas adecuadas en el instante preciso de sus ciclos vitales. Además, tanto el tamaño como la complejidad de los virus presentan grandes variaciones; mientras que algunos tienen pesos moleculares de sólo algunos millones, otros se aproximan al tamaño de las bacterias de menor tamaño. Característica de los virus es que presentan un solo tipo de ácido nucleico, bien DNA o RNA. El componente de ácido nucleico genético siempre se encuentra en el centro de la partícula virica, rodeado por una cubierta protectora o cápsida. Los virus proporcionan a su vez algunas de las mejores demostraciones de que las moléculas de ácido nucleico son los portadores de la información y especificidad genética. Con relativa facilidad se pueden aislar los ácidos nucleicos virales separándolos de su envoltura proteica protectora, obteniéndose altamente purificados. Actualmente se conocen bastante bien los mecanismos de ensamblaje de virus, incluso complejos como es el caso del fago  $\lambda$  y el  $T_4$ , siendo mucho más complicado que el sencillo proceso de agregación requerido por los virus simples como el mosaico del tabaco. El grado de control que puede ejercer un virus sobre los mecanismos de síntesis de la célula huésped varía considerablemente y depende tanto de la naturaleza de la partícula infectante como del tipo de célula huésped. Después que el ácido nucleico vírico penetra en una célula huésped, tiene lugar la síntesis del ácido nucleico específico del virus, así como la de los componentes de la cubierta protectora de éste. Más tarde estos componentes se agregan en forma específica para generar nuevos virus infecciosos, idénticos a las partículas progenitoras. La síntesis selectiva de componentes víricos que se desarrolla en una célula, a menudo va precedida de la síntesis de enzimas específicos del virus, implicados en el metabolismo del ácido nucleico. Los virus más simples conocidos en la actualidad son los fagos RNA que cuentan con cromosomas de 3.500 nucleótidos de longitud y tres genes. Los métodos modernos de análisis de secuencias nucleotídicas permiten ahora resolver series completas de nucleótidos de cromosomas de fagos RNA.

Los virus y más concretamente los fagos, han sido utilizados para llevar a cabo la amplificación genética en los trabajos de manipulación genética. Se ha recurrido a esta técnica para la amplificación de genes en *E. coli* utilizando bacteriófagos del tipo de lambda y  $\phi$  80. El genoma de estos fagos, en la forma denominada profago, puede integrarse en lugares específicos del cromosoma bacteriano, llamados sitios de integración del profago, en bacterias lisogénicas. Los pro-

fagos pueden desprenderse del cromosoma bacteriano por un proceso inverso al de la integración. Cuando estos profagos se escinden del cromosoma bacteriano, ocasionalmente, en lugar de separarse el mismo fragmento integrado, lo hace un fragmento de DNA que lleva unidos a los genes del fago algunos genes del cromosoma bacteriano que estaban situados próximos al lugar de integración del bacteriófago. Estos bacteriófagos, llamados transductores, pueden infectar a otra célula huésped inyectando su DNA que arrastra el fragmento del cromosoma bacteriano. Si la bacteria huésped es distinta de aquella en la cual se desarrolló en primer lugar, se produce un recombinante, es decir, una bacteria que contiene, además de su cromosoma completo, un fragmento del DNA de otra célula bacteriana. Más tarde, al escindirse y replicarse el profago, éste se multiplica dando aproximadamente unas cincuenta copias del genoma del bacteriófago en cada célula huésped. La utilización de bacteriófagos mutantes, previamente seleccionados, que no son capaces de formar la cápsida proteica característica o de lisar la célula huésped, permite que las numerosas copias del genoma del fago se expresen en la célula huésped sin que ésta se lise y por tanto sin que muera. De esta forma, las células infectadas pueden llegar a sintetizar una gran cantidad del producto codificado por los genes bacterianos que se le han incorporado al bacteriófago.

Aunque la utilización de la transducción especializada por bacteriófagos, como instrumento de ampliación genética, es bien conocida en *E. coli*, el principal inconveniente de esta técnica se basa en que los genes que pueden ser amplificados son solamente aquellos que se sitúan en el cromosoma bacteriano justo al lado del lugar de integración del fago. Sin embargo, recientemente se han diseñado varios métodos para «movilizar» genes bacterianos distantes, llevándolos hasta el lugar de inserción del fago. El fago utilizado se denomina mutador y se tienen puestas en él muchas esperanzas, ya que dicho virus puede integrarse en cualquier región del cromosoma bacteriano. A su vez se ha visto que el fago mutador puede recombinarse con factores F e integrarse con ellos en el cromosoma bacteriano o transferirse a otras bacterias.

Aunque en los últimos años se ha avanzado muchísimo en la genética de actinomicetos, sobre todo debido al grupo del Profesor David Hopwood en la Universidad de Norwich, y a alguno de sus discípulos que actualmente trabajan en España con el Profesor Carlos Hardisson en la Universidad de Oviedo, por desgracia no es mucho lo que se conoce sobre la genética de los bacteriófagos de este grupo de microorganismos. Alguna de las especies del género *Streptomyces* productoras de antibióticos son lisogénicas con respecto a varios bacteriófagos, por lo que la amplificación de los genes que codifican para la síntesis de antibióticos, utilizando esta técnica, constituye una posibilidad de futuro que merece un estudio más detenido.

Como complemento a lo expuesto sobre los fagos, resulta necesario mencionar a los plásmidos ó elementos genéticos circulares de DNA bicatenario superenrollado, que se replican autónomamente en las bacterias y que pueden estar presentes también en levaduras. Su peso molecular varía entre  $5 \times 10^6$  dalton y  $10^8$  dalton, estando los plásmidos más pequeños en números que varían entre 1 y 30 copias por célula. Si se tiene en cuenta que la cantidad de DNA necesaria para codificar un polipéptido de tamaño medio es de aproximadamente  $6 \times 10^5$  dalton, cada copia de plásmido puede llevar de 2 a 250 genes. Conviene hacer notar que los plásmidos grandes, que suelen presentar un peso molecular de  $10^8$  dalton, sólo pueden existir en forma de una o dos copias por célula. Según especifica el Profesor Juan F. Martín en el trabajo «Diseño racional de microorganismos con fines industriales», publicado en la Revista Investigación y Ciencia, los plásmidos poseen información genética que codifica la resistencia a antibióticos y a metales, la fertilidad sexual en bacterias, la formación de toxinas bacterianas, la degradación de compuestos aromáticos y la producción de algunos antibióticos.

La introducción de material genético externo en la forma de material genético extracromosómico o plásmidos ha sido llevada a cabo con gran profusión en bacterias entéricas y especialmente en *E. coli*. Al introducirse los plásmidos, duplican o multiplican, dependiendo del número de plásmidos introducidos, parte de la información genética ya introducida en el DNA cromosómico de la célula. Algunos plásmidos, denominados episomas, poseen la capacidad de integrarse en el cromosoma de la célula huésped.

Como material especialmente útil para los estudios de recombinación genética se han utilizado los plásmidos denominados factores de fertilidad o factores F en *E. coli*, que se integran con relativa facilidad en el cromosoma bacteriano. Si estos cromosomas se escinden de nuevo y se separan los plásmidos, estos pueden llevar consigo un fragmento del cromosoma bacteriano que no formaba parte del cromosoma original. El nuevo plásmido así formado se denomina factor F y cuando es transferido a otra célula lleva consigo parte del material genético de la célula de que proceden. Una serie de estudios sobre los factores F han servido para demostrar que se pueden obtener factores F que contengan cualquier parte del cromosoma de *E. coli*, habiéndose publicado hasta catálogos de tales factores F. Estas investigaciones, aunque sumamente interesantes, reflejan tan sólo aportaciones parciales desconociéndose, por ejemplo, la estabilidad de las cepas diploides parciales, que contengan factores F, durante las fermentaciones industriales.

Aunque, como ya hemos mencionado, muchos plásmidos existen en reducido número por célula, en otros casos los plásmidos pueden estar presentes en números elevados, entre 20 y 60 por célula, debido al control un tanto relajado de la replicación. En casos más bien raros, el número de copias puede elevarse exageradamente, como es el caso de las células de *Proteus mirabilis*, en donde alcanzan

facilmente las 200 copias de plásmidos por célula; en estas condiciones el DNA de los plásmidos puede llegar a superar ampliamente al DNA cromosómico. Incluso se han descrito cepas de *E. coli* en donde un tipo de plásmido el denominado Col. E<sub>1</sub>, puede llegar a alcanzar las 3.000 copias por célula. Parece lógico pensar que este sistema pueda ofrecer un gran interés industrial, sobre todo en relación con la síntesis de lisina, triptófano u otros aminoácidos.

### **Aplicaciones de la clonación molecular a *Saccharomyces***

En el corto periodo de tiempo transcurrido desde 1976, la aplicación de las técnicas del DNA recombinante a *Saccharomyces* ha florecido convirtiéndose en una grande y compleja empresa que ya ha aportado importantes contribuciones a nuestro conocimiento de la célula eucariótica. En cierta medida, por supuesto, este fenómeno refleja simplemente el asombroso crecimiento de la metodología del DNA recombinante, desarrollo que ha afectado al estudio de todos los organismos. En el caso de las levaduras, sin embargo, se puede argüir que ha habido un sinergismo especial entre las técnicas del DNA recombinante y la fuerza, ya existente, de *Saccharomyces* como organismo de experimentación. Como resultado de este sinergismo, la importancia de la levadura como modelo eucariótico ha aumentado enormemente. No es exagerado decir que la levadura está emergiendo de los primeros años de la era del DNA recombinante como una especie de *E. coli* eucariótico. Esto no quiere decir que la levadura sea un eucariota típico, ni que pueda o deba desplazar a otros organismos más complejos, como centro de estudio. La levadura, sencillamente, se está convirtiendo en el más versátil sistema experimental disponible para realizar estudios sobre la organización molecular elemental de las células eucarióticas.

Anteriormente ya hemos mencionado las características de las células de levadura pero existen cuatro propiedades que ampliamente explican la rica variedad de experimentos de clonación molecular que han sido llevados a cabo en tan corto periodo de tiempo y que podríamos resumir diciendo que poseen un genoma pequeño y un sistema genético bien conocido, que una gran cantidad de genes de levadura son funcionalmente expresados en *E. coli* y por último, que las células de levadura son facilmente transformables por DNA desnudo. Coincidiendo con el hecho del bien desarrollado sistema genético, la transformación es un instrumento enorme poderoso.

Utilizando técnicas «in vitro», es posible inducir mutaciones totalmente caracterizadas en genes previamente clonados y estos alelos mutantes, al ser rein-

Introducidos en las levaduras por transformación, pueden, por recombinación, remplazar a los alelos originales. Por otra parte, estas técnicas de transformación, que permiten la introducción de pequeños segmentos de DNA en cualquier cepa de levadura, ofrecen enormes ventajas en la industria, al posibilitar la introducción de cualquier propiedad específica en una cepa industrial preexistente, bien caracterizada, sin afectar otras propiedades de la cepa en cuestión, difíciles de proteger por procedimientos clásicos de hibridación.

Son relativamente pocos los genes eucariotas que son expresados en *E. coli*, dadas, por una parte, las diferencias entre los mecanismos procarióticos y eucarióticos de transcripción y traducción y, por otra, los diferentes tipos de modificaciones post-transcripcionales y post-traduccionales, especialmente el procesamiento de RNAs mensajeros para eliminar «intrones» presentes en muchos genes eucariotas.

*Saccharomyces*, por el contrario, posee todas las características de un organismo eucariótico típico y es más probable que posea propiedades reguladoras que sean similares a las de los eucariotas superiores, por lo que parece más apropiado que las bacterias como receptor para la clonación de genes de otros organismos eucariotas, en aquellos casos en que se requiera una expresión funcional.

Por otra parte hay una serie de características que hacen de la levadura un receptor ideal para el aislamiento, identificación y expresión de genes eucarióticos. Así se puede decir que *Sacch. cerevisiae* no es patógeno para seres humanos u otros mamíferos, conclusión que se basa en la ausencia de evidencias contrarias. La levadura de panadería se ha consumido desde hace mucho tiempo en el pan y otros productos fermentados y no sólo esto, sino que se consume directamente en enormes dosis como un suplemento vitamínico, sin efectos negativos.

Es interesante además subrayar que *Sacch. cerevisiae* no es receptor de virus DNA conocidos, que pudieran fácilmente transferir genes recombinantes a cepas fuera del laboratorio. *Sacch. cerevisiae* no intercambia normalmente DNA con ningún organismo patógeno, ni fúngico, ni bacteriano. Las cepas de laboratorio tienen dificultad para sobrevivir fuera de las condiciones del mismo. Estas cepas se mantienen normalmente haploides y crecen peor que cepas industriales, como las utilizadas para la producción de levadura de panadería.

### **Importancia de las colecciones de microorganismos**

Desde otros sectores diferentes de la moderna biotecnología se han hecho sugerencias para el adecuado desarrollo de colecciones de microorganismos, princi-

palmente de bacterias y levaduras, y tal vez de hongos filamentosos. Los expertos de la Comisión de Política Científica y Tecnología de la OECD subrayan que, con el apoyo al desarrollo y mantenimiento de estas colecciones, los gobiernos pueden hacer una contribución vital al progreso de la biotecnología, con una financiación comparativamente modesta.

La conservación de los microorganismos es un compromiso difícil y se necesitan expertos y personal auxiliar entrenado en esta clase de tecnología delicada y fina, dada su gran responsabilidad no sólo por lo que representa de garantía al conservar adecuadamente las especies sino, sobre todo, por los peligros que puede conllevar la diseminación de una especie patógena y de la propia contaminación. El problema por lo que se refiere a la biotecnología, es ahora mayor ya que frecuentemente en las colecciones de microorganismos hay que manejar especies portadoras de vectores, plásmidos o virus de gran valor que pueden representar algún peligro. Los diversos países siguen líneas de actuación un tanto diferentes, existiendo abundantes quejas sobre el funcionamiento de la mayoría de estas colecciones. En consecuencia, la comisión de expertos de la OECD ha sugerido la reducción del número de colecciones existentes en todo el mundo, al mismo tiempo que se mejora la calidad del trabajo en las que deben continuar. La tradicional falta de medios económicos para el normal funcionamiento de estas colecciones ha sido la causa de la mala marcha de algunas de ellas y, a veces, de su desaparición.

El uso positivo de los microorganismos para la producción de sustancias de importancia industrial no puede tener éxito sin un aporte de cultivos fiables y auténticos y por ello existe una creciente conciencia de que las colecciones de microorganismos proporcionan recursos y servicios que son esenciales. La recolección, mantenimiento y caracterización de microorganismos forman parte de la infraestructura de la Microbiología y junto con el asesoramiento, identificación, preservación y servicios de patente, realizan una importante aportación al desarrollo de la biotecnología.

El centro mundial de datos sobre microorganismos ofrece una lista de 566 colecciones de cultivos. En tanto que muchas de estas colecciones proporcionan cultivos sólo a través de diligencias especiales y no publican catálogos, otras no sólo proporcionan cultivos, asesoramiento y servicios adicionales a los investigadores de la industria o de cualquier otro lugar, sino que además publican catálogos. El número de estas «colecciones de servicio» es pequeño, pero son muchos los países que están ahora tratando de establecer centros nacionales de recursos microbiológicos. Además la Organización internacional de investigación celular ha establecido una red global de once centros de recursos microbiológicos (MIR-CENS), cada uno de los cuales está encargado de desarrollar colecciones de mi-

croorganismos, proporcionar adiestramiento y centros de asesoramiento y promover la colaboración regional.

Las colecciones de servicio se han desarrollado y se administran de varias formas diferentes. Estados Unidos y la República Federal Alemana, por ejemplo, poseen colecciones únicas que mantienen todo tipo de microorganismos. Otros países como el Reino Unido y Checoslovaquia tienen un sistema descentralizado mediante el cual cada tipo de microorganismo queda albergado en una institución diferente y luego estas colecciones individuales quedan coordinadas formando una red nacional. El Reino Unido mantiene once colecciones de servicio, con sede en institutos separados, que mantienen bacterias, hongos (incluidas las levaduras), algas, protozoos y células animales. Algunas tienen interés especial en cepas de valor médico, veterinario, industrial o genético. Otros mantienen colecciones taxonómicas de interés más general. Los servicios de estas colecciones están a disposición de los científicos de todo el mundo. La Tabla indica las principales colecciones de microorganismos de especial utilidad para los biotecnólogos.

*Principales colecciones internacionales  
de utilidad para la Biotecnología*

| Colección   | Dirección   |
|---|---|
| American Type Culture Collection                    | 12301 Parklawn Drive.<br>Rockville, Maryland<br>20852, USA                      |
| Deutsche Sammlung von Microorganismen               | Grisebachstrasse 8,<br>Göttingen 3440, FRG                                      |
| Centraalbureau voor Schimmelcultures                | Oosterstraat 1, PO<br>Box 273, 3740 AG<br>Bearn,<br>The Netherlands             |
| Czechoslovak Collection of Microorganisms           | J.E. Purkyne<br>University, 662 43<br>Brno, Czechoslovakia                      |
| Collection Nationale de Cultures de Microorganismes | Institut Pasteur, 28 Rue<br>du Docteur Roux,<br>75724 Paris Cedex 15,<br>France |

Culture Collection of  
the Institute for  
Fermentation

Institute for  
Fermentation, 17-85  
Jugo-Hohmachi  
2-chome, Yodogawa-ku,  
Osaka, Japan.

NC of Type Cultures  
(NCTC)

Central Public Health  
Laboratory, Colindale Avenue,  
London NW9, 5HT, UK

NCs of Industrial and Marine  
Bacteria (NCIMB)

Torry Research Institute,  
135 Abbey Road, PO Box 31,  
Aberdeen AB9 8DG, UK

Collection of the  
Commonwealth Mycological  
Institute (CMI)

Commonwealth Mycological  
Institute, Ferry Lane, Kew  
TW9 3AF, Surrey, UK

Culture Centre Algae and  
Protozoa (CCAP)

Institute of Terrestrial  
Ecology, Storey's Way,  
Cambridge CB3 0DT, UK

NC of Yeast Cultures  
(NCYC)

Food Research Institute,  
Colney Lane, Norwich NR4  
7UA, Norfolk, UK

NC of Dairy Organisms  
(NCDO)

National Institute for Research  
in Dairying, Shinfield,  
Reading, UK

NC of Pathogenic Fungi  
(NCPF)

Mycological Reference  
Laboratory, London School of  
Hygiene & Tropical Medicine,  
Keppel St, London WC1E  
7HT, UK

NC of Plant Pathogenic  
Bacteria (NCPBB)

Plant Pathology Laboratory,  
Ministry of Agriculture,  
Fisheries & Food, Hatching  
Green, Harpenden, Herts,  
UK

NC of Wood Rotting Fungi  
(NCWRF)

Princes Risborough  
Laboratory, Building  
Research Establishment,  
Forest Products Research  
Laboratory, Princes Risborough,  
Aylesbury, Bucks, UK

National Animal Cells  
Culture Collection  
(NACCC)

PHLS Centre for  
Microbiology and Applied  
Research, Porton Down,  
Salisbury SP4 0JG, UK

USSR All-Union  
Collection of  
Microorganisms

Institute of  
Microbiology, USSR  
Academy of Sciences,  
Profsojuznaja 7,  
Moscow B-133, USSR

Claramente, la función primaria de las colecciones de cultivos debe ser proporcionar una amplia gama de microorganismos puros, autenticados, que sean de interés pasado, presente o futuro. No sólo se anima a los microbiólogos a que depositen en ellas sus cultivos, sino que los encargados responsables de las colecciones deben recoger además todas las cepas que puedan añadir valor a la colección. Aunque la mayoría de los cultivos serán depositados por los científicos que trabajan en la universidad o en institutos diversos, con frecuencia, la industria está en condiciones de poner a disposición cepas que ya no utiliza. Esto contribuye a aumentar el valor de las colecciones en beneficio de la industria en general.

La mayoría de los microbiólogos industriales han sufrido la experiencia de ver que se pierden las cepas con que están experimentando o bien no son capaces de reproducir los resultados de fermentaciones cuidadosamente controladas usando inóculos procedentes de los mismos cultivos stock. La necesidad de preservar las cepas importantes durante periodos prolongados, en condiciones de viabilidad y de actividad exaltada, es una de las principales preocupaciones de la biotecnología.

Los microorganismos varían grandemente en cuanto a su capacidad de resistir el «stress» de la conservación y los métodos apropiados para un grupo de microorganismos puede no resultar útil para otros. No sólo difieren los requerimientos de los hongos de los de bacterias, algas, protozoos y células animales, sino que existen diferencias sustanciales entre cepas de una misma especie. Este fenómeno, poco conocido y mal comprendido, plantea fascinantes cuestiones al criobiólogo pero enormes problemas al microbiólogo industrial que puede enfrentarse a pérdidas totales o parciales del producto, a fermentaciones «pegajosas» o fermentaciones en las que los cambios cualitativos del producto son inaceptables.

Los encargados de las colecciones han ido aprendiendo por experiencia e investigaciones empíricas, cuales son los métodos más fiables de conservación de cepas en sus colecciones, aunque para células particularmente sensibles, como la leptospira, por ejemplo, todavía no se han desarrollado métodos en los que se

pueda confiar. Existe una urgente necesidad de investigar los acontecimientos moleculares que tienen lugar durante la conservación, de forma que sea posible asegurar la estabilidad genética de las cepas. El problema se hace aún más urgente ante la creciente necesidad de mantener microorganismos genéticamente manipulados que con frecuencia son inestables; además es importante que los cultivos que se depositan con motivo de una patente se mantengan de tal manera que la posibilidad de que cambie la cepa sea mínima.

Los cultivos se distribuyen a una amplia gama de usuarios que incluyen universidades, escuelas técnicas, colegios, institutos de investigación, hospitales e industrias. La recolección, mantenimiento, caracterización y distribución de los cultivos genera una gran cantidad de información que debe ser adecuadamente documentada. A medida que aumentan las actividades de servicio de las colecciones, su capacidad de almacenamiento y su labor informativa acerca de los cultivos, estas adquieren una mayor importancia y vuelven sus ojos a las computadoras como único método para poder cumplir todas las demandas que impone su crecimiento. La importancia biotecnológica de las colecciones de cultivo puede explotarse solamente si la información acerca de las propiedades de los cultivos es conocida, adecuadamente documentada y fácil de obtener. Debe registrarse la información relativa a las actividades cotidianas de la colección (entradas, mantenimiento, control de calidad, referencias bibliográficas, cultivos en stock, clientes, ingresos económicos, etc.) y debe almacenarse la información sobre cada una de las cepas, de forma fácil de obtener. La mayoría de las colecciones que prestan servicios utilizan hoy día computadoras para hacer sus catálogos y dado que los catálogos pueden ser imprimidos directamente por las computadoras, resulta mucho más fácil mantener totalmente al día estas publicaciones.

En el Reino Unido, el Departamento de Industria está buscando caminos para que la información de las colecciones de servicio resulte más accesible a la industria. El desarrollo de computadoras de una línea está siendo estudiado. También se ha considerado por parte de una serie de agencias (Federación Mundial de Colecciones de Cultivos; la EEC; Organizaciones nacionales europeas y de Japón, MIRCENS en los países en desarrollo, etc.), la computarización de un catálogo internacional y se preve un gran progreso en este sentido, durante la próxima década.

La red internacional de colecciones de microorganismos puede ahorrar a los biotecnólogos una enorme cantidad de trabajo y de dinero.

Entre los millones de células microbianas, vegetales y animales que se guardan en las colecciones de cultivos del mundo, con frecuencia es posible encontrar uno que cumple todos los requisitos o que puede ser adaptado a esas funciones, exigidos para desarrollar un trabajo específico.

Casi todas las colecciones de cultivos tienen sus propios intereses de investigación y en el Reino Unido siempre se ha notado que la estrecha relación con los avances científicos, proporciona grandes beneficios en favor de los servicios que ofrecen las colecciones. Además las colecciones ocupan un lugar realmente único para aprovecharse al máximo del acceso a un gran número de microorganismos con garantías de autenticidad.

La Dra. Kirsop en un trabajo publicado en Trends in Biotechnology sobre el papel de las colecciones de microorganismos, expone magistralmente lo que supone que son las grandes líneas de actuación en el futuro y que resumimos en las siguientes líneas:

«Las colecciones de cultivo existen para apoyar a toda la Microbiología: hay que salvaguardar los requerimientos futuros de la educación y la investigación, así como los de la industria. Existe una clara necesidad de un examen más extensivo de los fondos existentes en este momento en cuanto a propiedades útiles y un mejor acceso a la información existente, mediante el desarrollo de enlaces de computadoras y mediante el desarrollo de investigaciones dentro del área de la estabilidad de las cepas. Además existe necesidad de desarrollar colecciones de cultivos como bancos, no sólo de microorganismos sino también de células animales y vegetales, de virus e hibridomas, de cepas con marcadores genéticos, cepas genéticamente manipuladas, cepas portadoras de plásmidos y tal vez incluso de plásmidos y de fragmentos de genes».

Está claro que las colecciones de microorganismos proporcionan muchos servicios que apoyan la infraestructura de la biotecnología. Resulta vital que sea protegida la propia infraestructura de las colecciones. El trabajo fundamental de microbiología tal como estudios comparativos, el examen e identificación de nuevos aislamientos, la taxonomía básica a partir de la cual derivan otros estudios microbiológicos, debe promoverse. Es alentador el hecho que en el momento actual existen muchas actividades nacionales que tienen ante la vista, esta finalidad.

En nuestro país existe desde 1965 la Colección Española de Cultivos Tipo, C.E.C.T., desarrollada por nosotros en el Instituto Jaime Ferrán de Microbiología del C.S.I.C. y que posteriormente fue trasladada al Departamento de Microbiología de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Salamanca al trasladarnos a esta Universidad con nuestro grupo de trabajo. Años más tarde la colección fue trasladada a la Universidad de Valencia en donde actualmente desarrolla sus actividades.

La Colección Española de Cultivos Tipo ha pasado por diferentes vicisitudes con los consiguientes problemas económicos y en consecuencia de mantenimiento de las cepas. La relación que se había llegado a generar a través de los años con

las más importantes colecciones del mundo, pero sobre todo con las americanas e inglesas, nos hacía pensar que sería una pena correr el riesgo de su desaparición. Diferentes gestiones sin éxito ante la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica y ante el mismo Consejo Superior de Investigaciones Científicas, nos hacían presuponer lo peor. Afortunadamente y después de algunos intentos, parece ser que el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social se encuentra en disposición de prestar una importante ayuda capaz de evitar su desaparición. Por otro lado, la colaboración prestada recientemente por la Universidad de Valencia es también digna de elogio, y el apoyo de la Sociedad Española de Microbiología ha sido importante.

### Desarrollo de vectores de clonación

Hemos insistido con anterioridad sobre la importancia de la bacteria *E. coli* en los estudios de ingeniería genética; la clonación de genes foráneos en esta bacteria se realiza rutinariamente en numerosos laboratorios y el uso de este sistema modelo se puede decir que ha revolucionado la genética molecular. Sin embargo, existen una serie de desventajas que aconsejan el cambio a otros organismos diferentes del *E. coli*. Esta bacteria, al ser un habitante normal del intestino humano, puede presentar amenazas potenciales, aunque debido a la utilización de cepas con especiales requerimientos nutritivos, que las hacen difíciles de crecer en medios ordinarios o incluso en el mismo intestino humano, los peligros están considerablemente reducidos o son prácticamente inexistentes. Sin embargo, el hecho de que el microorganismo contiene en su pared celular endotoxinas polisacáridicas que pueden ser difíciles de separar, en los procesos de purificación, de los productos de interés comercial, junto a las dificultades que presenta en los procesos de fermentación han hecho aconsejable cambiar de organismo. Además, *E. coli* exporta al exterior relativamente pocas proteínas, sobre todo cuando se compara con otros organismos de utilidad biotecnológica.

Por todas las razones reseñadas, la atención se ha enfocado hacia *Bacillus subtilis*, bacteria que, aunque no tan bien conocida desde el punto de vista bioquímico y genético como el *E. coli*, hasta ahora no se ha demostrado jamás que sea patógena y además su conocimiento molecular progresa rápidamente. Las facilidades de cultivo y la economía de su desarrollo son similares a las del colibacilo, pero además se sabe que puede excretar al medio más de 50 proteínas diferentes. De hecho, debido a este conjunto de propiedades, este organismo ha sido ampliamente utilizado en procesos industriales de fermentación (antibióticos, in-

secticidas y enzimas tales como  $\alpha$ -amilasa) en años recientes y, en consecuencia, es ya mucho el camino que se tiene recorrido para aconsejar el cambio. Posiblemente los vectores ideales para la transferencia de DNA heterólogo pueden ser los mismos productos de ingeniería genética que implican DNA de *E. coli* y *B. subtilis*, sus plásmidos y fagos.

*Bacillus subtilis* es el procariota más estudiado aparte de *Escherichia coli*. Es de desear que la clonación molecular se pueda poner a disposición de los muchos laboratorios que ahora se hallan realizando investigaciones sobre la fisiología, bioquímica y genética de este organismo. Esta tecnología será una poderosa ayuda para el estudio de fenómenos tales como la esporulación y la competencia, que no pueden ser investigados en *E. coli*. Otros problemas tales como la barrera heteroespecífica a la expresión génica, manifestados por *B. subtilis* y la regulación de la transcripción y la traducción en *B. subtilis* pueden ser estudiados con mayor facilidad si se tiene la ayuda de la tecnología de la clonación molecular. Finalmente, el hecho de que gran parte de la industria de las fermentaciones esté basada en el uso de *Bacillus* hace deseable el desarrollo de esta tecnología, desde el punto de vista de la ciencia aplicada.

Sin embargo, hemos de reconocer que los dos microorganismos reseñados son seres procarióticos y, en consecuencia, pueden presentar problemas a la hora de intentar la expresión de DNA procedente de eucariotas. Existen microorganismos eucariotas, las levaduras, que como ya hemos descrito antes presentan características ventajosas de cultivo, similares a las bacterias. Algunas como las especies de *Saccharomyces*, han sido bien exploradas desde el punto de vista genético, no son patógenas y cuentan con un uso extendido en las industrias de panificación y cervecera, razón por la que las características de fermentación en gran escala están bien establecidas. Se han utilizado plásmidos de transferencia con éxito y, en algunos casos, plásmidos de carácter híbrido entre *E. coli* y *Sacch. cerevisiae*, siendo el ejemplo más importante el utilizado para la producción de interferón en levadura. Algunos trabajos actuales se orientan hacia la producción de vectores de levadura que son capaces de integrarse en uno de los cromosomas de tal forma que los genes insertados llegan a ser una parte integral y estable del genoma del organismo.

Después de la construcción inicial de vehículos de clonación de plásmidos que fuesen capaces de mantener de forma estable los insertos de DNA en células de *E. coli* y después de descubrirse que los genes de origen eucariótico eran pobremente expresados o no se expresaban en absoluto en *E. coli*, se ha realizado un gran esfuerzo encaminado a desarrollar vehículos de clonación de plásmidos que facilitasen la expresión de un gen insertado.

Aunque todavía quedan muchos problemas por resolver en relación con la expresión de DNA «foráneo» en células de *E. coli*, se ha avanzado mucho en los intentos para hacer realidad la promesa de utilizar células bacterianas y las técnicas del DNA recombinante, para la producción de elevados niveles de productos especificados por genes procarióticos y eucarióticos clonados. Del mismo modo se ha avanzado considerablemente en la ampliación del uso de las técnicas del DNA recombinante a bacterias poco relacionadas con *E. coli* como son especies Gram positivas. A la vista de su enorme importancia médica, industrial y agrícola, apenas se discuten los beneficios potenciales que pueden derivarse del trabajo con DNA recombinante usando estas bacterias y por tanto existe la necesidad de encontrar nuevos vehículos de plásmidos para bacterias distintas de *E. coli*.

Son varios los problemas relacionados con la organización de la información genética, que pueden resolverse si se logran clonar fragmentos de DNA de mayor tamaño. En primer lugar, es posible aislar y estudiar intactos genes grandes; además se pueden construir bibliotecas de genes que consten de números relativamente pequeños de genes y en tercer lugar, es posible realizar estudios de ligamiento genético, a nivel molecular.

Para conseguir estas metas se ha construido una nueva generación de vectores. Estos vectores constan de plásmidos que contienen el sitio (*cos*) del extremo cohesivo del bacteriófago lambda, además de los marcadores convencionales requeridos para la clonación. Esta región de los extremos cohesivos de lambda es reconocida por las proteínas específicas de empaquetamiento de lambda y por los precursores de la cabeza de lambda. Estos plásmidos, denominados cósmidos, pueden ser empaquetados dentro de la cápsida de lambda, siempre que el DNA cumpla los siguientes requisitos: las secuencias *cos* deben estar localizadas en la molécula de DNA en ordenamiento paralelo y separadas entre sí por unas 37 a 50 kilobases, distancia que corresponde del 73 al 105% del genoma, de 50 kilobases, de lambda. Este requisito puede ser utilizado para la clonación.

Teniendo en cuenta la amplia diversidad de microorganismos utilizados en procesos industriales, hemos de reconocer que existen considerables limitaciones a la hora de intentar contar con vectores de clonación endógenos para esos microorganismos. Recientemente se han producido considerables progresos con *Streptomyces* y *Pseudomonas* y aunque se realizan grandes esfuerzos para encontrar vectores apropiados, plásmidos o virus, en hongos filamentosos tales como *Aspergillus spp.*, *Penicillium chrysogenum*, *Acremonium chrysogenum* y *Trichoderma spp.*, así como en la bacteria anaerobia *Clostridium*, hasta el momento no ha habido éxito en las investigaciones, aunque llegar a ello sea considerado sólo cuestión de tiempo.

Si pasamos a la situación en los organismos superiores, en células animales, y en marcado contraste con el número de vectores disponibles para bacterias, sólo han sido bien desarrollados dos, el virus SV40 y el virus del poliovirus del ratón.

Los últimos años han sido testigos de enormes avances en la clonación de genes de células animales en bacterias. Con esta tecnología es posible purificar y ampliar esencialmente cualquier gen para el cual se disponga de un ácido nucleico sonda o de una prueba funcional. Una vez que el gen ha sido clonado, ya resulta fácil determinar su estructura y finalmente su secuencia completa. Tales estudios proporcionan el marco crucial para comprender la regulación y expresión del gen, especialmente cuando es posible comparar su secuencia con la de aquellos otros varios genes estrechamente relacionados. Sin embargo, existe una importante limitación para la clonación en bacterias; debido a que la maquinaria genética es tan diferente en los procariotas y en los eucariotas, no es posible ensayar directamente la función de las que se sospecha que son regiones reguladoras o de control. Para lograr este fin, es necesario volver a depositar el gen y los mutantes derivados de él, en una célula eucariota en donde pueda ser ensayada su función.

En los primeros intentos realizados para aplicar la tecnología del DNA recombinante a la introducción de segmentos de DNA en células animales se ha utilizado el virus simio (SV40) como vector. Esto no es sorprendente a la vista del intensivo esfuerzo que se ha dedicado al conocimiento de la estructura, replicación y transcripción de este virus. En verdad, el genoma del SV40 es probablemente el mejor caracterizado de los DNAs que se relacionan con eucariotas. Otro factor que ha hecho que se utilice el SV40 como vector, es su capacidad de transformar células de una amplia variedad de especies. Esto abre la posibilidad de utilizar SV40 recombinante para introducir información genética foránea en células cultivadas, o incluso en animales, de una manera estable.

Entre los diversos métodos desarrollados para la introducción de genes foráneos en células animales, destaca el uso de recombinantes del virus SV40 cuyas ventajas podemos resumir diciendo que este sistema SV40 no requiere manipulaciones tediosas ni cultivo extensivo de tejidos y que al final del ciclo lítico se tienen unas 100.000 copias de SV40 por célula. En tercer lugar, al variar la estructura de las moléculas recombinantes es posible determinar si el DNA foráneo va a ser o no expresado bajo el control de las señales víricas y finalmente al utilizar recombinantes de SV40 para la transformación es posible construir líneas celulares con genotipos y fenotipos alterados de forma estable.

Aunque no se han descrito suficientemente, sabemos que hay un número de vectores que están siendo desarrollados con la vista puesta en la terapia genética en casos de enfermedades de deficiencias genéticas, si bien para esta finalidad no se descarta la utilización de hibridación somática celular, al igual que se realizan

ensayos utilizando la transferencia por medio de cromosomas o DNA genético libre de células. Estos métodos ya han sido descritos pero no han sido aún suficientemente desarrollados. Así mismo se están haciendo trabajos con técnicas de transformación, aunque todavía sin éxito.

Interesantes estudios se realizan actualmente en plantas, sobre todo utilizando fusión de protoplastos, y se han descrito algunos resultados un tanto sorprendentes. El trabajo publicado recientemente en Nature por el Prof. E.C. Cocking, de la Universidad de Nottingham, ofrece interesantes puntos de reflexión y no pocas esperanzas. Sin embargo, una seria limitación a esta clase de investigaciones estriba en la dificultad de regenerar plantas a partir de células, incluidos los protoplastos y los cultivos de tejidos, de especies importantes de plantas. Aunque se ha logrado en algunas especies, la proliferación celular suele estar siempre acompañada por aberraciones de los cromosomas y cambios a poliploides.

La transformación requiere un vector eficiente para facilitar la integración del DNA foráneo en el genoma de la célula huésped y, aunque de momento sólo se están realizando interesantes estudios para la detección de estos vectores, los resultados son alentadores. En la práctica, se tienen puestas considerables esperanzas en el plásmido T1 de *Agrobacterium tumefaciens* así como en varios virus vegetales procedentes de una amplia variedad de plantas hortícolas. Los resultados más prometedores, por el momento, son los obtenidos con el plásmido T1, pero no se descarta la utilización de otros microorganismos como *E. coli* para la producción de sustancias vegetales interesantes, de forma análoga a como se están obteniendo las proteínas humanas.

## Relación de la genética con las fermentaciones

La genética aplicada está íntimamente relacionada con la tecnología de las fermentaciones ya que encontrar una especie adecuada de microorganismo supone el primer paso de un proceso de fermentación. Hasta ahora, los científicos buscaban el organismo adecuado que sintetizase el producto de interés pero, desde la introducción de la manipulación genética, puede ser constituido un organismo con una nueva capacidad para producir sustancias fuera de sus capacidades normales y ejemplos existen ya en abundancia, entre ellos la producción de insulina por *E. coli*. En general, hasta recientemente, una vez que se tenía el microorganismo de interés, el trabajo de los genéticos consistía en la obtención de mutantes y la selección de las cepas más productoras. Las nuevas técnicas genéticas tales como las que utilizan DNA recombinante, permiten abordajes nuevos en los

que los caracteres genéticos útiles son insertados directamente en los microorganismos. Las técnicas de manipulación genética no sólo permiten obtener organismos de elevada producción, sino también células con nuevas características, por ejemplo, relacionadas con el crecimiento o con otras propiedades, que los pueden hacer más interesantes y útiles para la industria de fermentación.

Pero a pesar de las muchas clases de manipulaciones genéticas que son teóricamente posibles, existen limitaciones técnicas notables para llevarlas a cabo, entre las que se pueden mencionar las siguientes: a) No se ha identificado la localización de los genes deseados en los cromosomas de microorganismos de posible interés industrial y no se conocen suficientemente los mapas genéticos. b) El desarrollo de vectores para determinados sistemas genéticos aún es muy limitado. c) Las secuencias enzimáticas, los procesos metabólicos para la elaboración de un determinado producto, con frecuencia no se conocen, necesiándose todavía una considerable cantidad de investigación básica. d) El número de genes necesarios para la conversión es una limitación importante, siendo muy útil el DNA recombinante cuando sólo se requiere un gen identificable. Es mucho más difícil de utilizar cuando son necesarios varios genes y el problema se complica más, cuando los genes no han sido aún identificados. Este es el caso en muchos aspectos de importancia agronómica, aunque se trabaja intensamente en ello.

### **Aportaciones de la ingeniería genética a la Agricultura**

La mejora de la producción agrícola y de la situación alimentaria y nutricional depende de los recursos de tierra, agua y energía, que generalmente se consideran limitados, a pesar de que pueda aumentar su disponibilidad. Esta mejora es también función de los recursos de origen biológico, renovables, que son las plantas cultivadas, los animales domésticos y los microorganismos. El aumento de la producción de estos recursos biológicos, representa un sector activo de la investigación. Las técnicas biotecnológicas contribuyen a ello cada vez con más fuerza, por ejemplo, creando y propagando nuevas variedades de cosechas o bien utilizando los microorganismos para la producción de sustancias útiles, para la transformación de residuos alimentarios, para la conservación de los alimentos y mejora de sus propiedades nutritivas.

Las investigaciones tienden primordialmente a aumentar el rendimiento de las cosechas, a hacerlas más resistentes a las condiciones climatológicas adversas, a los patógenos y a los depredadores, manteniendo para ello una diversidad suficiente entre las especies domésticas y protegiendo los recursos genéticos que re-

presentan las especies silvestres. La contribución de la genética vegetal es esencial ya que, gracias a los recientes descubrimientos de la biología molecular y a la explotación de ciertos caracteres particulares de los vegetales, ha evolucionado rápidamente en los últimos años. Por otra parte, el perfeccionamiento de las técnicas de cultivo de células y tejidos vegetales abre nuevas perspectivas para la mejora de las especies de las variedades cultivadas.

Las primeras investigaciones para la selección de cereales comenzaron después de la Segunda Guerra Mundial y condujeron a la llamada «revolución verde» que permitió aumentar la producción sobre todo de trigo, arroz, maíz, sorgo y mijo en los países en desarrollo, utilizando variedades que respondían generosamente a los abonos y eran resistentes a los agentes patógenos más corrientes.

La segunda «revolución verde», cuyos resultados aún no se traducen en hechos reales, se inició en 1970 y en lugar de utilizar las técnicas de crecimiento, hibridación y selección, hace uso de cultivos de células, de protoplastos y de tejidos y emplea técnicas de recombinación genética seguidas de selección y cultivo de nuevas plantas resistentes a la sequía, a las enfermedades y a las plagas, capaces de crecer sin abonos y sin necesidad de biocidas.

Entre los objetivos que se persiguen figura la selección de variedades de patata de gran rendimiento, variedades de trigo capaces de crecer en presencia de elevada concentración de agua de mar en el agua de riego, etc.

La fusión de protoplastos permitirá ampliar el abanico de híbridos vegetales que se podrán obtener, ya que esta técnica no utiliza la vía sexual normal que, con más o menos trabajo, permitió obtener híbridos entre el trigo y la cebada (los triticales). En 1978 se fusionaron protoplastos de patata y tomate y el híbrido, además de un gran interés científico, puede tener ventajas agronómicas considerables. Se han logrado fusionar protoplastos de especies, géneros e incluso familias distintas y ahora se investiga sobre los medios que permitan la regeneración de los nuevos organismos completos. También el cultivo de granos de polen se ha convertido en la fuente principal de plantas haploides entre las especies ornamentales, hortícolas, cereales y forrajeras. Estos granos de polen podrían prestarse, con mayor comodidad que los protoplastos, a la obtención de plantas con determinadas propiedades, por transformación genética.

El cultivo masivo de células vegetales está dominado por los japoneses desde 1976. Después de destruido el cultivo, se obtenían grandes cantidades de productos vegetales útiles. Ahora se logra inmovilizar las células vegetales en el seno de polímeros y allí producen estas sustancias o realizan bioconversiones de determinados productos. Las dificultades técnicas están siendo salvadas gracias a los conocimientos y la experiencia adquiridos en el dominio de los cultivos de microorganismos y de las enzimas.

Las investigaciones sobre la fijación biológica del nitrógeno atmosférico que se realizan en todo el mundo tratan de mejorar la eficacia del proceso y de crear nuevas asociaciones simbióticas fijadoras, diferentes de las de *Rhizobium* con las leguminosas; a más largo plazo, se piensa transferir desde las bacterias a las plantas, los genes de fijación de nitrógeno. El estudio inicial de estos genes (los llamados «genes nif») se ha realizado en la bacteria *Klebsiella pneumoniae*. El mapa genético del cromosoma bacteriano ha permitido preparar luego plásmidos con los genes «nif» y estudiar su expresión. Luego se ha investigado su funcionamiento y los productos sintetizados bajo su control.

En la práctica, el mejor conocimiento de las asociaciones simbióticas fijadoras de nitrógeno ha tenido como consecuencia hacer más eficaces la manipulación y la utilización de los inoculantes de leguminosas; el conocimiento de los mecanismos bioquímicos del fenómeno permite mejorar el empleo de fertilizantes.

Este progreso, fruto de la investigación interdisciplinaria, abre perspectivas prometedoras para la aplicación a la agricultura de los resultados, explorando las posibilidades de nuevas asociaciones simbióticas y aumentando la eficacia de la fijación al manipular los mecanismos genéticos de la regulación del proceso. Igualmente se pueden elaborar nuevos sistemas fijadores de nitrógeno obteniendo híbridos somáticos entre los cultivares deseados y plantas fijadoras, introduciendo los genes de la fijación (nif) en microorganismos simbióticos o libres. También se puede transferir la capacidad de fijar nitrógeno a plantas, utilizando como vectores de los genes «nif», virus o plásmidos auto-transmisibles o bien recombinando estos genes con el DNA mitocondrial o de los cloroplastos.

Finalmente existe la posibilidad de introducir los genes nif en los microbios del rumen y de utilizar microorganismos diazotrofos, para la alimentación del ganado.

Se piensa que los trabajos de investigación fundamental encaminados a lograr la transferencia y la expresión de los genes de la fijación del nitrógeno en células de vegetales superiores llevarán a descubrimientos prometedores. Pero harán falta al menos diez años para poder aplicar en el plano agronómico un descubrimiento teórico como, por ejemplo, la extensión de la simbiosis fijadora de nitrógeno a los cereales.

A pesar de todo, estos trabajos son cada vez más importantes y a ellos se dedican grandes sumas. Concretamente en Estados Unidos, en 1980, el 25% del presupuesto para biología vegetal se destinó a las investigaciones encaminadas a aumentar la productividad vegetal.

En el campo de la agricultura, las mejoras hereditarias de las cosechas pueden lograrse por los métodos convencionales de hibridación, mediante cultivo de tejidos vegetales y a través de la tecnología del DNA recombinante. Los expertos

piensan que a partir del año 2.000 la industria de producción de semillas utilizará la tecnología del DNA recombinante, de forma rutinaria. La aplicación de esta tecnología se basa en la identificación y aislamiento de genes agrónomicamente importantes y el desarrollo de un sistema de transformación genética en plantas. Este sistema podría utilizarse para vencer las barreras de incompatibilidad que existen normalmente entre las distintas plantas. Podría utilizarse además para añadir o eliminar secuencias específicas de genes. El desarrollo de este sistema de transformación puede conducir a un mejor conocimiento del mecanismo genético que está detrás de la productividad vegetal, permitiendo controlar así funciones específicas.

Entre los objetivos que pretende la transformación en vegetales figura la resistencia a los herbicidas, una mayor producción y mayor calidad de aceites y proteínas, resistencia a las enfermedades, mayor eficiencia en la utilización de fertilizantes o fijación del nitrógeno atmosférico, etc. La tecnología del DNA recombinante se muestra en este campo, sumamente prometedora.

### **El potencial energético de la biomasa**

Es un hecho que, a medida que el tiempo transcurre en el presente siglo, la producción de energía por otros conductos diferentes a los normales a partir de fuentes energéticas no renovables, va adquiriendo mayor importancia. Son las energías alternativas, entre las que podríamos mencionar la obtenida de la biomasa. Se ha calculado que la cubierta vegetal del planeta equivale a más de 1.800.000 millones de toneladas de materia seca, de la que los bosques constituyen el 68%, los ecosistemas herbáceos alrededor del 16% y las tierras cultivables solamente el 8%. Así mismo se ha calculado que, en 1979, las toneladas de materia seca producida cada año por la fotosíntesis representan más de 20 veces la energía fósil consumida en el mundo. Este considerable potencial energético de la biomasa ya está siendo explotado; en 1979 aproximadamente una séptima parte de la energía consumida en el mundo procedía de la biomasa, y era lo equivalente a tres millones de toneladas de petróleo por año. Según Albert Sasson, en su informe de la UNESCO, las formas de energía no comerciales, madera, derivados y relacionados, representan el 85% del consumo mundial de energía en el medio rural, obteniéndose esta energía normalmente por combustión que aporta el calor que puede ser convertido en fuerza motriz o en electricidad. En compensación, la conversión en bio-gas (metano) representa la filial de transformación más antigua del mundo y la más eficaz, de las materias húmedas. La «fermentación» metánica o biometanogénesis constituye una fuente de producción de ener-

gía de la biomasa sumamente importante y a ella se la dedica enorme atención desde hace años. Se sabe que el proceso encierra tres fases: la solubilización e hidrólisis de los componentes orgánicos, la acidogénesis y la metanogénesis. Además se conocen tres grupos de bacterias que intervienen en estos procesos; actúan en serie e incluso se ha descrito que, las acetógenas y las metanógenas son simbióticas. Desde el punto de vista bioquímico, la «fermentación» metánica es de hecho un tipo de respiración anaerobia, en la que los electrones provenientes de los sustratos orgánicos sirven para reducir el  $\text{CO}_2$  a  $\text{CH}_4$ . Es también interesante subrayar que, en condiciones anaerobias estrictas, los compuestos aromáticos pueden ser origen de metano. Como caracteres comunes de todas las metanobacterias está la propiedad de crecer en presencia de  $\text{H}_2$  y de  $\text{CO}_2$ , así como su gran sensibilidad al  $\text{O}_2$  y a los inhibidores de la producción de metano. En las condiciones naturales las metanobacterias suelen estar estrechamente asociadas a las bacterias productoras de hidrógeno. Son varias las metanobacterias utilizadas en la bio-industria y los avances que se realizan en este campo son notables. Así la firma Matsushita Electric Industrial Co. utiliza una especie de *Methanobacterium* que ha reducido a 8 horas, en lugar de 20, el tiempo empleado en los procesos ordinarios. Varios programas de organismos dependientes de Naciones Unidas se han interesado vivamente por estos procesos.

Según los informes del gobierno, existen en la República Popular China siete millones de «digestores» de biogas, la mayoría de ellos, construidos en áreas rurales y son pequeñas unidades que producen metano para cocinas, calentadores de agua y faroles caseros individuales. Las plantas de producción de más tamaño, para generar electricidad, se han construido en zonas rurales, urbanas y suburbanas. La tecnología china de conversión de la biomasa no está sofisticada por los estándares de los países desarrollados y ha producido un enorme beneficio secundario, al permitir mejorar la sanidad pública. Por ejemplo, una comuna informó que la esquistosomiasis había sido erradicada y que se habían reducido otras infecciones en un 90% desde que allí se habían instalado digestores de biogas.

Pero la energía puede obtenerse también a partir de cultivos establecidos exclusivamente con esta finalidad. Este es el caso de las plantaciones de árboles de crecimiento rápido así como de plantas alcoholígenas, ricas en glúcidos (almidón o sacarosa) fácilmente hidrolizables en hexosas, que sirven para la fermentación alcohólica mediada por microorganismos. Son precisamente estos seres los que desempeñan un papel esencial en la producción de esta forma de energía e incluso pueden ser también directamente utilizados en ciertas reacciones de conversión de energía; tal es el caso de algunas algas en cultivo masivo con vistas a la producción de hidrocarburos.

Actualmente los programas encaminados a la producción de fuentes energéticas por biotecnología tienden a ampliarse, forzados sobre todo en los últimos años por el precio adquirido por los carburantes de origen fósil. Actualmente Brasil va a la cabeza en la producción de alcohol de origen vegetal, seguido por los Estados Unidos y otros países americanos, mientras que en Europa Occidental, Japón y países del Sur de Asia, Filipinas y Australia se lanzan a grandes proyectos de producción de alcohol-carburante o de bio-gas. Por otro lado estudios realizados sobre algunas plantas, principalmente especies de euforbiáceas, han servido para demostrar la presencia de sustancias hidrocarbурadas que pueden sustituir al petróleo, y se utilizan en particular para la extracción de materias primas para la industria petroquímica. Actualmente se trabaja en los estudios económicos para ver su rentabilidad, ya que es necesario poder disponer de plantaciones suficientemente amplias para que puedan ser rentables.

En Francia se ha perseguido también con el mayor interés el cultivo del alga *Botryococcus braunii* que, dependiendo de las condiciones de cultivo, puede acumular entre el 25 y el 75 por ciento de su peso en forma de hidrocarburos, y recordemos de nuevo que estos compuestos y sus derivados, pueden ser la base de sustitución en gran escala de los derivados del petróleo en la actual petroquímica. La puesta a punto de una gran instalación en plan piloto en el Centro de Estudios Nucleares de Cadaranche, en el sur de Francia, servirá para estudiar, de un lado, la utilización de las radiaciones solares por parte del alga y, de otro, para contribuir a entender la génesis del petróleo. Se sabe que los combustibles fósiles proceden de la transformación de la materia orgánica que se degrada lentamente en los sedimentos, donde los residuos se polimerizan para formar una sustancia insoluble, el queroseno, que luego pierde oxígeno y se enriquece en carbono e hidrógeno.

La producción de energía por las bacterias y plantas ha despertado, en los últimos años, un gran interés. Los estudios de producción de hidrógeno por cloroplastos, en presencia de donadores artificiales de electrones y de extractos bacterianos que contienen una hidrogenasa, han sido objeto de trabajo en varios laboratorios americanos y europeos, sin olvidar las investigaciones del Profesor Manuel Losada y su grupo en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Sevilla, que están marcando un importante hito en este campo. El interés de esta forma de producción de energía reside en los hechos siguientes: El sustrato de la fotólisis (el agua) es abundante; el origen de la energía (las radiaciones solares) son ilimitadas; el hidrógeno puede ser almacenado, no es contaminante y tiene un poder calorífico muy elevado (10 veces más que los hidratos de carbono); además el proceso es renovable y, a medida que el hidrógeno es consumido, se regenera el sustrato que es el agua. Se desarrolla a las temperaturas normales y no produce compuestos tóxicos intermedios. Actualmente se investigan sistemas bacterianos,

hidrogenobacterias, que poseen hidrogenasas menos sensibles al oxígeno, en busca de una mejora del rendimiento en la producción de hidrógeno. Estudios conducidos por fotoquímicos se desarrollan en la Unión Soviética, en Francia y en Suiza y son seguidos con el mayor interés. Y se intensifican los trabajos sobre bacterias halófilas, especialmente con *Halobacterium halobium* en busca de otros mecanismos de conversión de energía que puedan dar lugar a otras aplicaciones biotecnológicas. A pesar de los problemas técnicos que se presentan, se confía en que los sistemas de conversión de energía permitirán aclarar progresivamente los mecanismos moleculares para así poder construir los sistemas artificiales más eficaces posibles. Por todas estas razones, los estudios sobre fotoproducción de hidrógeno y conversión de energía luminosa están siendo también objeto de un interés prioritario por parte de las universidades y de las organizaciones relacionadas con la biotecnología, en espera de que los proyectos presentados puedan ofrecer los resultados esperados.

### **La tecnología de hibridomas y los anticuerpos monoclonales**

Los anticuerpos han sido ampliamente utilizados en muchas áreas de la biología, incluidas la genética molecular y la bioquímica. La serología ha hecho posible, por ejemplo, reconocer productos inactivos de genes mutantes (CRMs), identificar cambios en la superficie de las bacterias y confirmar la presencia de proteínas específicas entre los productos de los sistemas de traducción libres de células. Más recientemente, los anticuerpos han sido utilizados para identificar clones bacterianos raros, que han sido transformados con genes clonados. A pesar de la utilidad de las técnicas inmunológicas, los genéticos y los bioquímicos que trabajan con bacterias, a veces no se sienten satisfechos utilizando anticuerpos porque la preparación de antiseros es todavía, por el momento, más un arte que una ciencia. La inmunización frecuentemente da como resultado grandes cantidades de anticuerpo frente a macromoléculas que son apenas detectables en la preparación utilizada para inmunizar al animal. La calidad y cantidad de anticuerpo varía de un animal a otro e incluso de una sangría a otra. Los resultados obtenidos con un antisuero pueden no ser reproducibles con otro. Incluso los antiseros muy específicos contienen anticuerpos con afinidades ampliamente diferentes, con diferentes subespecificidades y con reactividades cruzadas. Tales antiseros contienen también anticuerpos de diferentes clases y subclases que varían en su capacidad de aglutinarse y precipitar el antígeno o de fijar complemento.

A pesar de que estos y otros problemas relacionados no han impedido el uso efectivo de los anticuerpos, los inmunólogos han tratado de ir mejorando la fiabilidad de las pruebas serológicas, generando anticuerpos homogéneos. Con unos cuantos antígenos, especialmente polisacáridos bacterianos, tales intentos han resultado fructíferos y con éxito. A pesar de ello, no ha sido posible generar rutinariamente reactivos serológicos homogéneos frente a la mayoría de los antígenos. En 1975, sin embargo, Kohler y Milstein trabajando en Cambridge revolucionaron la serología al describir una técnica para obtener, de forma rutinaria, anticuerpos monoclonales. Encontraron que podían fusionar células cultivadas de mieloma de ratón con células de bazo procedentes de animales inmunizados y que algunos de los híbridos resultantes sintetizaban anticuerpos que reaccionaban con el antígeno inmunizante. Muchos estudios posteriores confirmaron la posibilidad de aplicar esta forma de proceder a una amplia variedad de antígenos. Tales híbridos crecen de forma continua en cultivo, continúan produciendo anticuerpo, pueden congelarse y luego volverse a utilizar y pueden ser inyectados en la cavidad intraperitoneal de ratones singénicos, en donde proliferan e inducen una ascitis que contiene grandes cantidades de anticuerpo específico.

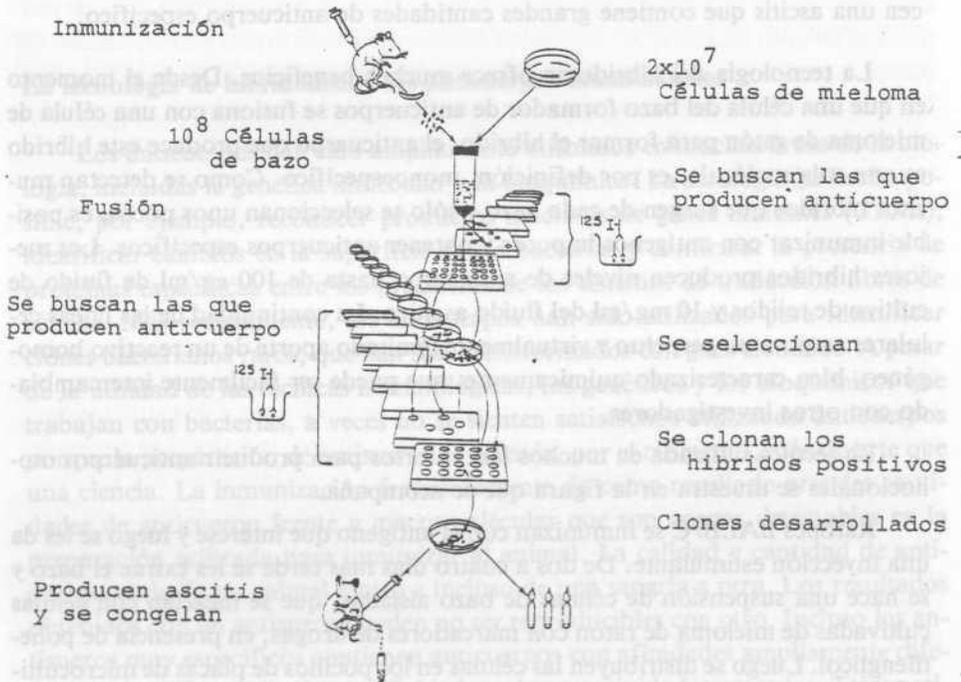
La tecnología del hibridoma ofrece muchos beneficios. Desde el momento en que una célula del bazo formador de anticuerpos se fusiona con una célula de mieloma de ratón para formar el híbrido, el anticuerpo que produce este híbrido es una sola molécula, es por definición, monoespecífico. Como se detectan muchos híbridos que surgen de cada bazo y sólo se seleccionan unos pocos, es posible inmunizar con antígenos impuros y obtener anticuerpos específicos. Los mejores híbridos producen niveles de anticuerpo hasta de 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de fluido de cultivo de tejidos y 10  $\text{mg}/\text{ml}$  del fluido ascítico. La continuidad de las líneas celulares asegura un perpetuo y virtualmente ilimitado aporte de un reactivo homogéneo, bien caracterizado químicamente, que puede ser fácilmente intercambiado con otros investigadores.

La técnica utilizada en muchos laboratorios para producir anticuerpos monoclonales se muestra en la figura que se acompaña.

Ratones BALB/C se inmunizan con el antígeno que interesa y luego se les da una inyección estimulante. De dos a cuatro días más tarde se les extrae el bazo y se hace una suspensión de células de bazo aisladas, que se mezclan con células cultivadas de mieloma de ratón con marcadores de drogas, en presencia de polietilenglicol. Luego se distribuyen las células en los pocillos de placas de microcultivo con un medio que mata selectivamente las células de mieloma de ratón que no se han fusionado. Las células de bazo no crecen en cultivo y por tanto, sólo sobreviven los híbridos de células de bazo y de mieloma. Las células se siembran en placas de microcultivo a una concentración que da lugar aproximadamente a un

clon híbrido cada tres pocillos. Después de dos o tres semanas, cuando los clones ya se hacen bien visibles, se busca anticuerpo en el medio. Los clones que producen anticuerpo se transfieren a placas de mayor tamaño y, si continúan produciendo anticuerpo, se vuelven a clonar. En los subclones se busca de nuevo la producción de anticuerpo y unos cuantos clones positivos se cultivan de forma masiva para poder luego congelarlos e inyectarlos a ratones para que formen fluido ascítico. Cada uno de estos pasos está ilustrado en la figura.

Producción de anticuerpos monoclonales



La ciencia de la inmunología se encuentra en el umbral de una verdadera revolución y el hecho viene acreditado por la atención prestada por el Comité Editorial de los Annual Reviews, al decidirse este mismo año a lanzar una nueva serie titulada «Annual Review of Immunology», que cuenta con contribuciones del máximo interés. Precisamente en el prólogo a esta obra se puede leer:

«La intrducción de la metodología de los anticuerpos monoclonales, la aplicación de las técnicas genéticas moleculares y de células somáticas, y el desarrollo de métodos para crecer líneas clonadas de linfocitos en cultivos permanentes han hecho posibles experimentos que, incluso hace unos pocos años, sólo hubieran podido ser considerados como pertenecientes a la ciencia ficción. Este conjunto de abordajes junto con la aplicación de la tecnología bioquímica moderna al estudio de los fenómenos inmunológicos, está contribuyendo a dar una nueva forma a nuestro entendimiento del sistema inmunitario. Los avances logrados por los inmunólogos son de enorme importancia para el conocimiento de las bases biológicas de este sistema tan fascinante; igualmente importante es su impacto en la esfera clínica. El sistema inmune constituye la defensa más importante contra las infecciones producidas por los microorganismos patógenos y puede ser crítico para la prevención y terapia de neoplasmas, estando íntimamente relacionado con la patogenicidad de una amplia gama de enfermedades crónicas. Su primacía en estas áreas viene enfatizada de forma trágica por la emergencia de un nuevo desorden humano, el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida».

La enorme expansión de la inmunología, tanto por su carácter de disciplina básica como por constituirse en la más importante de las ciencias clínicas, hace virtualmente imposible incluso para los inmunólogos más diligentes, mantenerse al día sobre los más importantes desarrollos fuera de sus áreas de especial interés, razón que creemos justifica ampliamente esta nueva publicación.

Durante la última década, varios descubrimientos y desarrollos tecnológicos han revolucionado el campo de la inmunología celular. De importancia ha sido el desarrollo de las líneas celulares de hibridomas por Kohler y Milstein que, como ya hemos mencionado, han servido para inmortalizar la producción de los anticuerpos monoclonales. Otro avance importante ha sido la utilización de la genética molecular para estudiar los productos reguladores y efectores de la inmunología celular. Un tercer desarrollo ha sido la adaptación de las condiciones de cultivo para obtener el crecimiento y mantenimiento de clones de linfocitos T en cultivos de larga duración. Este conjunto de rápidos avances es de lo más sobresaliente, sobre todo cuando uno considera que el campo de la inmunología celular se ha desarrollado tan recientemente. De hecho hace tan sólo 25 años, por ejemplo, la función de los linfocitos era todavía desconocida.

Como consecuencia de una serie de estudios llevados a cabo en muy diferentes laboratorios, utilizando la técnica de la hibridación somática celular, ha sido posible generar líneas estables de hibridomas de muy diversos tipos y de múltiples aplicaciones. Estas células híbridas son muy fáciles de crecer y de mantener y pueden ser obtenidas en grandes cantidades. Actualmente uno de los mayores éxitos de los clones celulares ha sido la demostración de que un simple tipo de células puede desempeñar múltiples funciones. Sin embargo, su utilidad potencial es enorme y el estudio de las interacciones celulares, utilizando poblaciones clonales, no ha hecho más que comenzar. El desarrollo y el estudio de otras poblaciones clonadas podrá seguramente, conducir a un detallado análisis de las interacciones celulares en el sistema inmunológico. Y no hay duda de que, en el próximo futuro, los biólogos moleculares harán un uso extensivo de esta clase de clones celulares, tanto desde el punto de vista del material clonado, como de recipientes de transfecciones. Desde el punto de vista médico, el área más excitante es el uso potencial de estas líneas celulares o de sus productos en inmunoterapia y en la provisión de un mecanismo de modulación específica de la respuesta inmune.

Pero los anticuerpos se constituyen actualmente en los componentes mejor conocidos y las proteínas más explotadas de todo el sistema inmunitario. Hasta recientemente, todos los anticuerpos eran obtenidos de la sangre de los seres humanos o de los animales, y con frecuencia eran impuros. Desde hace unos 5 años, sin embargo, se ha hecho posible producir anticuerpos de cultivos celulares y alcanzar niveles de pureza previamente inalcanzables. Como en los avances previos, en la tecnología de los anticuerpos, los investigadores están examinando formas de poner este nuevo nivel de pureza a disposición de los interesados. De hecho se puede comprobar que ha habido cientos o miles de ejemplos de nuevos métodos de diagnóstico y de investigación, nuevas técnicas de purificación y nuevos métodos terapéuticos publicados en los pocos años desde que la nueva técnica se ha dado a conocer. Este elevado nivel de pureza se ha obtenido gracias al desarrollo de los anticuerpos monoclonales. Estos anticuerpos, que reconocen sólo una clase de antígeno, eran el fruto anticipado de las investigaciones inmunológicas conducidas por el grupo de Cesar Milstein en Cambridge. Estos investigadores fusionaban dos tipos de células de mieloma y de bazo, para formar hibridomas que daban lugar a los anticuerpos monoclonales. El método no sólo ofrece la gran ventaja de ser específico sino que además, debido a que los hibridomas pueden ser crecidos en cultivos celulares en masa, se obtiene una fuente de material virtualmente ilimitada.

La posibilidad de obtener anticuerpos puros específicos por determinantes antigenicos individuales dio como resultado una rápida proliferación de aplicaciones. Los científicos de todo el mundo utilizaron esta técnica para producir an-

anticuerpos monoclonales contra muchos antígenos de virus y bacterias, hormonas, parásitos y productos químicos. El mercado de estos productos en 1982 se calcula en 15 millones de dólares. A medida que esta industria va pasando a manos de firmas más importantes, la producción de anticuerpos monoclonales aumenta y se calcula que a mediados de la presente década las ventas de productos basados en anticuerpos monoclonales superará los 200 millones de dólares.

La aplicación médica más inmediata de los anticuerpos monoclonales reside en los ensayos para diagnóstico. En las últimas décadas, grandes secciones de los laboratorios industriales clínicos y de diagnóstico se han extendido con el fin de detectar y cuantificar sustancias particulares en muestras. Como consecuencia de que los anticuerpos monoclonales son tan específicos, es prácticamente seguro que los hibridomas sustituirán a los animales como fuente de anticuerpos para virtualmente toda clase de diagnósticos. Su uso no sólo mejorará la precisión del ensayo y reducirá los costes del desarrollo, sino que además dará lugar a un producto más uniforme.

Actualmente esta clase de diagnóstico se utiliza con fines muy diversos como pueden ser principalmente la determinación de los niveles de hormonas, la detección de ciertas proteínas, por ejemplo, en el caso de tratar de diagnosticar precozmente alguna clase de tumores o una condición prenatal específica; para la detección de la presencia de drogas ilícitas en la sangre y para identificar patógenos microbianos. A medida que el desarrollo de esta clase de anticuerpos adquiera mayor difusión, su aplicación tanto en clínica como reactivos específicos para la identificación de enfermedades y tratamientos específicos muy selectivos, como en biología molecular para la detección y evaluación de ciertas sustancias minoritarias, alcanzará un extraordinario volumen y podrá comprenderse la gran importancia que se ha adjudicado a la técnica de preparación de hibridomas. Muchos investigadores están buscando anticuerpos monoclonales que sean capaces de reconocer específicamente antígenos tumorales, tratando de este modo de reconocer a las células cancerosas, pero aunque se han encontrado algunos resultados alentadores, su éxito es todavía limitado. Por otro lado, los anticuerpos monoclonales están también capacitados para dar lugar a una minirrevolución en los laboratorios de histología y anatomía patológica. Utilizando la inmunohistología, los patólogos podrán ser capaces de identificar con precisión el tejido de origen de un tumor o de cualquier otro proceso patológico, algo que es difícil de lograr con las técnicas actuales.

El futuro de este campo depende en parte del éxito alcanzado con los productos monoclonales en el campo de la sanidad que típicamente es un campo del más alto valor añadido. Sin embargo todavía deben superarse muchos obstáculos y concretamente algunos de los inconvenientes técnicos que plantean, como son

los siguientes: En primer lugar los rendimientos de anticuerpos son relativamente bajos con la tecnología actual de cultivos *in vivo*. La microencapsulación de las células del hibridoma es otra manera de abordar el problema, ya que permite volver a utilizar los anticuerpos monoclonales. Otra de las desventajas es que los determinantes antigénicos pueden cambiar a lo largo del tiempo por mutación natural, especialmente en los virus y en las bacterias. Por ello un producto monoclonal, un anticuerpo que tuviese éxito con una determinada cepa de *Salmonella* puede no ser eficaz después de cierto tiempo o bien puede tener éxito frente a otra cepa.

Son numerosas las ideas que ofrecen una panorama alentador por sus perspectivas de futuro. Ahora se están desarrollando científicamente para luego ser sometidas a estudios de comercialización y aplicación al desarrollo. Algunos ejemplos, dentro del campo de la agricultura, son la posible utilización de anticuerpos monoclonales en la detección de residuos de pesticidas, detección de micotoxinas, de enfermedades de plantas, preparación de vacunas, etc. En el campo de la producción de alimentos también se pueden obtener beneficios relativos a la calidad, grado de contaminación, seguridad del envasado, etc.

### **El significado de las investigaciones oncológicas**

Recientes trabajos científicos desarrollados fundamentalmente en los Estados Unidos han demostrado que vivimos momentos importantes por lo que se refiere a las investigaciones sobre el cáncer. La genética molecular ha traído a la biología un nuevo nivel de orden y entendimiento, al haberse identificado las moléculas informacionales y su relación con el metabolismo. Las contribuciones obtenidas por medio de la genética molecular, utilizando sistemas bacterianos, han sido definitivas para el entendimiento del modo de funcionamiento del material genético. Se observa además que la tecnología para el estudio de los genes y sus formas de expresión está avanzando actualmente a un ritmo tan vertiginoso que es de esperar que los biólogos moleculares puedan ser pronto capaces de marcar las pautas de investigación de otros sectores interesados en la prevención y curación del cáncer. Los especialistas en carcinogénesis saben bien que se encuentra en marcha una apasionante carrera de especialistas —biólogos moleculares— que trabajan principalmente en centros de los NIH y en universidades americanas. Los resultados de estas investigaciones encaminadas a caracterizar varios oncogenes celulares humanos y sus productos se consideran espectaculares y están produciendo su impacto en su campo e incluso algunas sorpresas en la biología mole-

cular. La meta que se persigue es nada menos que esclarecer las causas del cáncer, de naturaleza genética y bioquímica, responsables de la terrible enfermedad en el hombre.

Se ha definido el oncogen humano como un fragmento discreto de DNA humano, capaz de producir transformación maligna cuando se introduce en células eucarióticas, siendo los pasos dados para la caracterización de estos oncogenes la extracción del DNA del tumor, la transfección en células NIH 3T3, la selección de transfectantes transformados y la clonación del oncogen a partir del DNA de los transfectantes transformados y el análisis de los resultados. Se da la circunstancia curiosa de que, hasta ahora, los carcinomas de pulmón estudiados por varios grupos presentan el mismo oncogén, lo que ha hecho que la concentración de esfuerzos pudiera aportar algunos resultados prácticos.

Se piensa que la alteración del genoma es un paso esencial en la producción de algunos tipos de cáncer y que los protooncogenes (genes celulares que pueden dar lugar a oncogenes) tienen funciones básicas en la diferenciación y el desarrollo celular y se han conservado en la evolución desde los primeros vertebrados. Aunque no se han establecido causas definitivas en ningún caso de cáncer, sí se ha visto una asociación de determinados tipos de cáncer con determinadas zonas geográficas o con factores ambientales. El Dr. Eugenio Santos, formado en nuestro Departamento de Microbiología de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Salamanca, al hablar sobre las verdaderas causas de la transformación celular, afirmaba que la primera etapa de esa transformación consiste en la aparición de los oncogenes a partir de los protooncogenes, por pequeños cambios estructurales. Se refería también a la responsabilidad de una mutación puntual como causa de la adquisición de propiedades transformantes por el oncogen T<sub>24</sub> de carcinoma de vejiga humana, lo que se explica como el cambio de una base de un codón que a su vez implica el cambio de un aminoácido en la proteína P<sub>21</sub>. Esto condiciona un cambio estructural muy importante que elimina la función normal de la proteína P<sub>21</sub> o le confiere una función diferente. Y aunque no se tienen pruebas directas de que estos oncogenes constituyan la primera etapa de la carcinogénesis humana, por el hecho de no poder experimentar en humanos, si hay pruebas indirectas que apoyan esta teoría. Aunque no se pueda asegurar plenamente que los oncogenes están al principio de la carcinogénesis humana, todas las pruebas indirectas de que se dispone así lo indican.

Las investigaciones utilizando manipulación de genes están ciertamente llevando muy lejos a los científicos de la especialidad y algunos de los pasos dados señalan claramente cuales pueden ser las perspectivas futuras en el campo de la biología molecular en relación con el cáncer. El mismo Eugenio Santos señalaba recientemente en una conferencia desarrollada en Madrid que entre las perspecti-

vas inmediatas está la identificación de algún nuevo oncogen humano (se cree que no habrá más de 15 ó 20 en total) y la determinación del mecanismo de aparición de cada oncogen en particular, siendo el paso siguiente la posible demostración del modo más directo de su asociación con tumores naturales. Las consecuencias inmediatas de las investigaciones en la línea molecular actualmente en curso pueden ser el averiguar la causa de aparición de oncogenes y la reversión del proceso.

Está bien a la vista que se plantean nuevos enfoques en los apasionantes estudios sobre carcinogénesis, aspecto que era subyacente en un editorial de Nature por los profesores de la Universidad de Harvard, John Cairns y Honothan Logan, quienes sugieren importantes cambios de línea en las investigaciones sobre el cáncer. De hecho muchos grupos de investigación se han puesto a trabajar en la línea reseñada, pudiéndose comprobar además que otros equipos están replanteando todos sus resultados previos, a la luz de las ideas del trabajo efectuado con los oncogenes. En estos momentos está claro que hay que abordar el problema a través de la biología molecular. Los resultados, sin embargo, no dejan de ser un tanto sorprendentes, a la vista de las teorías que existían hasta ahora en las que se decía que la mayoría de las clases de cáncer parecen involucrar a células que, de alguna forma, han escapado de las desconocidas restricciones que normalmente limitan la multiplicación de los tejidos diferenciados. Según lo encontrado ahora, la aparición del oncogen condiciona un cambio en la función de la proteína  $P_{21}$ , la cual debe estar implicada en procesos de diferenciación en células normales. Una alteración de la  $P_{21}$  desencadena el proceso de dediferenciación que es la transformación maligna. El cambio estructural que produce un cambio en el aminoácido número doce es suficientemente importante como para determinar un cambio de función. La respuesta a la pregunta de si podrán considerarse estos descubrimientos de carácter universal para explicar el cáncer, parece ser afirmativa ya que en concreto explicarían el cáncer como un problema de dediferenciación; los protooncogenes que se alteran para dar lugar a oncogenes, son genes necesarios en los procesos de diferenciación y desarrollo celular de tejidos normales.

Durante décadas se ha observado que las causas del cáncer y el curso que siguen las diferentes clases de cáncer son excesivamente variadas. La importancia de los recientes hallazgos apunta, sin ambigüedad, hacia un carácter del aparato bioquímico de las células de los vertebrados cuya anormalidad se debe suponer que es crítica para el desarrollo de la malignidad. Análisis similares efectuados sobre otros genes cancerosos conocidos, entre los que se pueden mencionar unos doce diferentes, facilitan ideas que tienden a unificar toda una serie de aspectos que podrían parecer alejados entre sí. Es de suponer que la causa inicial sea la misma en todos los casos.

Es ciertamente formidable que las técnicas de manipulación genética desarrolladas en la última década, y que tanto tienen que ver con la evolución de la nueva biotecnología, puedan ser aplicadas a un fin tan interesante como las investigaciones sobre el cáncer. Está bien a la vista que la ingeniería genética ha hecho posible realizar lo que anteriormente era impensable por carecer de las técnicas apropiadas. A juzgar por los editoriales de las revistas «Nature» y «Science», caracterizadas por su línea crítica y de vanguardia, se estima que la comunidad científica considera estos trabajos como clave para entender el cáncer y así sentar las bases de una posible lucha contra la enfermedad.

### **El impacto de las tecnologías genéticas**

La industria farmacéutica y la medicina pueden beneficiarse extraordinariamente de la manipulación genética en la biología y no cabe duda de que pueden ofrecer grandes campos de acción. En primer lugar, el impacto más directo puede ser consecuencia del tipo de productos que aporten al mercado, con independencia de que cada producto pueda ofrecer su propio espectro y magnitud de acción. Técnicamente, la ingeniería genética puede, por ejemplo, conducir a la producción de la hormona del crecimiento y de interferón con igual facilidad, pero la proporción de su impacto dependerá, en último extremo, de otros factores como la amplitud de la población que necesite utilizarlos y los resultados de su utilización aliviando el dolor y reduciendo la mortalidad en casos de cáncer, por ejemplo, como sería el caso de algún tipo de interferón.

El grupo de expertos del «Office of Technology Assesment» del Congreso de los Estados Unidos menciona el caso de algunas hormonas y proteínas humanas que no pueden ser extensivamente estudiadas porque o bien no están disponibles, o son aún demasiado caras. Hasta que las propiedades fisiológicas de una hormona no se conocen bien, su valor terapéutico permanece desconocido, razón por la que el DNA recombinante está siendo utilizado con el fin de hacer frente a este problema, incrementando su producción. En otros casos, la reducción del coste de alguna de las hormonas como por ejemplo la somatostina, puede conducir a un uso más amplio en investigación para conocer sus cualidades fisiológicas y terapéuticas.

La posibilidad de hacer disponible un producto farmacéutico por técnicas genéticas puede tener también otro tipo de impacto. De un lado, drogas que ya ofrecían algunas promesas en medicina, al tenerse en mayor cantidad permiten realizar amplios ensayos; un ejemplo típico es el del interferón que podrá ser pro-

bado en diferentes condiciones para ver su eficacia contra el cáncer y contra las enfermedades ocasionadas por virus. Otras sustancias que aún no tienen un uso determinado, al reducirse su coste, pueden ser puestas a disposición de los investigadores con la finalidad de explorar sus posibilidades, creando así un potencial de terapias totalmente nuevas. Las tecnologías genéticas van a permitir reconocer, aislar, caracterizar y producir en proporciones significativas, y hasta importantes, proteínas que normalmente son producidas en proporciones insignificantes, como por ejemplo, las proteínas celulares reguladoras, que controlan la actividad de los genes o bien moléculas raras, como las citocinas y linfocinas, que están implicadas en la regulación, comunicación y defensa del cuerpo, para mantener la salud.

En cualquier caso, la fácil producción de drogas raras o complejas por las nuevas tecnologías puede tener un considerable impacto en la investigación médica. Los conocimientos obtenidos pueden conducir al desarrollo de nuevas terapias o medidas preventivas para diversas enfermedades.

Pero existen otros campos con amplias posibilidades, entre ellos el de las vacunas, que igualmente pueden producir resultados sorprendentes. Sin embargo, aunque ya se producen algunas vacunas víricas, como es el caso de la glosopeda por Genentech, en San Francisco, la realidad es que en este campo, por el momento sumamente prometedor, aún no se han obtenido demasiados resultados prácticos. Tal es el caso de las vacunas contra el tracoma, la malaria, la hepatitis y la gripe. En términos un tanto generales, existen grandes posibilidades de tener vacunas contra un buen número de enfermedades parasitarias graves, contra enfermedades bacterianas, principalmente del tipo entérico, y contra afecciones víricas, siendo este posiblemente el grupo más numeroso y además el más importante ya que en muchos casos, a nivel médico, no se cuenta con los sistemas terapéuticos adecuados que para luchar contra estas enfermedades. Y aún pensando en el impacto que todas estas vacunas podrían producir en las sociedades desarrolladas, su interés es aún mayor al poner a disposición de organismos como la Organización Mundial de la Salud, instrumentos inigualables capaces de ser utilizados ampliamente entre las poblaciones más necesitadas y menos desarrolladas del mundo, en donde muchas de estas enfermedades ocasionan verdaderos estragos, sobre todo en poblaciones infantiles.

El desarrollo de métodos de diagnóstico utilizando anticuerpos desarrollados por técnicas genéticas, permite su eventual utilización para el diagnóstico precoz de diferentes tipos de cáncer, evitando así no pocos casos de cáncer en pacientes de todo el mundo. Si se demuestra que estos anticuerpos son útiles en técnicas de diagnóstico, convendría poner en marcha amplios sistemas de «screening» entre las poblaciones, acelerando la tendencia hacia la medicina preventiva que puede llegar a adquirir una gran importancia social.

La producción de proteínas, al margen de drogas y agentes de diagnóstico, puede adquirir una gran importancia ya que actualmente los sistemas de producción son caros y se necesitan medios complejos para el crecimiento de los tejidos animales. La clonación genética podría facilitar la síntesis de determinadas proteínas de forma económica, lo que puede producir su impacto tanto en investigación como en producción. Y lo mismo se podría decir de otras sustancias como los factores de coagulación que, al ser extraídos con otros componentes de la sangre, pueden plantear problemas de utilización. El mero hecho de poder obtener por técnicas de ingeniería genética, algunos de los catorce productos autorizados procedentes del plasma sanguíneo puede tener una gran incidencia en la reducción de los casos de hepatitis actualmente ocasionados por contaminación de la sangre.

La obtención de productos de interés farmacéutico en escala industrial, utilizando técnicas como las descritas de ingeniería genética, puede producir un extraordinario impacto y no pocas consecuencias en las industrias de producción de medicamentos y sustancias útiles para multitud de fines prácticos, económicos y sociales. Ante la revolución biotecnológica muchas y variadas industrias, para sobrevivir, tendrán necesariamente que reconvertirse, reorganizarse y adaptarse a las circunstancias. Sin exagerar, en las próximas décadas puede producirse de hecho una verdadera revolución como consecuencia del impacto de la biotecnología. No existen fórmulas para identificar todas las consecuencias del impacto de la genética aplicada a la industria farmacéutica e incluso algunas de las perspectivas efectuadas pueden quedar en simples estimaciones a lo más un poco aproximadas. Los versados en la materia predicen, sólo para las industrias farmacéuticas, operaciones económicas que se estiman en miles de millones de dólares y puede que se queden cortos. De momento ya es evidente el auge de esta clase de industrias.

### **Las nuevas industrias biotecnológicas.**

A lo largo de este discurso hemos tratado de dejar bien claro que estamos viviendo momentos de progreso especialmente rápido en la biología aplicada. En países como los Estados Unidos, al igual que en siglos pasados se vivía la fiebre del oro, en la última década los inversores y grandes compañías han dedicado miles de millones de dólares a una gran variedad de empresas con la vista puesta en obtener beneficios en corto plazo de tiempo, sobre todo en el campo de aplicación de los nuevos descubrimientos científicos en biología. Se cree que estos

avances pueden conducir a una mayor producción agrícola, a nuevas formas de fabricación de una amplia variedad de productos químico-farmacéuticos, así como al desarrollo de recursos renovables de energía. Se piensa que la revolución comercial en biología, denominada biotecnología, puede llegar a tener un impacto económico y social tan señalado como el producido con la introducción de las computadoras y la electrónica.

Aún aceptando que no pocos de los proyectos de la biotecnología todavía no se han transformado en una realidad, lo cierto es que este campo está atrayendo cuantiosas inversiones de orígenes muy diversos.

Algunas de las empresas más grandes del mundo están invirtiendo fuertemente en esta especialidad y están proliferando numerosas pequeñas compañías de biotecnología en torno a muchas universidades de los Estados Unidos, aunque no faltan tampoco en Europa y el Japón. Iniciando la actividad con capital de las empresas, estas pequeñas compañías generalmente se asocian con científicos o departamentos universitarios que intentan transformar los descubrimientos de su investigación en productos comerciales y con frecuencia con éxito.

En numerosas ocasiones se ha insistido en que vivimos en un período de avances científicos espectaculares y precisamente en el campo de la biología no podía ser menos. Las consecuencias de descubrimientos tan sobresalientes como el DNA recombinante y los hibridomas no se han hecho esperar y así la insulina sintética humana se está vendiendo ya comercialmente y otros productos farmacéuticos de enorme importancia están siendo objeto de experimentación con animales, antes de introducirlos en la práctica médica. Anticuerpos producidos por hibridomas han sido ya aprobados por las autoridades correspondientes para uso de diagnóstico. Son alentadoras las perspectivas de que una serie de enfermedades víricas puedan ser conquistadas sin tardar mucho, mediante el uso del interferón o de vacunas, algunas tan importantes como la de la hepatitis y la glosopeda, o afecciones producidas por un virus herpes. No olvidemos tampoco, al hablar de vacunas, los grandes logros en relación a la malaria.

El factor clave del dinamismo de la biología aplicada lo constituyen más de 150 pequeñas empresas, la mayoría nuevas. Muchas de ellas se formaron hace algunos años con ocasión de la gran excitación producida por los descubrimientos sobre el DNA o los anticuerpos monoclonales. Lo cierto es que algunas de estas compañías ya han ido a la bancarrota y otras desaparecerán sin tardar mucho aunque en estos momentos las perspectivas han mejorado, sobre todo cuando se las compara con la situación de hace meses.

Es fácil hacer una larga lista de firmas comerciales con nombres tan conocidos como Cetus Corporation, Genentech, Genex, Biogen, Bethesda Research Laboratories, Molecular Genetics, Monoclonal antibodies, New England Biolabs,

etc. Una relación completa de bioindustrias americanas con sus fechas de constitución aparece en el cuadro adjunto.

### *Principales compañías americanas de biotecnología y de ingeniería genética*

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| Agrigenetics (1976)                   | DNAX Ltd (1981)                          |
| Amgene (1981)                         | Enzo Biochem (1976)                      |
| Bethesda Research Laboratories (1975) | Genentech (1976)                         |
| Biogen (1978)                         | Genetics Institute (1981)                |
| Biologicals (1980)                    | Genetics Replication Technologies (1981) |
| Bio-response (1980)                   | Genex (1979)                             |
| Bio-tech General (1980)               | Hybritech (1978)                         |
| Calgene Inc. (1981)                   | Kappa Scientific Co. (1979)              |
| Centocor (1979)                       | Monoclonal Antibodies Inc. (1979)        |
| Centaur Genetics Corp (1981)          | Molecular Genetics (1979)                |
| Cetus (1971)                          | Neo Bionics (1980)                       |
| Cetus Immune Corporation (1981)       | New England Bio Labs (1980)              |
| Clonal Research (1979)                | Phytogen (1981)                          |
| Collaborative Genetics (1979)         | Transgene (1980)                         |
| Cytogen (1980)                        | Unigene (1981)                           |
| Damon Biotech (1981)                  | University Genetics (1981)               |
| DNA Science Inc (1981)                |  |

La ingeniería genética es por si misma, una operación de relativamente pequeña escala. En consecuencia, estas industrias están basadas en una alta tecnología y con frecuencia ofrecen servicios determinados a otras firmas comerciales que los puedan necesitar, sobre todo al poner a punto métodos biológicos delicados, de análisis y diagnóstico. Además de ser firmas productoras, por ejemplo, de endonucleasas o de productos utilizados por laboratorios bioquímicos, algunas se interesan ahora también por el campo de los «byproducts», productos secundarios o de desecho, ante la posibilidad de convertir algunas de estas sustancias en productos útiles y valiosos. Este campo, que cada día está tomando más auge en Europa, asume que, con la tecnología apropiada, los productos de desecho podrían transformarse en interesantes recursos. No faltan por último industrias fabricantes de equipos de alta tecnología, por ejemplo electrónicos, que se han beneficiado extraordinariamente de la biotecnología, sobre todo en el campo de la industria de fermentaciones.

Es un hecho que el diálogo y la colaboración entre equipos de universitarios y de la propia industria ha estimulado en gran medida la innovación y, aunque el número de patentes propuestas no puede suponer una medida del nivel de inno-

vación, sí es cierto que el número de patentes presentadas, sobre todo en el área de microorganismos transformados por manipulación genética, sus productos y sus procesos, ha supuesto muchos cientos o miles en los registros correspondientes.

La investigación universitaria ha afectado claramente al desarrollo industrial y ha sido, a su vez, afectada por la industria. Aunque los beneficios son fácilmente identificables, han sido detectados algunos perjuicios, siendo los más serios los que se refieren al comportamiento de los científicos, antes comunicativos y abiertos, y ahora cerrados y más bien silenciosos, sin el menor deseo de comentar con sus colegas o amigos los resultados que van obteniendo. Es algo que supone un enorme perjuicio, al faltar el intercambio espontáneo de información y del uso del material científico, sobre todo de reactivos y microorganismos manipulados genéticamente.

Hemos mencionado a los laboratorios Cetus Corporation fundada en 1972 y que, según cifras publicadas en 1979, cuenta con más de 250 empleados y alrededor de 50 doctores. Esta firma trabaja tanto en el área del DNA recombinante como en el de los hibridomas. Una de nuestras principales firmas de biotecnología, concretamente Antibióticos S.A., ha adquirido precisamente de Cetus, cepas de *E. coli* productoras de insulina humana y pronto va a comenzar a producirla en España, ya que cuenta con buenos equipos de especialistas en el área de la ingeniería genética y en el de fermentaciones, por lo que les auguramos un próximo éxito en este nuevo campo de la biotecnología.

Pero posiblemente la firma más importante a nivel mundial, considerada como auténtico líder, es Genentech con sede en San Francisco; ha sido pionera en la producción de más de una docena de proteínas, utilizando DNA recombinante. El número de empleados supera los 350, de los cuales unos 70 son doctores y cuenta con un presupuesto para investigación de unos 21 millones de dólares, unos 3.200 millones de pesetas, superior al de muchas universidades. Aunque este presupuesto es inferior al de otras grandes compañías, Genentech ostenta un record que ninguna otra firma farmacéutica ha alcanzado desde el punto de vista comercial, en los últimos años. Sus buenos resultados cree han dependido del elevado nivel técnico de sus especialistas y de la forma en que han seleccionado y atacado los problemas de investigación, pero posiblemente el mayor éxito reside en la política de trato con el personal científico y técnico, que les permite atraer y retener personas de tanto valor y prestigio. Esta característica está siendo precisamente estudiada y perseguida por otras compañías sabedoras del éxito de Genentech.

La realidad es que firmas farmacéuticas, químicas, del petróleo y de otras industriales están intrigadas por el potencial de la biotecnología. Consideran que

su fuerza económica, la destreza en la producción, capacidades legales y ventas del «know how» son esenciales en su éxito. Algunas de ellas están desarrollando intensamente su propia competencia en investigación, pero entre tanto las pequeñas compañías progresan explotando sus potencialidades basadas en sus conocimientos y en la forma de extenderlos. No cabe duda, decía en un formidable editorial en «Science» Philip H. Abelson, que estas firmas comerciales, con sus excelentes equipos científicos, se están constituyendo en importantes máquinas de progreso, cruciales para el establecimiento y el mantenimiento de un período rápido para la auténtica revolución biológica, a la que se refería Bernard Davis, y a sus aplicaciones.

Antes de concluir este apartado, justo será reconocer con Philip H. Abelson que el abundante y rico potencial de resultados obtenidos en estos años es, en gran parte, la consecuencia de una política científica sabiamente desarrollada por los responsables de los National Institutes of Health, Bethesda, en los Estados Unidos. Los fondos de los NIH, combinados con las oportunidades de investigación en biomedicina, han servido para atraer al campo de la biología fundamental a muchos de los más inteligentes y creativos científicos y ello ha proporcionado sus frutos. Muchos de estos científicos son actualmente miembros clave de las nuevas y dinámicas compañías de bioingeniería. Además, los fondos del NIH también han servido para crear un mercado excepcional para la instrumentación y productos químicos y biológicos especiales, lo que ha dado lugar a un auténtico «boom» comercial y científico en Norteamérica con proyección en otros países, sobre todo europeos occidentales.

### **Situación actual de la biotecnología en Europa**

Las modernas industrias biotecnológicas, basadas sobre todo en la manipulación genética de microorganismos utilizando diferentes vectores, se caracterizan por su origen y empuje típicamente americanos y tienen sus raíces en los brillantes grupos de investigación de las Universidades o de los centros de los NIH. Pero se puede apreciar como, a finales de la década de los setenta, comienzan a crearse y a despegar algunas industrias típicamente europeas, situadas fundamentalmente en Europa Occidental, aunque también algunos institutos de investigación de los países socialistas europeos comienzan a dar algunos pasos, si bien no demasiado significativos. Tampoco se pueden olvidar los esfuerzos realizados en el Japón, nación que se caracteriza por su potente desarrollo de la industria de fermentaciones y que ahora orienta con fuerza sus pasos hacia la investigación biotecnológica con enfoque agrícola, y en Canadá y Australia, ambas naciones

en la esfera de la Commonwealth y por tanto estrechamente ligadas al Reino Unido en sus decisiones.

Los dos problemas más importantes que afectan económicamente a los países que desean llevar al máximo el impacto industrial de las altas tecnologías son la fuga de tecnologías hacia los competidores y la necesidad de acelerar la tasa de innovación industrial. Aunque siempre queda una parte como secreto nacional o corporativo convendría establecer los controles necesarios que permitiesen un mayor intercambio de tecnologías. En el mundo occidental preocupa especialmente la defensa nacional y la pérdida de la tecnología como recurso.

Comencemos diciendo que las Comunidades Europeas han lanzado en 1980 un programa de cuatro años (1982-1986) de investigación y desarrollo en ingeniería genética, siendo la contribución financiera del orden de los 32.600.000 dólares por año y por país miembro. Las firmas industriales europeas han recomendado vivamente la realización rápida de este programa común, con el sincero deseo de contribuir con sus proyectos a resolver los principales problemas del área de la biotecnología existentes en Europa. Aspectos como la tecnología enzimática, métodos de desintoxicación en medicina humana y en la industria, la transferencia y recombinación de genes en bacterias y levaduras, la selección de cultivos microbianos de interés industrial, etc., figuran entre los seis proyectos aprobados, que deberán ser desarrollados por un máximo de doce grupos de investigación de diferentes países del área. El Consejo de Ministros de la Comunidad ha aprobado también un programa de formación de personal cualificado en biotecnología.

En la Unión Soviética, la investigación en las diferentes áreas de la biología ha sido intensificada a partir de los años sesenta y bajo la dirección de la Academia de Ciencias de la URSS. Sobre el plan institucional se han desarrollado institutos de biología molecular y de bio-orgánica, en el área de Moscú, así como otros centros extendidos por varias de las repúblicas y la producción de sustancias de interés en biotecnología ha alcanzado una cierta profusión, sobre todo en el caso de proteínas y vitaminas de origen microbiano. El desarrollo de la biología y de la genética molecular así como el de sus aplicaciones en agricultura, en medicina y en la industria ha contado con ayudas prioritarias importantes, después de las medidas tomadas en mayo de 1974. Así mismo el XXVI Congreso del Partido aprobó, en 1982, un programa de biotecnología dentro del campo de «Principales Tendencias de Desarrollo Económico y Social de la URSS para los años 1981-1985 y hasta el 1990». Por último, en Julio de 1981, el Comité Central del Consejo de Ministros de la URSS, a petición de la Academia de Ciencias, el Comité del Estado para la Ciencia y la Tecnología, el Gosplan y los Gobiernos de las Repúblicas de la Unión adoptaron el acuerdo de apoyar las aplicaciones de la

biotecnología en el campo agrícola, industrial y médico. En especial se apoyan proyectos relacionados con la fijación biológica de nitrógeno atmosférico por microorganismos, así como los que tratan de cultivos celulares de plantas de interés agronómico o medicinal.

En los países de Europa occidental, ya en 1981, estaban en marcha más de mil proyectos de investigación muy variados e interesantes en el campo de las recombinaciones genéticas y fueron más de 170 compañías interesadas por temas de biotecnología. De estas, alrededor de 20 trabajan en temas de vanguardia tales como las recombinaciones genéticas, el empleo de enzimas inmovilizados y los cultivos celulares.

Posiblemente el Reino Unido se encuentra a la cabeza de las investigaciones biotecnológicas, sobre todo si se tiene en cuenta el alto nivel de las investigaciones desarrolladas en numerosos laboratorios universitarios y de los centros de investigación subvencionados por el Medical Research Council y el Agriculture Research Council. La utilización de enzimas y células inmovilizadas es casi una rutina en Inglaterra, desde hace años. En especial el University College, dependiente de la Universidad de Londres, considera que la bioindustria debiera orientarse hacia la fabricación de productos de alto valor añadido y altamente rentables. Los programas en marcha están ya siendo sumamente beneficiosos y producen abundantes regalías a la Universidad. El National Institute of Medical Research, en Mill Hill, Londres, y los Laboratorios de Biología Molecular de Hills Road, en Cambridge, dependientes del Medical Research Council, llevan a cabo investigaciones de vanguardia en temas de ingeniería genética de tanto interés como son los antígenos de incompatibilidad y los genes de la globina, utilizando para ello técnicas desarrolladas en sus propios laboratorios con gran éxito; basta recordar los cultivos de hibridomas y los anticuerpos monoclonales. El Advisory Council for Applied Research and Development, del Advisory Board de los Research Councils y de la Royal Society, recomendó a los consejos de investigación del Reino Unido que facilitasen los créditos necesarios para apoyar a la biotecnología con cantidades que se aproximan a los seis millones de dólares por año. La decisión de crear una nueva sociedad para promover la biotecnología, denominada Celltech Ltd, situada en Slough, al oeste de Londres, y apoyada por el National Enterprise Board, que aporta un 44% del capital fundacional de 12 millones de libras, constituye una buena muestra del interés inglés por este campo. Esta empresa ha firmado acuerdos con una serie de laboratorios oficiales interesados en la producción de anticuerpos monoclonales y en temas de inmunidad celular. Así mismo el British Technology Group y el Agriculture Research Council, a finales del pasado año, han acordado la creación de la empresa Agritech, con vistas a la aplicación de la ingeniería genética a la agricultura y que cuenta, de partida, con 10 millones de dólares.

Un aspecto interesante en relación con la biotecnología ha sido el acuerdo de constituir la Federación de Colecciones de Cultivos Microbianos del Reino Unido, que reúne a las colecciones de microorganismos existentes en las islas, algunas tan conocidas como la NCTC, la ICTC, la CMI, y otras que deben superar serias dificultades económicas para sobrevivir.

Digamos por último que el gobierno británico ha acordado, en abril de 1982, la creación de un comité interministerial encargado de la biotecnología y que agrupa a representantes de los organismos relacionados con la especialidad y en particular los del Medical Science and Agriculture Research Councils, el British Technology Group, el Public Health Laboratory Service y el Centre for Applied Microbiology and Research, de Porton. En definitiva, de lo que se trata es de coordinar las actividades de los diferentes centros que cuentan con subvenciones estatales. El comité tiene el encargo de promover la cooperación internacional en biotecnología e investigar los medios de mantener las colecciones de microorganismos.

Por lo que se refiere a la República Federal Alemana, se puede decir que este país cuenta con amplia experiencia en el campo de las fermentaciones y que en la década pasada se ha dado un considerable impulso a varios sectores relacionados con la biotecnología. El Programa de Biotecnología, elaborado en 1974, tenía el propósito de cubrir aspectos relacionados con la alimentación, mejorar los diagnósticos y la terapia en medicina, hacer frente a la polución, desarrollar las técnicas y hacer avanzar la biotecnología, así como asegurar el aprovisionamiento de materias primas.

Por otro lado, en la década de los años sesenta funcionaba en Braunschweig, cerca de Hanover, el Gesellschaft für biotechnologische Forschung mbH, el GBH, creado por la Fundación Volkswagen con la finalidad de asegurar la colaboración entre la investigación y la industria, y en él se trabaja ahora en biotécnicas de vanguardia de ingeniería genética y sobre biorreactores, contando con la contribución de un elevado número de científicos, muchos con el doctorado. En la RFA, desde 1974 a 1981, se han invertido más de 267 millones de marcos para financiar el programa de biotecnología, alrededor de diez veces más que en el Reino Unido y que en Francia. Las subvenciones gubernamentales, que han alcanzado casi 70 millones de marcos en 1982, deberán incrementarse considerablemente en los próximos años, estando orientadas principalmente a estudios bioquímicos y fisiológicos de los microorganismos, colecciones microbianas y cultivos celulares, así como a la manipulación genética.

Los estudios de investigación en ingeniería genética y biología molecular también se han desarrollado bastante en Francia, tanto en las Universidades como en los centros del CNRS y del INSERM. En especial las Universidades de Toulouse y de

Champigne, junto con el Instituto Pasteur, han asumido la responsabilidad de encuentros entre investigadores, ingenieros e industriales relacionados con los temas de la biotecnología. El interés puesto en este campo se ha visto últimamente potenciado al crear el Ministro de Investigación e Industria, en Julio de 1982, un programa especial consagrado a «l'essor des biotechnologies», previsto para tres años y con un presupuesto de 1,1 millón de francos en 1982 y alrededor de 1,4 millón en 1983. La gestión, del programa ha sido confiada a una comisión nacional constituida por representantes de diferentes sectores interesados y que ha de reunirse dos veces al año para definir y orientar las actividades del programa. También se preve una atención especial a la formación de especialistas, con el fin de asegurar la transferencia de los resultados hacia la industria y centros de la Administración. La constitución de Grupos de Interés Científico, GIS, es uno de los pasos previstos, con la finalidad de asegurar las acciones necesarias para desarrollar la biotecnología con la máxima eficacia y en busca de los mejores resultados. Algunos de estos GIS están formados por científicos pertenecientes a diferentes laboratorios y pueden albergar a cien científicos y técnicos. Los departamentos universitarios, del CNRS, del INRA (agronómico) y del INSA (ciencias aplicadas) pueden colaborar activamente en estos programas. Al lado de los laboratorios que constituyen los GIS, está previsto, que en este mismo año, funcione el centro encargado de facilitar la transferencia hacia las aplicaciones industriales de los resultados de sus investigaciones, tanto básicas como aplicadas.

De mayor interés puede ser la organización de la sociedad francesa Transgene, en la que colaboran cinco grupos financieros con base científica en el Instituto Pasteur de París y la Universidad Luis Pasteur de Estrasburgo y que contará con unos 81 millones de francos para los primeros cinco años. De esta forma se crean también en Francia centros al estilo americano, con la colaboración de universidades e intereses privados, que tienen entre sus fines los económicos y los altruistas. Los pasos dados ya por los científicos de esta empresa para la obtención, por ingeniería genética, del interferón y de una proteína del virus de la rabia, han despertado grandes esperanzas y no pocos intereses.

Pero además de Transgene otras varias grandes empresas se han interesado igualmente por la biotecnología y así se ha constituido la denominada Genética, con capital fundacional del gran grupo farmacéutico Rhone-Roulenc y que desea cubrir las necesidades del sector farmacéutico en el área de la tecnología genética. En los últimos meses se avanza en la formación en el país vecino de una empresa, Bio-France, de grandes dimensiones y equivalente a la Merck americana o a la Hoeschst alemana. Los Institutos Merieux y Pasteur Production constituirán la base de la empresa, a la que se asocian Rhone-Poulenc, la Sanofia, la Fundación Merieux y la Fundación Pasteur. Estas industrias extenderán su radio de acción a Estados Unidos, a varios países iberoamericanos, a algunos africanos y a España.

Por otro lado, los centros correspondientes al Instituto Pasteur y al Instituto Merieux han sido recientemente potenciados y actualizados para cubrir varios sectores relacionados con los centros de transfusiones sanguíneas y diversos derivados de la sangre, así como vacunas contra la hepatitis-B y otras.

Holanda es otro de los países punteros en biotecnología, tanto en sus excelentes centros de Microbiología de Delft, como en la Universidad agrícola de Wageningen, en donde se realizan investigaciones fundamentales sobre la transferencia del denominado «gen nif», de posible gran transcendencia para la agricultura. En los Países Bajos se ha creado, en mayo de 1981, un Comité gubernamental para coordinar las investigaciones en biotecnología y extender las aplicaciones, siendo sus miembros pertenecientes a las Universidades, a la TNO (Organización Estatal sobre Investigación Aplicada) y a la industria. Este comité ha aconsejado al gobierno incrementar los presupuestos de los proyectos de biotecnología, al menos en un total de 75 millones de florines en el periodo comprendido entre 1982-1986. La creación en 1970 de la firma Gist-Brocades, sobre la base de las Royal Netherlands Fermentation Industries, dedicadas a la producción industrial de levadura, antibióticos y enzimas, es otra muestra del potencial biotecnológico de Holanda; esta firma se ha visto últimamente potenciada al asociarse a la Biological Engineering de la Shell International Research. El TNO ha creado además un comité responsable de los aspectos éticos de la bioingeniería.

Las actividades de investigación y biotecnología en Suecia han estado concentradas en las dos antiguas Universidades de Upsala y Lund, aunque tengamos que reconocer que, en las últimas décadas, en este país las actividades del área genética y bioquímica, la biología molecular y celular, han estado siempre en vanguardia y grandemente potenciadas. Además, desde finales de la década de los setenta, ha funcionado en Estocolmo la empresa Kabigen AB, orientada fundamentalmente a las investigaciones genéticas con vistas a la agricultura y a la medicina. Otros países europeos tales como Bélgica, Austria y Suiza cuentan con centros de investigación de renombre en el área de la biotecnología; algunos de ellos como Biogen es una firma internacional con ramificaciones en los Estados Unidos e Inglaterra, que tiene sus laboratorios en Suiza. Pero el país que, por ser mediterráneo, puede interesarnos nombrar es Italia, nación que cuenta con un avanzado programa de biotecnología desde hace años. El grupo farmacéutico más importante es Farmitalia Carlo Erba, que ha producido importantes productos de origen microbiano y que posee un gran laboratorio de biotecnología cerca de Roma. La firma cuenta con una plantilla de personal que supera el millar y con elevados presupuestos, pero desde el pasado año invierte sumas importantes en investigaciones de ingeniería genética trabajando en colaboración el Instituto de Genética Bioquímica y Evolutiva del Consejo Nacional de Investigaciones de Pavia. Temas de tanta actualidad como los interferones humanos, anticuerpos mo-

noclonales y los cultivos celulares serán abordados próximamente en este centro y proyectados hacia el resto del país.

Se podría concluir esta sección subrayando la importancia que han adquirido en toda Europa las investigaciones del área de la biotecnología y por ello lo aconsejable que sería para España iniciar, cuanto antes, programas de investigación amplios y de largo alcance, subvencionados principalmente por la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica, por el CDTI, así como por el Fondo de Investigaciones Sanitarias, y en posible conexión con alguna de las grandes empresas farmacéuticas, que puedan representar la puesta en marcha de esta clase de investigaciones de tanto interés para nuestro país.

### **Interés por la biotecnología a nivel internacional**

Además del interés manifestado en diferentes países por la bio-industria a través de las industrias farmacéuticas y agroalimentarias clásicas, que han utilizado a lo largo de muchas décadas los más diversos microorganismos, los proyectos más recientes de transformar los cultivos microbianos y celulares en agentes contra la contaminación, en productores de energía, en recuperadores de minerales, en fabricantes de proteínas, de hormonas y de sustancias medicamentosas, ha suscitado en no pocas naciones un gran interés, dando lugar a la movilización de recursos importantes hacia la creación de una bio-industria, razón por la que se ha creado un elevado número de sociedades nacionales o multinacionales con vocación bio-industrial. Como ya hemos puesto de manifiesto en otro apartado, las investigaciones realizadas por parte de los grandes grupos internacionales químicos, mineros, petrolíferos o farmacéuticos, han sido enormes y prometen seguir siéndolo. Unas circunstancias posiblemente únicas han favorecido la colaboración y el interés común de empresarios, banqueros e investigadores pertenecientes a instituciones públicas o privadas, con los resultados que ya vamos viendo.

Pero la preocupación también ha alcanzado a los organismos públicos y a los internacionales. De esta forma hemos podido apreciar la aparición de una serie de informes, cuya relación reseñamos, por lo que creemos puede tener de alicionador para nosotros como españoles, ya que en nuestro país poco o casi nada se ha hecho para afrontar la situación.

#### *Principales informes sobre biotecnología.*

Inglaterra (1976). «Biochemical Engineering», Science Research Council.

Alemania, RFA (1976). «Biotechnologie, eine Studie über Forschung und Entwicklung».

- Japón (1976). «Present and future of enzyme technology».
- Comunidades Europeas (1977). «Possible actions of the E.C. for the optimal exploitation of the fundamentals of the new biology in applied research».
- Francia (1979). «Biotechnologie et bio-industrie». Anexo al informe «Science de la vie et société. Institut Pasteur, París.
- Inglaterra (1980). «Biotechnology: A report of a joint party». Advisory Council for Applied Research and Development, Royal Society.
- Alemania, RFA (1980). «Biotechnologie». BMFT Leistungsplan 04.
- Bélgica (1980). «Developpements en matière de biotechnologies».
- Canadá (1980). «Biotechnology in Canada; promises and concerns». Conseil des Sciences.
- Canadá (1981). «Biotechnologie; une phase de developpement pour le Candá». Informe del Ministro de Estado y Tecnología.
- Francia (1981). «La biotechnologie demain». La documentation française, París.
- Inglaterra (1981). «Biotechnology», Government White Paper.
- Estados Unidos (1981). «Biotechnology at the National Science Foundation».
- Estados Unidos (1981). «Impacts of applied genetics: Microorganisms, plants and animals». Informe del Office of Technology Assessment (OTA). V.S. Congress.
- Irlanda (1981). «Biotechnology Trends», NBST.
- Holanda (1981). «Biotechnology: A Dutch perspective». Informe del Netherlands Study Centre for Technology Trends.
- Australia (1981). «Biotechnology for Australia». CSIRO.
- Francia (1982). «Essor des biotechnologies». Ministerio de Investigación e Industria, París.
- Francia (1982). «Les bio-industries et les sociétés nationales, un atout pour la France». Ministerio de Investigación e Industria, París.
- OECD (1982). «Biotechnology. International Trends and perspectives», París.
- España (1982). «La ingeniería genética en la biotecnología». Cuaderno nº R. CDTI.

Igualmente se podría citar un elevado número de organismos de carácter internacional que han demostrado un decidido interés por proyectos de biotecnología. Así tenemos la UNESCO, UNEP, UNIDO, UNCSTD, UNITAR, UNERG, ICRO, Internacional Organization for Biotechnology and Bioengineering, World Federation for Culture Collections, Commonwealth Science Council, Internatio-

nal Development Research Centre, Inter-American Development Bank, European Federation of Biotechnology, IUPAC, IUB e IUM. Además se han interesado en varios proyectos, la United Nations University y la Internacional Federation of Institutes of Advanced Studies.

### **El Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial, CDTI**

El Centro para el Desarrollo Tecnológico, dependiente del Ministerio de Industria y Energía, dentro de la serie Cuadernos CDTI, ha elaborado un interesante documento, el que corresponde al Cuaderno n<sup>o</sup>4, titulado «La ingeniería genética en la biotecnología». Sus autores han sido los Dres. Carlos Alonso Bedate, Julio Coll y Eugenio Herranz, actuando como expertos los Dres. Francisco Ferrandiz, J.A. Cainzos y F. Durán. En este documento, y después de una amplia introducción y definición de objetivos, se estudian una serie de apartados que van desde los antecedentes históricos y la descripción de las técnicas de ingeniería genética hasta la explicación de los riesgos y precauciones experimentales y las posibles aplicaciones de la ingeniería genética, para terminar con una panorámica nacional e internacional sobre el tema.

La finalidad que persigue el CDTI con éste cuaderno, es poner de manifiesto la importancia de la nueva tecnología, consecuencia inmediata de desarrollos anteriores, tanto de la microbiología como de la biología molecular, al mismo tiempo que trata de llamar la atención sobre la necesidad de su potenciación, tanto a corto como a largo plazo, por su probada incidencia en el desarrollo socioeconómico de otros países, incidencia que lógicamente puede ser aplicada al nuestro. Son muchos los que piensan que si el siglo XX se ha caracterizado por un desarrollo industrial derivado principalmente de las industrias basadas en la Física o en la Química, pero son más los que reservan ese protagonismo en el siglo XXI para la Biología. Aunque ya lo hemos reseñado en otros apartados, actualmente no se duda que la base de ese desarrollo debe residir precisamente en la explotación, a escala industrial, de las potencialidades de ciertos microorganismos así como de las células vegetales y animales. Es bien sabido que la Microbiología había utilizado organismos de medios naturales u originados mediante modificaciones por agentes mutagénicos, con nuevas capacidades, en sistemas de transformación biológica. La ingeniería genética como una rama de la biotecnología, que tiene sus orígenes en la genética bacteriana y en la bioquímica, rompiendo los procesos de la evolución biológica, hace factible la creación de nuevos sistemas biológicos que apenas podían ser imaginados unos años antes, con diseños básicos genéticos y que pueden presentar toda su potencialidad en procesos concretos de transformación.

Posiblemente en ningún otro campo industrial, como este, puede producir tanto impacto la imaginación y la creatividad de los investigadores, siendo las aplicaciones industriales una consecuencia directa de estas potencialidades. La experiencia y la elevada competencia existente entre las firmas industriales de los Estados Unidos y de otros países europeos y miembros de la OCDE hacen que cada día estas industrias se basen más en la competencia, conocimientos, imaginación y calidad de sus científicos. Precisamente las más conocidas, como Genentech, Biogen, Cetus Corporation, Genex, etc., cuentan con unos equipos de científicos y técnicos verdaderamente sobresalientes e importantes, disputándose los investigadores más afamados en el área, tanto procedentes de las Universidades y Centros de investigación como de otras industrias. Estos científicos y técnicos, responsables del verdadero progreso de estas industrias que se caracterizan por su alto cientifismo y sofisticada tecnología, son conocidos por sus destacadas aportaciones científicas ampliamente reconocidas, y algunos incluso poseen galardones científicos del máximo renombre y prestigio.

Conviene mencionar que el mismo CDTI había encargado con anterioridad la confección de otro Cuaderno titulado «La Innovación Industrial y las Relaciones Industria-Universidad», que correspondía al nº1 de la serie. En él se hacían patentes una serie de puntos y acciones orientativas para tratar de paliar los problemas de carácter general que se planteaban. Dadas las especiales características de la investigación científica y técnica en España, así como de las relaciones existentes entre la Industria y la Universidad, se considera apropiada, para el mejor desarrollo de tecnologías específicas, la resolución de los problemas generales existentes, mediante la fijación de unos objetivos y acciones de carácter general. Y de entre todos los puntos estudiados, se seleccionan los cuatro siguientes:

A. Modificación del actual sistema de administración de la investigación en la Universidad. Es posible que, en parte, la resolución de este problema venga fundamentalmente facilitado por las nuevas ideas que se recogen en la Ley para la Reforma de la Universidad.

B. Creación y/o mejora de la infraestructura humana y material de investigación en la Universidad.

C. Intensificación de las relaciones Universidad-Industria. La experiencia existente en otros países y principalmente en los Estados Unidos no cabe duda que merece ser estudiada y posiblemente aplicada y adaptada a España.

D. Establecimiento de una Política Científica y Tecnológica que estudie las necesidades, capacidades y recursos futuros, defina objetivos y establezca prioridades tecnológicas sectoriales, financie y asigne medios a las entidades e instituciones responsables de esta clase de investigaciones científicas y tecnológicas y coordine los programas científicos y tecnológicos desarrollados en los departa-

mentos universitarios y del CSIC, la industria y demás centros oficiales y privados de investigación.

### **Objetivos y acciones a desarrollar por el CDTI**

Son numerosas las áreas de aplicación de la ingeniería genética, razón por la que el CDTI ha de establecer el cuadro de objetivos prioritarios así como las acciones a tomar para el feliz logro de los mismos.

La ingeniería genética puede desempeñar un importante papel sobre todo en el amplio sector de la medicina y la farmacología; los pasos ya dados anuncian para los próximos años casi una revolución en el desarrollo y mejora de procesos para la obtención de productos terapéuticos tales como las hormonas, antibióticos, aminoácidos, vitaminas, péptidos, antígenos víricos, enzimas, etc. sin olvidar el desarrollo de técnicas de diagnóstico clínico con la producción de anticuerpos utilizando hibridomas, así como los intentos de control de enfermedades hereditarias persiguiendo la síntesis de genes dentro de una terapéutica celular.

Otro sector que puede sufrir un considerable impacto es el relacionado con la agronomía y la alimentación. Se realizan ya notables esfuerzos para desarrollar nuevas variedades de plantas y microorganismos con el objetivo de mejorar los sistemas de fijación de nitrógeno y reducir el uso de fertilizantes, cada vez más caros y escasos en numerosas áreas geográficas, lo que limita el desarrollo de la agricultura y las producciones agrarias. El campo en sí, ofrece aún serias limitaciones científicas, pero no hay duda de que todos los esfuerzos pueden encontrar, sin tardar mucho, amplias compensaciones. Por el contrario, se dan ya pasos importantes aplicando la ingeniería genética como tecnología fundamental para el desarrollo y mejora de los procesos de obtención de proteínas, vitaminas y aminoácidos para la formulación de piensos compuestos, así como en la producción masiva de hormonas y antibióticos como reguladores del crecimiento y en la obtención de productos terapéuticos o aditivos alimenticios y conservantes. Y muy relacionado con este sector, el energético puede sufrir un gran impacto, constituyéndose la ingeniería genética en una alternativa importante para la producción de combustibles renovables tales como el etanol, por bioconversión de celulosa, el metanol, por digestión anaerobia de residuos orgánicos, o el hidrógeno, por procesos de biofotólisis.

Mencionaremos por último, algo sobre el papel que pueden desempeñar las manipulaciones genéticas, sobre todo de microorganismos, en el sector químico, para el desarrollo y mejora de los procesos de síntesis, para la eliminación de agentes contaminantes, estimulando ciertos procesos de biodegradación, e inclu-

so para favorecer la extracción de metales a partir de minas que no son rentables actualmente debido al uso de procesos de lixiviación.

Si importante, y posiblemente decisivo, es definir los objetivos, no lo es menos la puesta en marcha de las acciones a tomar, tratando de establecer las áreas y líneas de interés teniendo en cuenta los sectores y trabajos de investigación académica e industrial, las necesidades sociales y los condicionamientos económicos. Será por ello imprescindible la definición de prioridades, dentro de un Plan Nacional de Biotecnología, que conduzca a una evaluación general de las consecuencias económicas e industriales de las investigaciones en curso. La elaboración de este plan de actuación será, al igual que ha sucedido en otros países avanzados, la consecuencia del trabajo de una Comisión formada por expertos procedentes de diversas áreas tales como la Universidad, la Administración y las Empresas. Esta Comisión definiría las líneas de actuación y los porcentajes de recursos aplicables para las investigaciones de vanguardia, la explotación de los campos ya conocidos o para el establecimiento de nuevas líneas. Afortunadamente, contamos ya en España con un amplio espectro de especialistas, la mayoría jóvenes, procedentes de diferentes áreas de la biología molecular y de la microbiología, que han realizado aportaciones muy importantes y que cuentan con la experiencia suficiente para establecer las pautas a seguir y definir los nuevos derroteros.

Aún teniendo presente el buen desarrollo de la moderna biología en España, no hay que olvidar que la ingeniería genética no tendrá impacto comercial a menos que se desarrollen convenientemente reactores biológicos y complejos de fermentación apropiados y automatizados, razón que justifica ampliamente la mayor y mejor colaboración entre los sectores que desarrollen la ciencia fundamental y la aplicada. Es preciso reconocer que muchos de los problemas que puedan surgir al tratar de poner en marcha programas de biotecnología, que es multidisciplinar, sólo podrán ser superados si se produce una auténtica interacción y transferencia de conocimientos entre los diferentes sectores humanos: ingenieros, químicos, microbiólogos, bioquímicos, economistas y hasta sociólogos. Es por ello fundamental, según consta en el informe del CDTI, la elaboración de unas estrategias de transferencia Universidad-Centros de Investigación-Industria en el área de la biotecnología, estrategias que deberían ser definidas por la Comisión encargada de elaborar el Plan Nacional.

### **Programas de formación de técnicos en biotecnología**

Las demandas futuras de la biotecnología podrían recomendar en nuestro país el desarrollo de nuevas líneas de actuación universitaria, en las que se planteara una estrategia de formación de los cuadros de científicos y técnicos neces-

rios para la puesta en marcha de los programas que se puedan aprobar. Por eso habría que considerar si sería necesario desarrollar nuevos planes de estudios para la formación de bioingenieros con amplia visión y conocimientos de biología molecular e ingeniería genética, cultivos celulares, fermentaciones y procesos enzimáticos, así como de economistas para planificar, gestionar y evaluar los presupuestos en investigación y desarrollo de las áreas concretas de actuación.

Existe suficiente experiencia internacional sobre la formación que debe recibir el biotecnólogo en los sectores básicos o de ciencias fundamentales, prácticos o técnicos y por último económicos. La información sobre estos temas es abundante, como lo es también el número de publicaciones en forma de libros y revisiones. Después de consultar y estudiar muchos de ellos, para elaborar este discurso, nos atrevemos a plantear la creación, en la Universidad de Salamanca, de una nueva área de estudios en Biotecnología que pudiese contar con la colaboración de diferentes departamentos pertenecientes actualmente a las Facultades de Biología, Químicas, Ciencias, Farmacia, Medicina e incluso Derecho por su aspecto económico. Pensamos de forma específica en la contribución que en este sentido podrían realizar los Departamentos de Microbiología, Bioquímica y Genética, Fisiología y Citología, Química Orgánica, Química Técnica y Química Física, Química Inorgánica y Analítica, Física, Economía, etc., para el desarrollo de un plan de estudios de Biotecnología, de carácter interfacultativo e interdisciplinario, que es lo que realmente se viene haciendo desde hace algunos años en países punteros en este área tales como Estados Unidos, Japón, Inglaterra, etc. y que otros, como Francia y Alemania, tratan ahora de desarrollar a la vista de los resultados y las perspectivas de futuro.

Dentro de las modernas líneas que trata de poner en marcha la Ley de Reforma Universitaria, con enseñanzas basadas en los departamentos, creemos que sería altamente recomendable y oportuna, la maduración de un plan de estudios moderno y actualizado que sitúe a nuestra Universidad a la altura de los tiempos, sobre todo en base a los buenos departamentos docentes e investigadores existentes en las diferentes Facultades de Salamanca. Pocos campos como el que nos ocupa podrían justificar una acción académica vanguardista como la que proponemos y que podría significar un paso decisivo por el reconocimiento nacional e internacional de nuestra Universidad, con aplicaciones inmediatas al desarrollo regional, razón por la que podría recabar la atención y el apoyo especial de las Cortes de Castilla y León, contando incluso con la colaboración de algunos de sus departamentos, sobre todo del área de la biología animal y más concretamente de la Facultad de Veterinaria de León.

Con la excepción de Madrid y Barcelona, pensamos que pocas Universidades existen actualmente tan capacitadas y preparadas como la de Salamanca, si-

tuada por otro lado en una región en donde habrá que aplicar los conocimientos y la imaginación para dar unos pasos, quizás decisivos, que permitan transformar y mejorar la economía regional fundamentalmente agrícola. Por otro lado, la puesta en práctica del articulado de la LRU, permite una amplia libertad para el establecimiento de planes de estudio y programas de investigación, para otorgar títulos, para organizar su estructura general y para administrar sus recursos. La misma insiste en que ha de facilitarse la necesaria relación entre la Universidad y su entorno mediante el Consejo Social que debe contribuir a que la Universidad armonice su línea de actuación con las necesidades sociales. Precisamente entre las perspectivas más interesantes abiertas por la nueva ley universitaria están la capacidad futura de los centros de enseñanza superior para competir entre sí, mediante una mejor oferta de profesorado y planes de estudio y para establecer contratos de investigación con entidades públicas o privadas, a extramuros del sector académico.

Todos sabemos las grandes dificultades para colocarse que tienen muchos de nuestros licenciados del área de las ciencias experimentales y por ello creemos que el desarrollo en Salamanca de una carrera de Biotecnología con un enfoque eminentemente práctico y basada principalmente en las enseñanzas que puedan impartir los profesores actualmente pertenecientes a los departamentos antes mencionados, podría significar un paso importante, posiblemente decisivo y del todo justificado que, además de abrir nuevas perspectivas, significaría sin duda un avance hacia las líneas de vanguardia de mayor actualidad en todo el mundo.

### **Formación de especialistas en Biotecnología en España**

El desarrollo de la biología a lo largo de las últimas décadas y particularmente los avances recientes en la biología molecular y la genética hacen posible la alteración de los microorganismos con el fin de mejorar y extender su uso a una extraordinariamente amplia gama de actividades humanas del mayor interés. La contribución de los biólogos moleculares a la moderna biotecnología ha sido absolutamente definitiva y fundamental para el desarrollo del campo, tal como se encuentra actualmente. Si deseamos explotar al máximo los conocimientos y experiencia adquiridos en el área, se ha de hacer un deliberado esfuerzo, en ambos sectores de entrenamiento e investigación, para transformar la ciencia básica en aplicaciones y producciones industriales. La Universidad y los centros de investigación relacionados con el área pueden desempeñar un importante papel en este esfuerzo entrenando a un grupo de graduados o estudiantes de licenciatura de elevado nivel, pertenecientes a las ciencias físicas y biológicas, en los conceptos y técnicas relevantes para la biotecnología, tal como son aplicadas a la industria y

facilitando el adecuado ambiente en el que tal clase de entrenamiento puede ser llevado a cabo. No hay duda de que, para llevar adelante este proyecto, es necesario tratar de llenar la laguna existente entre la investigación fundamental que se hace en los departamentos universitarios e institutos de investigación y el pleno desarrollo de estas ideas a escala industrial. Se necesita cambiar, a veces, la mentalidad de los científicos con el fin de aplicar sus conocimientos, el «know how», al campo industrial, de forma parecida a como ha ocurrido en otros campos, por ejemplo el de las computadoras, por cierto con enorme éxito.

No hay duda de que la formación de especialistas en biotecnología en España podría intentarse a dos niveles diferentes, bien en la licenciatura o bien incorporando postgraduados. En el ámbito europeo y mundial existen ejemplos de ambas clases de intentos, con éxito en la mayoría de los casos. Aún reconociendo que con alumnos postgraduados, bien cualificados y seleccionados, procedentes de áreas científicas próximas, el adiestramiento sería más efectivo y fácil, nosotros nos inclinamos por la formación en biotecnología a nivel de licenciatura por ejemplo a lo largo del segundo ciclo, cuando los alumnos cuentan ya con una formación básica en disciplinas de las ciencias experimentales, que permite darles después la formación complementaria en áreas concretas y orientadas hacia la biotecnología. Lo ideal, por supuesto, sería poder desarrollar o contar con un Instituto o Centro de Biotecnología que sirviera de base al equipo directivo del área docente e investigador y que, poco a poco, fuese creando la atmósfera necesaria y conveniente para los mencionados estudios de biotecnología. Una vista reciente a la Universidad de Cambridge nos ha permitido recabar información detallada sobre la formación en biotecnología que se está comenzando a desarrollar en aquella universidad, basada principalmente en los medios humanos y materiales del Departamento de Bioquímica con la colaboración de los Laboratorios de Biología Molecular del Medical Research Council y los Departamentos de Genética, Fisiología Animal, Patología e Ingeniería Química. Disponemos de un interesante documento publicado por la Universidad y titulado: «Biotechnology in Cambridge» que recoge las principales líneas de desarrollo, cuya lectura sugiere amplias posibilidades.

Estimamos que los estudios correspondientes a una titulación en Biotecnología podrían constar de un ciclo básico de formación mixto y coordinado entre los actuales estudios de las Facultades del área de Ciencias, Farmacia y Medicina y en donde se podrían proporcionar los conocimientos básicos de Biología, Química, Física y Matemáticas. Este ciclo podría tener una duración de unos tres años. De hecho la estructuración de la carrera podría establecerse sobre la base de las enseñanzas que actualmente se desarrollan en las Facultades arriba mencionadas incluso dando la oportunidad de que algunas asignaturas tuvieran ya, por ejemplo desde el segundo curso, carácter optativo.

El segundo ciclo, de dos años de duración, podría contener materias más específicas de la ingeniería bioquímica y genética como las diferentes ramas de la Microbiología, Genética, Biología Molecular y además asignaturas de Economía que proporcionasen una amplia visión de los aspectos de planificación, presupuestación y gestión económica, incluyendo los derechos de patente tan importantes hoy en la buena marcha de las industrias relacionadas con la biotecnología. Disciplinas tales como la Biología Molecular y Celular, Genética Molecular, Microbiología Industrial y Fermentaciones, Virología, Inmunología, Enzimología, Técnicas Analíticas y Preparativas, Procesos Enzimáticos, Cultivos Celulares, Tecnología Química, etc. no deberían faltar en el segundo ciclo, dejando algunas materias con carácter optativo, pensando en una mayor especialización de los interesados, según las ramas de estudio.

En la amplia literatura consultada para la redacción de este documento, con frecuencia nos hemos encontrado con afirmaciones como las que se hacen en el Cuaderno nº4 del CDTI: «Faltan en nuestro país Instituciones especializadas para la formación de biotecnólogos. Tales instituciones existen en el Japón y en las grandes Universidades americanas. Las materias básicas que deberán componer el conocimiento de un biotecnólogo se hallan diseminadas en las diferentes Escuelas Técnicas y Facultades de Ciencias y Veterinaria y en las Escuelas Técnicas Superiores de Ingenieros Agrónomos y de Industriales».

A nadie tiene por tanto que sorprender la propuesta que hoy hacemos aprovechando la oportunidad que nos ofrece una nueva apertura de curso, ante una nueva ley universitaria que nos proporciona amplias posibilidades en el sector indicado y, por último, la experiencia docente e investigadora que nos dan dieciséis años de total entrega a la Universidad de Salamanca en sus diferentes facetas académicas, de gobierno, docentes e investigadoras. La propuesta concreta y en forma bastante elaborada se ofrece como idea preliminar que fué fraguando este verano a medida que profundizábamos en el área de la Biotecnología, leyendo multitud de trabajos y libros sobre la materia y reflexionando sobre la posible utilidad de este discurso. El aprovechamiento o no de estas ideas, y su posible maduración y aplicación a los estudios concretos de la nueva carrera de Biotecnología dependerá, en último extremo, de la acogida que los órganos rectores puedan dispensarles y de la mentalidad que puedan tener los responsables de las decisiones. Por ello nos atrevemos a sugerir la formación de una comisión que, en breve, desarrolle la idea y la estudie. De lo que nosotros estamos seguros es de que el no dar los pasos necesarios en este sentido supondría desaprovechar una ocasión única de conseguir algo importante y definitivo para la Universidad de Salamanca, dejando además el campo expedito para que la carrera sea desarrollada en otra Universidad española y sin tardar mucho.

## *Estudios de biotecnología.*

### **1º Ciclo.**

Biología, Química, Física, Matemáticas.

Química Orgánica, Inorgánica y Analítica.

Biología Celular, Fisiología General, Bioquímica, Genética, Microbiología, Zoología y Botánica.

Curso intensivo sobre informática.

### **2º Ciclo.**

Biología Molecular, Genética Molecular, Microbiología industrial, Ingeniería de procesos industriales, Fermentaciones industriales, Nutrición y Alimentación Animal, Zootecnia.

Cultivos celulares, Virología, Inmunología.

Formación en Planificación y Gestión, Economía y Derecho de Patentes.

Además de la formación teórica en cada una de las disciplinas sería aconsejable la adquisición de experiencia práctica mediante cursos monográficos intensivos y programas coordinados con las industrias de biotecnología existentes en España.

## **Financiación de las investigaciones tecnológicas**

La promoción de un sector de tanto interés como el de la Biotecnología lleva implícita la adecuada financiación de los programas que se vayan a poner en curso. Por todo ello, es necesario convencer a los sectores públicos y privados de la necesidad de financiar programas de investigación y desarrollo para actividades de alto riesgo, pero que puedan incidir en aplicaciones industriales a corto o largo plazo. Resulta altamente aconsejable la adopción de una política financiera en las diferentes ramas de la biotecnología y en especial por parte de organismos como la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica. En España existen precedentes y experiencias suficientes en este campo, sobre todas las obtenidas mediante los denominados Planes Concertados de Investigación así como con los Programas Especiales de Investigación y Desarrollo, campos en los que

diferentes sectores de la Biotecnología han encontrado en los últimos años apoyo suficiente y la adecuada financiación.

Los Planes Concertados de Investigación constituyen una de las modalidades del fomento a la Investigación que la CAICYT implantó en 1968, a los pocos años de iniciar sus actividades, y como una necesidad de promover la investigación aplicada y desarrollo industrial permitiendo desde entonces a la Administración potenciar eficazmente la investigación aplicada en el propio ámbito de las empresas. Fueron complementados en 1974 con la creación del Centro de Desarrollo Técnico Industrial, CDTI, dependiente del Ministerio de Industria y Energía, dedicado fundamentalmente a la innovación y desarrollo tecnológico. Los Planes Concertados Coordinados se crean en 1981 para posibilitar la cooperación entre las empresas y los organismos públicos de investigación, OPI, como las Universidades, CSIC, etc. Por otra parte, el Gobierno ha aprobado diversos programas especiales de I + D, lo que equivale a definir prioridades en investigación científica y técnica e impulsar financieramente su realización práctica. Solamente aclarar que los Planes Concertados no sólo son propuestos por las mismas empresas sino que su desarrollo se realiza principalmente en los laboratorios de investigación de las mismas. A título solamente informativo diremos que, según se desprende de los informes hechos públicos por la Comisión Asesora, desde 1976 hasta la convocatoria de finales de 1981, se presentaron un total de 1.414 solicitudes, siendo aprobados y formalizados 416 Planes Concertados de Investigación, que han alcanzado una cifra de 14.000 millones de pesetas, habiendo aportado el Estado un 43% del total. Las aportaciones del Estado desde 1976 han supuesto unos 600 millones de pesetas con excepción del año 1981 en que aporta por encima de 1.000. Planes Concertados relacionados con el área de Biotecnología se encuentran repartidos entre diferentes sectores desde el de Química y sectores afines que supone el 24%, hasta Farmacia con el 13%, Agricultura y Alimentación con el 12% y otras Tecnologías con el 24%.

En mayo de 1981 se crea la figura del Programa Especial de Investigación-Desarrollo, que supone el inicio de un esfuerzo para situar el conjunto de la investigación al servicio de la nación y dirigirla hacia la resolución de problemas concretos de interés inmediato. Los Programas Especiales de I + D son fundamentalmente un marco dentro del cual se generan los resultados deseables, sencillo o complejo, que puede incluso requerir un gran esfuerzo de formación de investigadores, de creación de infraestructura, etc. previa la formulación de objetivos concretos. Al implicar cuantiosas financiaciones, estos Programas Especiales, necesariamente han de ser selectivos, dada la limitación de los fondos.

La Comisión Asesora ha considerado una serie de presupuestos de Programas Especiales de I + D y ha seleccionado ocho temas de diferentes áreas: De en-

tre ellos, por su relación con la Biotecnología, creemos que vale la pena mencionar en primer lugar el titulado «Biotecnología e ingeniería genética en el área de la química fina y productos farmacéuticos y sanitarios» y otro que se denomina «Aprovechamiento energético de la biomasa y de la agroenergética». Además se ha seleccionado otro titulado «Desarrollo de la acuicultura en España, en sus aspectos de crianza, nutrición y patología de especies marinas y continentales».

El objetivo global del primer programa sobre Biotecnología e Ingeniería Genética es la coordinación de los medios financieros y los esfuerzos de investigación y desarrollo del Estado y de las Empresas, dirigidos a la exploración, prospección y explotación de productos originados con estas tecnologías, lo que puede suponer para nuestro país un desafío que debe necesariamente aceptarse ya que se dan las condiciones adecuadas para ello, como son el disponer de equipos básicos de investigadores en número reducido pero suficiente para una tecnología de punta, a sabiendas de que, a partir de esta tecnología se podrán abordar numerosos proyectos para la consecución de productos del más elevado interés científico y estratégico.

Mediante este programa se pretende una serie de fines, entre los que se puede destacar la obtención de unos conocimientos científicos y técnicos que sitúen a nuestros equipos científicos a niveles internacionales, dedicando la necesaria atención a la formación de personal científico y técnico y a su reciclaje, a la creación de estructuras, etc., que permitan a la industria nacional operar en base a tales conocimientos, con el fin de alcanzar resultados comerciales. De igual modo, se aspira a desarrollar conocimientos y tecnologías en el área de la biología celular y molecular que faciliten, tanto a escala de laboratorio como en plan piloto e industrial, el poder disponer, en el mercado español, de sustancias de interés químico, farmacéutico y médico que podemos considerar como estrategias para nuestro país y de muchas de las cuales dependemos del exterior. No cabe duda que estos programas, sin tardar mucho, nos permitirían establecer las bases de una investigación científica y técnica para un decidido desarrollo en Biotecnología y hacer frente a nuevas investigaciones en el futuro. Nuestros conocimientos en este área de la biotecnología nos permiten abrigar serias esperanzas de que, en un próximo futuro, el creciente número de investigadores podrá acometer estas actividades con un cierto grado de confianza y a la espera de interesantes resultados.

Como actividad importante para nuestro país, dentro del área que nos ocupa, es necesario hacer una breve referencia a la acuicultura, actividad económica y productiva que se responsabiliza de la cría, cultivo y propagación de especies acuáticas en provecho del hombre. La acuicultura cuenta ya con una larga historia pero ha llegado a alcanzar mayor importancia en años recientes, debido a la necesidad de contar con mayores cantidades de alimentos para las crecientes po-

blaciones humanas. Si en 1957 se han obtenido a escala mundial del orden de 6 millones de toneladas de alimentos procedentes de la acuicultura, se calcula que a finales de siglo la cifra superará los 60 millones. Debido a que los productos derivados de la acuicultura proporcionan alimentos baratos y ricos en proteínas de alta calidad nutritiva, puede combinarse en muchos casos con la agricultura y la ganadería con beneficios mutuos para los tres sectores, contribuyendo así a la revitalización de la vida rural.

En este sector, España cuenta con una situación geográfica y un clima casi privilegiados. Según el Programa Especial desarrollado por la CAICYT, se podrían producir fácilmente más de 700.000 toneladas anuales, al disponer de 300.000 hectáreas aprovechable. En la actualidad se ha calculado que se producen unas 315.000 toneladas anuales de peces y moluscos, proporcionando empleo a numerosas familias del litoral.

Un estudio efectuado por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, por encargo del Gobierno, preveía potenciar la producción en aguas continentales, estimular la empresa privada para la creación de empresas dedicadas a esta actividad, y poner en práctica un plan piloto agropiscícola. Al mismo tiempo se manejaban argumentos tan importantes como que España cuenta con 5.800 Km de costa con condiciones inmejorables reconocidas por numerosos organismos internacionales, la existencia de 250.000 Ha. de terreno de agua embalsada, con posibilidades inmensas y aún intactas. Se ha de tener presente además la existencia de 72.000 Km. de ríos, algo que también permitiría un fácil desarrollo de la acuicultura.

Resulta sin embargo forzoso reconocer que el nivel tecnológico actual de la acuicultura española y desde un punto de vista global, acusa un retraso lamentable, del que sólo se salvan algunos tipos de cultivos. La existencia de un importante desarrollo tecnológico en este sector en algunos países podría favorecer una colonización tecnológica similar a la que, por desgracia, sufrimos en otras áreas. Por todo ello se hace necesario un decidido apoyo estatal que permita un rápido progreso. La estrategia más adecuada para el desarrollo de la acuicultura española debe basarse en el estímulo y el apoyo a las iniciativas nacionales, dentro de un plan de colaboración técnica entre la iniciativa privada y la Administración, permitiendo elevar el nivel de competitividad de la tecnología existente en la actualidad.

No nos extenderemos ya mucho, pero resulta obligado comentar el tercer Programa Especial relacionado con la Biomasa y la Agroenergética y que fundamentalmente esta orientado a apoyar la investigación y el desarrollo para conseguir en el país el óptimo aprovechamiento energético de la biomasa, así como a fomentar la Agroenergética y las tecnologías asociadas en ambos casos, contribu-

yendo en la medida de lo posible a la solución de la crisis energética. Resulta obvio que el programa se estructura con vistas al desarrollo de actividades de investigación aplicada, desarrollo tecnológico y transferencia de la tecnología para lograr, a corto plazo, una reducción considerable de la energía consumida por el sector agrario, algo que a medio plazo podría conducir a una independencia energética. Personalmente hemos podido apreciar los éxitos alcanzados en este sector en algunos países escandinavos y pensamos que España, dada su situación geográfica y sus grandes posibilidades para ciertos cultivos, podría superar ampliamente aquellas perspectivas.

### **El informe de la OECD sobre biotecnología**

La biotecnología ha estado doblemente en boga. Por un lado revolucionó la industria de la fabricación y creó una nueva era de prosperidad; por otro lado, era un genio que había que mantener bien guardado dentro de la lámpara por temor a que desatase monstruos capaces de destruir a la especie humana. Al ir pasando el tiempo, cuando el polvo se sedimentó y las implicaciones se vieron con mayor claridad, empezó a emerger una visión más equilibrada y hoy día ya es posible hacer un juicio razonado tanto de las promesas como de las limitaciones de la biotecnología. Una sucinta evaluación de lo hasta hoy logrado y una predicción de los futuros desarrollos han aparecido recientemente publicadas por el Comité de Política Científica y Tecnológica de la Cooperación Económica y el Desarrollo, OCDE. La OCDE es una institución sumamente adecuada para preparar una revisión de esta clase. Formalmente establecida en 1960, comprende varias docenas de países del mundo occidental incluidos Australia, Nueva Zelanda y Japón. Sus principales objetivos son promover el más elevado crecimiento económico sostenible y el empleo dentro de los países miembros, ayudar a este crecimiento económico en los países no-miembros y promover multilateralmente el comercio mundial. Acertadamente, se reconoce a la biotecnología como un importante factor para el logro de estos objetivos. Reconoce además que la biotecnología no es solamente interdisciplinaria sino que es además internacional y por ello, los estados miembros deben coordinar sus planes nacionales.

El Informe comenzó con una nota de aparente pedantería, con una definición de lo que comprende la biotecnología. Esto, de hecho, es sensible y de dudosa utilidad. En primer lugar es necesario tenerlo presente cuando se comparan presupuestos, estadísticas y resultados. En segundo lugar, tal como está formulado, pone énfasis en que la ingeniería genética, que con gran diferencia ha atraído la atención y el interés popular, es sólo una pequeña parte de la biotecnología. El

Informe define la biotecnología como «la aplicación de los principios científicos y de la ingeniería a la elaboración de materiales por agentes biológicos, para proporcionar bienes y servicios». Esta es una generosa definición pero excluye en gran parte las prácticas agrícolas tradicionales de producción de cosechas y cría de animales, excepto en lo relativo a que producen materias primas. Por otro lado, la biotecnología puede tener efectos de largo alcance sobre la agricultura, proporcionando variedades mejoradas de cosechas y animales mediante nuevas técnicas. Por ejemplo, existe actualmente un gran interés por el desarrollo de cereales que fijen el nitrógeno atmosférico, lo cual reduciría la creciente demanda de fertilizantes nitrogenados *sintéticos*, que son caros. Servicios son ciertamente una palabra de significado muy extenso, pero en el contexto presente significan principalmente la depuración del agua y la eliminación de los residuos.

La nota que subyace en el Informe es de precaución. Anima a esperar resultados a largo plazo, pero especifica firme y claramente nuestras limitaciones que necesariamente pueden frenar la velocidad y cuantía del progreso. Hace hincapié en que se trata de un mundo en el que hay diferencias entre la formulación de los proyectos y su traducción a la realidad. Entre las más importantes de estas limitaciones figura la posibilidad de disponer de personas con el necesario adiestramiento. Se calcula que, sólo en Gran Bretaña, se necesitarán unos 1.000 graduados más y unos 4.000 miembros auxiliares para cubrir las demandas en este campo durante los próximos diez años. Otra limitación es la disponibilidad geográfica de la necesaria biomasa como sustrato; la disponibilidad en Europa, por ejemplo, podría estar ahora llegando a cubrir las necesidades de materiales crudos para la industria química o proporcionando cantidades significativas de bio-combustible. La utilización de la lignocelulosa es un problema importante. Aún cuando hubiese biomasa disponible o se pudiese poner esta a disposición, podría tener repercusiones indeseables. Por ejemplo en Kenia, que ha tratado de desarrollar una política establecida en Brasil, el hecho de destinar 400.000 hectáreas de terreno para la producción de cosechas como fuente de combustibles, ha hecho aumentar la necesidad de importar más alimentos. La utilización de la biomasa puede conducir por sí misma a grandes problemas de eliminación de materiales de residuo ya que el producto final es normalmente una solución muy diluída y potencialmente putrefacta. Inversamente, en algunas partes del mundo el agua es tan escasa y tan cara que los procesos biológicos no son practicables.

Aunque el Informe es, en general, optimista, ve el campo más prometedor del futuro en el desarrollo de la producción de materiales de alto valor añadido, especialmente productos medicinales. Sin embargo, incluso aquí, los métodos convencionales pueden resultar en muchos casos tan satisfactorios como los basados en la biotecnología. Así la conversión química de la insulina porcina en in-

ulina humana, puede resultar tan efectiva como el nuevo proceso basado en los métodos del DNA recombinante.

Los intereses de la investigación académica y de la aplicación industrial pueden crear conflictos, aunque el Informe llama la atención sobre la creciente cooperación entre las universidades y la industria. Así pues, para los fines de la investigación básica, *E. coli* ha resultado ser excepcionalmente conveniente y probablemente se conoce más sobre su vida que sobre la de ningún otro microorganismo, del mismo modo que la investigación genética ha llevado a tener un enorme acúmulo de conocimientos sobre la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*.

Es preciso dedicar una atención mucho mayor a otros microorganismos tales como el fijador de nitrógeno *Rhizobium* y a su fisiología, tema al que se ha dedicado poca atención fuera del Japón.

En algunos procesos basados en enzimas, resulta económico utilizar el enzima una vez y luego desecharlo, pero en otros, el que se puedan practicar depende de la posibilidad de utilizar el mismo enzima una y otra vez. Por ello existe un enorme interés por los biocatalizadores inmovilizados, en los que el enzima está unido a un soporte sólido en forma de partículas, membranas, etc. La naturaleza de la base afecta grandemente a la vida del catalizador y es preciso, por ello, investigar mucho en este campo.

El Informe concluye con un breve comentario sobre el importante tema de las patentes en el campo de la biotecnología. Ciertamente es muy significativo que entre 1977 y 1982 se hayan depositado unas 2.400 patentes, de las cuales el 60% se habían originado en Japón. Aquí, claramente, al existir leyes sobre patentes, que han evolucionado mucho para proteger los inventos con una base física o química, será necesaria una revisión sustancial, si los fabricantes tienen que recibir la suficiente protección para justificar las masivas inversiones que hacen en investigación y desarrollo. El meollo de la patente puede ser una cepa única de un determinado microorganismo y para definirla será preciso depositar un cultivo en alguna colección de microorganismos de reconocimiento internacional. Deben introducirse estrictas precauciones y medidas de seguridad para evitar que un competidor pueda obtener un subcultivo antes de que se haya conseguido la patente. Esto introduce planteamientos legales acerca de la propiedad privada de organismos vivos, que tardarán mucho tiempo en resolverse. Tales problemas han sido identificados y revisados por autoridades competentes, en otra publicación. En el contexto de la relación académica-industrial existen problemas acerca de la propiedad de las patentes. En Estados Unidos, por ejemplo, ahora pueden las Universidades conservar derechos de patentes que son el resultado de investigaciones realizadas con fondos federales. Esto levanta la posibilidad de conflic-

tos entre los intereses comerciales y la tradicional libertad académica para publicar.

Este análisis crítico del estado actual del arte de la biotecnología y revisión de los muchos factores que determinarán el futuro progreso, merece ser leído con detenimiento. Es interesante no sólo para los directamente afectados, sino también para otros muchos que han de determinar las políticas de sus gobiernos. El informe, elaborado por el Profesor Alan T. Bull, G. Hott y M.D. Lilly, constituye el resumen más valioso del conocimiento en el nuevo campo de la biotecnología y su valor como informe de la OECD se incrementa al considerar el trabajo a escala industrial internacional, cubriendo totalmente el campo de la especialidad. El grupo de expertos que evaluó el trabajo consideró el informe, de forma unánime, como una contribución extraordinaria de cara a los gobiernos, a la comunidad científica y a la misma industria. Su valor es aún mayor si se intenta apreciar el valor de las conclusiones y recomendaciones orientadas principalmente hacia los gobiernos. Igualmente resulta muy acertada la definición de la Biotecnología como «el uso de las funciones biológicas como un instrumento tecnológico, junto con las actividades que derivan de su uso, tales como la purificación y recuperación de productos». La definición ha sido considerada como muy acertada por los expertos, razón por la que la reproducimos.

#### *Conclusiones y recomendaciones de los expertos de la OECD.*

A mediados de Marzo 1982 tenía lugar una reunión de expertos en el área de la biotecnología, convocada por el Comité de Política Científica y Tecnológica de la OECD y en nombre de los 24 países que componen este organismo internacional con sede en París. Se adoptaron las siguientes conclusiones:

A. Ante la confusión existente en relación con lo que se puede entender por Biotecnología la OECD adopta la siguiente definición: «The application of scientific and engineering principles to the processing of materials by biological agents to provide goods and services». Esta definición pretende terminar con la confusión existente sobre el tema, razón por la que se sugiere a los diferentes gobiernos de los países miembros de la OECD para que la tengan en cuenta y la adopten.

B. Existe una amplia gama de actividades que podrán ser organizadas prioritariamente por cada país, aceptando que según los países y los recursos con que se cuenta se puede establecer un orden de prioridades. En otro lugar, sin embargo, se sugiere que se deberá apoyar la *ciencia básica en el campo vegetal*, en especial lo referente a la fisiología vegetal y a la genética vegetal, si los gobiernos desean materializar impactos agrícolas de la biotecnología. De igual forma, se insta

a los gobiernos a apoyar en las universidades la *fisiología microbiana* cuyos resultados y entrenamiento de expertos se proyectará después sobre la industria. Las investigaciones en microbiología deberán extenderse a los nuevos microorganismos atípicos tales como a las bacterias anaerobias, fotosintéticas y termófilas, así como a los hongos filamentosos y las levaduras, que pueden ofrecer nuevas e importantes aportaciones a la biotecnología. Se insta al desarrollo e intensificación de programas en *ingeniería bioquímica*, recuperación y purificación de productos, campos que necesitan ser estimulados para el necesario progreso de la biología aplicada. La *fisiología y genética de las bacterias patógenas*, así como la búsqueda de sistemas huésped para la ingeniería genética con propiedades de universalidad, seguridad y procesos óptimos para ser explotados, han de ser objeto de intensificación de los estudios.

C. A niveles de educación superior, se precisa llamar la atención sobre la trascendencia de la biotecnología no sólo por la importancia de su desarrollo en el país, sino, sobre todo, por la contribución que *las universidades han de prestar a la preparación de científicos y técnicos adecuadamente entrenados* para desarrollar iniciativas y estimular la producción en este campo. Dada la importancia que esta cláusula de la OECD puede tener para España, en otro apartado de este trabajo nos atrevemos a sugerir una solicitud de apoyo desde la Universidad española. En cualquier caso, la experiencia de otros países nos habla de la necesidad urgente de contar con suficiente personal altamente entrenado en este campo, para obtener algunos frutos.

D. Existe el peligro de una excesiva orientación de los grupos de investigación de las Universidades hacia el campo comercial, en detrimento de la investigación básica, como ya está ocurriendo en algunos países occidentales. Aunque hoy por hoy no es ni mucho menos el caso de España, debemos de estar alerta en relación con la situación que en el próximo futuro se pueda plantear, teniendo sin embargo presente que una mayor conexión Universidad-Industria sería altamente recomendable en nuestro país.

E. Aunque nos referiremos al tema en otro apartado, la OECD mantiene una razonable preocupación por *la necesidad de desarrollar colecciones adecuadas de microorganismos*, de gran utilidad para los especialistas en el área de biotecnología, y a las que deben de darse las correspondientes facilidades. Se aconseja también *la puesta en marcha de bancos de datos* en el área de la biotecnología para facilitar el acceso a tan importante material de investigación.

F. El futuro de la biotecnología en cualquier país *va a depender mucho de la disponibilidad y del precio de las materias primas, incluida el agua*, necesarias para el desarrollo de ciertas áreas. En consecuencia, se sugiere a los gobiernos el estudio previo de las necesidades y disponibilidades, sobre todo antes de embar-

carse en un proyecto de producción de diferentes materiales en gran escala. No se debe olvidar tampoco *la capacidad de competitividad de determinados sectores* por lo que será preciso desarrollar los correspondientes estudios económicos antes de lanzarse a una empresa que podría ser ruinosa si faltaran los mercados. Esta llamada de atención se hace desde la OECD en particular al sector de la energía en donde claramente hay que competir para que los procesos sean rentables.

Existen otros sectores sobre los que la biotecnología puede producir algún impacto y deberían ser objeto de profundos y detenidos estudios antes de poner en marcha un determinado proyecto. Sin embargo, aspectos como los relacionados con *la conservación del medio ambiente (ecológicos)*, el desarrollo de la adecuada *legislación de patentes* y la necesidad *del establecimiento de normativas de seguridad* para los técnicos, trabajadores y poblaciones circundantes han de ser también objeto de atención de los gobiernos y tenerse presentes en las conclusiones de los expertos. Es preciso, sin embargo, no hacer excesivo hincapié en estos aspectos de seguridad y normativas legales pues, siendo imprescindible que los países cuenten con ellas, la experiencia reciente dice que no existen mayores riesgos en las industrias del área de la biotecnología que en otros sectores.

### **El Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología**

En diciembre de 1982 se presentó en la «Reunión de Alto Nivel» celebrada en Belgrado, el borrador de Memorando de Entendimiento y Principios Rectores del Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIIGB). La reunión fue patrocinada por UNIDO (United Nations Industrial Development Organization o ONUDI). El borrador fué ampliamente comentado y discutido y se tomó el acuerdo de presentar el nuevo proyecto en la Reunión Ministerial de Plenipotenciarios, a celebrar en Julio de 1983, una vez que se hubiesen tomado también en cuenta los resultados de las consultas informales hechas a representantes de las misiones permanentes ante la ONUDI.

De la lectura cuidadosa de los Estatutos del «International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology» se pueden sacar algunas conclusiones. Así se reconoce en primer lugar, la necesidad de aplicar la ingeniería genética y la biotecnología para el beneficio de la humanidad y se urge a que el potencial de estas técnicas pueda ser utilizado para resolver los problemas de los países en desarrollo en sectores industriales y en otras áreas. Siendo conscientes de la necesidad de la cooperación internacional en este campo, particularmente en investigación, desarrollo y entrenamiento de científicos y técnicos, se subraya la urgencia del fortalecimiento de las capacidades científicas y técnicas de los países en desarro-

llo, en este sector de características tan definidas. En base a esta situación se reconoce la importancia que puede tener este Centro Internacional en la aplicación de la ingeniería genética y la biotecnología al desarrollo, y se toma el acuerdo de su establecimiento como una institución internacional, postergándose para una reunión posterior la decisión de donde situar su sede, si bien se hacen una serie de propuestas entre las que se seleccionan las de Bélgica, Canadá, India, Italia, Pakistán, Tailandia y Cuba, a las que últimamente se ha añadido la de España. La Asamblea de la ONUDI tomó el acuerdo de nombrar una comisión de expertos para visitar los países y evaluar las facilidades propuestas, con objeto de seleccionar la sede.

Aunque la Asamblea no llegó a ningún acuerdo concreto con respecto a las cuotas de los países participantes, se propusieron las siguientes cantidades: Cuotas de participación para países desarrollados 400.000 dólares/año. Las cuotas para los países en desarrollo se reducían a una octava parte, es decir, eran del orden de los 50.000 dólares/año. Algunos países, entre ellos Canadá, ofrecieron un apoyo suplementario importante, tanto para el establecimiento del Centro Internacional como el de los Afiliados. Las propuestas de algunos países en desarrollo se orientaron más hacia la concentración de esfuerzos para conseguir facilidades y laboratorios nacionales que permitan asegurar el mecanismo de transferencia de la tecnología desarrollada en el Centro y luego, el país incrementaría su participación económica en el Centro Internacional.

De acuerdo con la información de que disponemos, aunque la reunión no llegó a decisiones específicas, los resultados fueron positivos para los países en desarrollo ya que el proyecto inicial de ONUDI, que para algunos contenía serias deficiencias en cuanto a los vínculos entre el futuro Centro Internacional y los programas de investigación y desarrollo de los países del Tercer Mundo, fue objeto de importantes modificaciones que hacen más realistas los objetivos del proyecto, superando muchas de las deficiencias previas.

Entre los objetivos del Centro Internacional se han fijado como más importantes, los que tratan de intensificar y promover la aplicación de la ingeniería genética y la biotecnología para resolver problemas en los países en desarrollo, ayudándolos a fortalecer sus capacidades científicas y tecnológicas en los campos propuestos. Así mismo se tratará de promover la cooperación internacional en la aplicación de la ingeniería genética y la biotecnología en beneficio de las poblaciones de todo el mundo, teniendo sobre todo en cuenta la promoción de intercambios y experiencias entre científicos y tecnólogos de todos los países participantes. El estímulo y la asistencia a las actividades propias del campo de acción, a niveles regionales y nacionales, constituirán uno de los objetivos más destacados.

Funciones específicas del Centro Internacional serán actividades de investigación y desarrollo incluida la experimentación en planta piloto en el campo de las manipulaciones genéticas y de la biotecnología. El entrenamiento y formación de científicos y técnicos para los países participantes interesados constituyen una meta fundamental así como el facilitar asesoramiento y ayudas a los países que lo soliciten con el fin de desarrollar su capacidad tecnológica. La promoción de interacciones entre científicos y tecnólogos de los diferentes países, a través de visitas, cursos y conferencias, deberá constituir una faceta importante del Centro. En este sentido se acordó el establecimiento de redes de comunicación entre las instituciones nacionales e internacionales con la finalidad de facilitar actividades tales como programas conjuntos de investigación, evaluación y participación de los resultados, actividades en planta piloto e intercambio de información. Resultaría aconsejable el establecimiento de Centros Afiliados de Investigación, especializados en áreas específicas, así como la recolección y difusión de información en campos de actividades relacionadas con el centro.

La posibilidad de afiliación como miembros del Centro está abierta a los Estados miembros de las Naciones Unidas o de una agencia especializada de la International Atomic Energy Agency (IAEA), la cual se ha asociado a los objetivos y principios del Centro.

Los órganos del Centro Internacional serán de tres niveles: El Comité de Gobernadores; el Consejo de Asesores Científicos y el Director y la plantilla. Se podrán establecer otros órganos subsidiarios, de acuerdo con las previsiones de los Estatutos. El Director ejecutivo de UNIDO o un representante suyo, será miembro del Comité de Gobernadores, órgano que tendrá que determinar la política general y los principios que han de gobernar las actividades del Centro, así como la aprobación del programa de trabajo y los presupuestos. El citado Comité podrá invitar a representantes de las Naciones Unidas, agencias especializadas y de la IAEA, así como de organizaciones intergubernamentales, a participar como observadores en las deliberaciones del Comité.

El Consejo de Asesores Científicos, órgano de importancia fundamental, estará constituido por diez científicos y tecnólogos eminentes en los campos sustantivos del Centro y deberán ser elegidos por el Comité de Gobernadores, órgano que designa también el Director del Centro, que actuará de Secretario del Consejo Asesor. Este Consejo será el encargado de examinar el programa de actividades a medio y a largo plazo, así como el presupuesto, haciendo las correspondientes recomendaciones al Comité de Gobernadores. También habrá de asistir al Director del Centro en todos los asuntos científicos o técnicas que pueda requerir su ayuda, incluida la cooperación con los Centros Afiliados que podrán ser erigidos en los Estados miembros del Centro Internacional. Este Centro habrá de disfru-

tar del estatuto legal, privilegios e inmunidad propios de los organismos internacionales relacionados con, o dependientes de, la ONU.

Cuando prácticamente ultimábamos este trabajo recibimos información sobre la decisión de la Reunión Ministerial de Plenipotenciarios sobre la creación del CIIGB que se ha celebrado en la sede del Ministerio e Industria y Energía de Madrid, entre el 7 y el 13 de septiembre 1983, reunión en la que, por invitación del Gobierno español, se presentó el Informe del Comité Especial creado en conformidad con la decisión de la reunión de alto nivel sobre el establecimiento del mencionado Centro.

A la reunión asistieron participantes de 50 países, tanto desarrollados como en vías de desarrollo, en un intento de encontrar alternativas tecnológicas viables, para estos últimos. El hecho de que Estados Unidos, Inglaterra y Japón, prácticamente los tres países en vanguardia en este campo, no asistiesen a la reunión, hace suponer su postura de reserva ante la creación de este Centro.

Nos parece oportuno destacar algunas frases mencionadas durante el acto inaugural de la reunión internacional. La Profesora Carmina Virgili, Secretaria de Estado de Universidades e Investigación, que representaba al Ministro de Educación y Ciencia, definió la biotecnología como «uno de los nuevos dominios del conocimiento científico y tecnológico con mayor atractivo». Así mismo el Profesor Abdus Salam, Premio Nobel de Física y Director del Centro Internacional de Física Teórica de Trieste, inauguró esta reunión anunciando que «el siglo XXI será el siglo de la biología industrial». Cuando ciencias como la física y la química han proporcionado el desarrollo tecnológico de nuestro siglo, la respuesta tecnológica a los avances científicos de la biología abren, sin duda, una nueva página de la historia.

El mencionado informe, al que hemos tenido acceso, comprende cuatro apartados y siete anexos. En el primero de los apartados se hace una detallada descripción de las ofertas recibidas; dos de Bélgica y las de Cuba, India, Italia, Pakistán y Tailandia. Posteriormente se han recibido también ofertas de Bulgaria y Tunes. Una vez expuestos los métodos de evaluación crítica de las ofertas, que siempre han representado la visita del grupo de siete expertos designados al efecto por ONUDI, a los países e instalaciones relacionadas con la ingeniería genética y la biología molecular así como un amplio comentario sobre el número y calidad de expertos en estos campos, se pasó a la selección definitiva de los países que, según los expertos, reunían condiciones para la creación del Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología. De hecho el Comité Especial ha examinado detalladamente las ofertas recibidas con respecto: a) A las instalaciones y servicios materiales, considerando su emplazamiento; b) la infraestructura científica y los servicios de apoyo; c) la disponibilidad de personal científico, tec-

nológico y administrativo, incluidos servicios de idiomas; d) los recursos financieros y la capacidad para atraer miembros y otras fuentes de financiación; y e) las disposiciones jurídicas y otras prerrogativas que otorguen al Centro un carácter internacional.

Interesa informar que el Comité Especial se reunió en la ONUDI en Viena, del 14 al 18 de Marzo de 1983 para considerar las respuestas a los cuestionarios recibidos de los países antes mencionados. El Comité Especial, teniendo presentes las tareas principales de la ONUDI, determinó desde el comienzo la necesidad de transferir la poderosa ciencia de la ingeniería genética y la biotecnología, a los países en desarrollo. Además de conocer los proyectos propios de cada país y del posible beneficio que podrían obtener de sus contactos con el Centro Internacional, se observó en los países adelantados, una aceleración de los programas de investigación y desarrollo en el campo de la ingeniería genética y la biotecnología. Se estima además que la necesidad de establecer el CIIGB es ahora mayor que hace dos años, cuando se concibió la idea, razón por la que se desea actuar con urgencia para ayudar a los países en desarrollo en forma práctica y real.

Según la comisión de expertos existen tres países cuyas ofertas ofrecen buenas perspectivas para la fundación del CIIGB y son Bélgica, Italia y Tailandia. En Bélgica el mejor emplazamiento sería en Meylermeersch, en las proximidades de la Universidad Libre de Bruselas. En Italia se ha visto el posible emplazamiento en Trieste, donde existe ya el Centro Internacional de Física Teórica, funcionando a plena satisfacción, lo que ciertamente supone una garantía. En Tailandia el nuevo recinto de Salaya, de la Universidad de Mahidol, ofrece un adecuado emplazamiento.

Los otros factores que se consideran importantes para la fundación del CIIGB como centro de excelencia son: El apoyo que habrá de recibir de la comunidad científica internacional en la esfera propia de su campo y el apoyo financiero y político del país huésped y de los países miembros. Además ha de estar situado en un medio que facilite la transferencia de ciencia y tecnología en ingeniería genética y biotecnología a los países en desarrollo.

Deseamos por último manifestar nuestra satisfacción por el hecho de que al fin el Gobierno español se haya decidido a presentar la candidatura de España como sede del Centro Internacional, aunque no conocemos el informe ni la decisión final del Grupo de Expertos de ONUDI, reunido en Madrid. El ofrecimiento parece ser que fue hecho durante la reunión de Madrid, según se hacía eco en la prensa el Dr. Emilio Muñoz Ruíz, Director General de Política Científica. La decisión española partió de los ministerios más interesados en el tema, junto con el de Asuntos Exteriores, y en base a la existencia en nuestro país de una estructura

de investigación de calidad en el campo y a las ventajas que, sin duda, representaría para España.

De acuerdo con informaciones de última hora que nos llegan el 12 de Septiembre, el Gobierno español ha tratado de forzar una decisión favorable del comité de expertos en favor de España, aprobando en Consejo de Ministros, 3.500 millones de pesetas para la creación del Centro y otros 2.000 millones más a devolver en un tiempo largo y sin intereses. Aunque no se han regateado esfuerzos, dado que la propuesta española, como la de Tunes y Bulgaria han llegado tarde, parece muy difícil que pueda tener opción alguna a la hora de la decisión final.

Según información recibida sobre las conclusiones de la reunión de expertos de UNIDO en Madrid, los resultados han sido un tanto inesperados ya que la gran disparidad de propuestas entre los miembros de la reunión, impidió que se pudieran establecer acuerdos. Parece ser que la reunión tenía como finalidad establecer unos estatutos y el sistema de financiación, temas sobre los que se puede decir que hubo un preacuerdo. Por el contrario, al abordar el tercer tema, la localización del centro, la situación se hizo un tanto conflictiva a causa de que los países pertenecientes al «pacto de los 77» o países en vías de desarrollo, al ser mayoría en la reunión, pretendían imponer sus decisiones, proponiendo de nuevo a la India como sede del Centro. Este país fue descartado porque los expertos que realizaron las visitas previas no encontraron la infraestructura mínima adecuada para el establecimiento del Centro. Ahora se ha nombrado una nueva comisión para que, a más tardar a finales de enero, presente una nueva propuesta. No se sabe si, al fin, se decidirán por un solo centro o por varios coordinados, con sedes diferentes. En definitiva, que el proyecto de UNIDO no ha llegado a cuajar en la reunión de Madrid y la decisión final ha sido aplazada para una reunión posterior a celebrar en Viena, a principios de 1984

### **Programa Iberoamericano de Biotecnología**

A lo largo de los últimos meses se han realizado denodados esfuerzos para promocionar un nuevo programa de biotecnología. De hecho este proyecto trata de aunar los esfuerzos de UNESCO, PNUD, España y Países Iberoamericanos, a fin de coordinar los trabajos de unos 10 a 15 laboratorios de investigación especializados en biotecnología, reforzando sus medios técnicos y favoreciendo la formación de personal. Así mismo, como posibles actividades del proyecto, se han citado el apoyo a la colaboración en diferentes clases de investigaciones relacionadas con el campo de la especialidad biotecnológica; la protección y puesta a punto de una «genoteca» utilizando una colección de cepas de microorganismos,

de células animales y vegetales y vectores de genes; la producción y distribución de enzimas de restricción. Se piensa en la organización de cursos especializados en el área de la biotecnología, con posibilidades de entrenamiento de científicos y tecnólogos, organización de coloquios y reuniones especializados, con provisión de becas de formación y ayudas a proyectos específicos, sin olvidar la organización de la información.

El Programa Iberoamericano contaría con un Consejo Directivo Regional, una Oficina de Coordinación-Técnica y equipos de consultores-evaluadores. La financiación del Centro puede provenir de diferentes orígenes desde la UNESCO y PNUD hasta de los mismos gobiernos. Se ha calculado un coste de unos 450.000 dólares/año. El PNUD ve con buenos ojos el proyecto y estaría dispuesto a financiarlo a través de la UNESCO con cantidades entre 150.000 y 300.000 dólares/año.

Los responsables del Programa Iberoamericano de Biotecnología se han interesado vivamente por la contribución científica y económica española y cuentan con el apoyo del Instituto de Cooperación Iberoamericana y de la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica, con las aportaciones de diferentes grupos de científicos españoles situados en el Centro de Biología Molecular del CSIC y de la Universidad Autónoma de Madrid, así como de otros grupos de los diferentes Institutos del CSIC y de departamentos universitarios, en particular los de la Facultad de Biología de la Universidad de Salamanca, pero sin olvidar los de las Universidades de León, Oviedo, Sevilla y Valencia. En este sentido conviene decir que España cuenta con un buen punto de partida, con un gran potencial científico acumulado en el área de la biología molecular y con varios grupos de investigadores entrenados y con gran experiencia en sectores de la ingeniería genética y la biotecnología, con sólida formación adquirida en universidades y centros científicos de los Estados Unidos e Inglaterra.

Ateniéndonos a la realidad del potencial científico existente en España, creemos que sería conveniente proseguir los esfuerzos iniciados, hasta conseguir el apoyo internacional para localizar el Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología en España y muy concretamente en Madrid, ciudad en la que actualmente se encuentra el mayor número de científicos de centros de investigación de las Universidades y del CSIC, sin olvidar algunos departamentos de investigación industriales punteros, que en estos momentos dan pasos importantes para la producción en gran escala, en España, de algunos productos típicos de la bioingeniería genética como son el interferón, la insulina humana y algunas otras hormonas de especial interés para la industria químico-farmacéutica.

A la vista de las gestiones en curso sobre el Programa Iberoamericano de Biotecnología, bueno será recordar las posibles interferencias de este proyecto

con algunas de las ideas a punto de fraguar del Proyecto ONUDI antes mencionado y fruto de la reunión de Belgrado. Sin duda la Red de Centros Afiliados dependientes del Centro Internacional interferiría con el Programa Iberoamericano e incluso con algunas de las propuestas concretas lanzadas desde México, Perú y Cuba, país este que acaba de organizar el I Seminario Cubano sobre Interferón.

Es un hecho que actualmente existe en varios países iberoamericanos un elevado número de pequeños grupos de investigadores del área de la ingeniería genética que desarrollan programas de biotecnología que interesaría coordinar. En particular se han mencionado equipos de investigación de Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, Cuba y México, siendo posiblemente este último país el que cuenta con un mayor número de investigadores del área mencionada, de cierto prestigio y calidad. Por estas razones, todos los esfuerzos que se hagan para fortalecer e impulsar la colaboración entre los grupos existentes en una región, promover el desarrollo de ciencias relacionadas con la biotecnología, como son la microbiología, la biología molecular y la genética, fomentar la creación de nuevos grupos de investigación en biotecnología y sobre todo contribuir a crear conciencia en instituciones de gobierno y en industrias, sobre las posibilidades de esta nueva tecnología, sería muy oportuno y con indudables consecuencias para el desarrollo regional.

A título informativo, y dado que poseemos amplia documentación sobre los pasos dados en algunos países iberoamericanos para promover la creación de Centros Afiliados, subrayaremos que México es la nación que actualmente cuenta con más posibilidades para la creación de uno de estos Centros. En México existe ya un Comité Coordinador Nacional, presidido por el Profesor Guillermo Soberón, Ministro de Salubridad Pública y antiguo Rector de la UNAM, que cuenta con la colaboración y apoyo de la Secretaría de Relaciones Exteriores y del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, comité que ha analizado la posibilidad de constituir un Centro Afiliado sobre la base de la infraestructura nacional existente y orientado a resolver problemas que se consideren de un interés prioritario para México y para los países de América Latina y el Caribe. El mencionado comité está realizando gestiones de cooperación internacional en favor de ese Centro, con el fin de lograr apoyo bilateral o multilateral, tanto en el área financiera como científica y tecnológica. Las acciones emprendidas se están canalizando bien a través de los convenios bilaterales existentes o por medio de las agencias internacionales u organizaciones regionales con interés en programas cooperativos en estas áreas. Se ha estudiado, incluso, un proyecto financiero que se va a presentar al Gobierno Federal para el desarrollo de la ingeniería genética y la biotecnología en México, en base a proyectos de investigación y desarrollo que tengan un alto grado de rentabilidad productiva y de posibilidad de ser aplicados a la economía mejicana, con alternativas nacionales e internacionales de financiación.

La acertada política científica seguida en la última década en México, con amplia formación de científicos en áreas relacionadas con la biología molecular, no cabe duda que puede constituir la base de un gran salto en esta área de la biotecnología, con la constitución y puesta en marcha de un Centro Afiliado del Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología. Sólo las dificultades económicas y la crisis financiera por la que atraviesa actualmente México podrían dar al traste con tan interesantes proyectos.

### **Preocupaciones y dudas sobre las manipulaciones genéticas**

No sería adecuado extendernos ahora sobre la amplia diversidad de manifestaciones realizadas por científicos y personas de todos los niveles culturales y académicos, sobre las dudas y preocupaciones existentes en relación al tema de la ingeniería genética en amplios sectores de la sociedad. Aunque en diferentes apartados ya hemos recogido algunos comentarios a esas manifestaciones, no nos parece oportuno ocultar algunas posturas adoptadas por personalidades tan prestigiosas como el Profesor Robert L. Sinsheimer, Canciller de la Universidad de California en Santa Cruz, quien en 1977, y nada menos que ante el foro de la National Academy of Sciences, hizo manifestaciones que fueron más tarde repetidas con ocasión de las grandes discusiones públicas habidas en la Universidad de Michigan, en Ann Arbor, y que fueron recogidas en la conocida obra de D.A. Jackson y S.P. Stich, titulada: «The Recombinant DNA Debate» de la editorial Printice-Hall, Inc, New Jersey (1979).

El Profesor Sinsheimer solía decir que él no se oponía a las investigaciones de ingeniería genética basadas en el DNA recombinante como tales, pero que sí deseaba subrayar que el desarrollo y la aplicación de la tecnología de trasplante de genes es un asunto que afecta a toda la sociedad. «Las técnicas del DNA recombinante permiten a los investigadores combinar el material genético de organismos sin relación genética alguna por lo que es mi deseo llamar la atención sobre los peligros que de todo ello se puedan derivar. Es el público en su más amplio sentido —decía Sinsheimer— quien va a vivir con los beneficios potenciales y a sufrir las consecuencias dañinas que se puedan derivar de la explotación científica e industrial de las técnicas de manipulación genética. El poder de estas técnicas es un gran paso, uno de los primeros, hacia la posibilidad de controlar los genes humanos y puede ser el comienzo de la destrucción biológica de nuestro ecosistema. Hemos de ser conscientes de que los híbridos producidos son organismos enteramente nuevos, creados en el laboratorio, que pueden no haber existido nunca en la naturaleza y que, por ello, pueden resultar especialmente patógenos

para los seres humanos y para otros organismos. Los riesgos no se pueden calificar actualmente, porque no hay medio de conocer, por adelantado, las propiedades y características de estos nuevos organismos y el caso de la elección del *Escherichia coli* K12 como hospedador de las moléculas recombinantes nos parece sumamente desacertado». Y terminaba afirmando: «La autorregulación de la ciencia resulta difícil de mantener cuando esta ciencia empieza a afectar directamente a la vida de quienes patrocinan tal lujo social».

Por otro lado es de sobra conocida la gran polémica surgida en diferentes ambientes culturales y científicos sobre el tema, pero especialmente en algunos medios de información un tanto sensacionalistas que posiblemente terminaron por sacar la cuestión de sus verdaderos límites dando lugar a gran parte de la actual confusión social existente sobre la misma. Y esta es la razón por la que no han faltado científicos prestigiosos que han criticado duramente la postura, con su indudable buena intención, adoptada por Paul Berg y demás firmantes de la carta que reunía las conclusiones adoptadas con ocasión de la famosa Conferencia de Asilomar.

A pesar de todo, actualmente no se puede dudar de los enormes beneficios obtenidos con la introducción de las técnicas del DNA-recombinante en la moderna Biología Molecular. Solamente recordar que la tecnología del DNA-recombinante, en combinación con las técnicas de hibridación y de secuenciación rápida de nucleótidos, ha facilitado el análisis estructural detallado de un gran número de genes eucarióticos y que pueden constituir sólo el primer paso para el conocimiento de la estructura y función de los genes. A pesar de las grandes potencialidades del trabajo con el DNA-recombinante en el campo químico-farmacéutico, con aplicaciones extensivas a la medicina y a la agricultura, no hay duda de que el área más beneficiada será la de la biología molecular. El desarrollo futuro de métodos para la síntesis química rápida de secuencias definidas de DNA que se puedan utilizar en la moderna tecnología genética encierra inmensas posibilidades de las que, considerando el progreso del conjunto de la ciencia, en modo alguno nos deberíamos de arrepentir.

### **Consideraciones ético-sociales**

Hemos mencionado ya en uno de los apartados que han servido de introducción a este discurso, las preocupaciones que se han suscitado en amplios sectores sociales e incluso de la comunidad científica, a medida que se daban a conocer resultados obtenidos con microorganismos manipulados genéticamente. Es un hecho que la posibilidad de una nueva programación genética de organismos vivos

ha provocado amplia controversia en medios científicos y sociales, ante la amenaza de producción de organismos patógenos o la posible modificación permanente de la herencia humana, posibilitando incluso un mayor control del hombre por el hombre, cosa claramente rechazable por todos.

Aunque esto haya llegado a ser considerado un tanto exagerado y a medida que transcurren los años no parecen extremadamente preocupantes las afirmaciones anteriores, resulta lógico que se trate de establecer un conjunto de normativas para la realización de los experimentos que, además de servir para establecer unas pautas y límites en el desarrollo de los mismos, aporten unas ciertas dosis de tranquilidad a las poblaciones preocupadas y a los habitantes de zonas próximas a las instalaciones de laboratorios de ingeniería genética de dentro o fuera de las Universidades. Esta es la razón por la que se han puesto en marcha mecanismos de estudio detallado y preciso que sirvan para evaluar la validez y extensión de la controversia sobre las técnicas de DNA-recombinante o la reprogramación genética celular y que determinen las incertidumbres presentes y previsibles.

Tratando de exponer una breve historia de lo sucedido, haremos referencia a dos países, los Estados Unidos y el Reino Unido, que en cierto modo han estado en vanguardia y han señalado la pauta del quehacer científico en este campo de la ingeniería genética. En realidad, aunque en amplios sectores científicos y del mundo de la información ya se habían elevado voces de alarma por lo que estaba sucediendo en algunos sectores de la biología molecular, fue en Junio de 1973, con ocasión de las «Gordon Conferences» sobre ácidos nucleicos, cuando empezaba a flotar en el ambiente una cierta preocupación y se mantenía el primer debate sobre los peligros de la manipulación genética, hecho que alcanzaba un mayor realismo en Septiembre de ese mismo año, al publicar una carta los presidentes de la citada conferencia, los Dres. M. Sanger y D. Soll en la revista *Science* vol. 181, pag. 114, en la que se urgía el establecimiento de un grupo de estudio sobre el tema. En cierto modo se podría decir que este escrito constituye el prólogo de la famosa carta antes aludida, la «Berg's letter», publicada en la misma revista (*Science* vol. 185, pág. 303) y que expresaba los resultados de un grupo de estudio designado por la National Academy of Science, haciendo una llamada a todos los científicos relacionados con el campo, para establecer una moratoria sobre cierta clase de experimentos. Aunque esta decisión haya sido fuertemente criticada por algunos sectores científicos, no hay duda de que marcó una época, un hito en el camino de la ingeniería genética.

Pocos científicos como Paul Berg contaban con tanta fuerza moral para hacer una llamada de este tipo, al haber manifestado muchos años antes su gran preocupación por cómo se expresan los genes y por la diferenciación celular. Por ello se lanzó a buscar nuevos caminos para examinar el material genético en ac-

células germinales para crear cambios permanentes y hereditarios. A pesar de ciertas ventajas ofrecidas por las técnicas de la ingeniería genética, el informe concluía que «las decisiones humanas no debían sustituir al libre juego de la naturaleza» y que debía afirmarse el derecho de cada uno «a no ser manipulado genéticamente».

Una moción para ampliar el ámbito de la Convención Europea de los Derechos Humanos, de forma que incluya también los peligros de la ingeniería genética, es una prueba más de la desazón y malestar que todavía provocan en Europa los trabajos con DNA recombinante. Un informe adoptado por la Asamblea del Consejo de Europa, en Estrasburgo el 26 de enero de 1982, comprendía ocho recomendaciones sobre aspectos legales, éticos y sociales que habían surgido ante la perspectiva de una posible interferencia con la herencia genética humana. Los autores del informe, Leunart Petterson (Social-demócrata de Suecia) y Bjorn Elmquist (Liberal de Dinamarca) basaban sus recomendaciones en los resultados de un debate parlamentario anterior.

El derecho a una herencia genética libre de cualquier forma de ingeniería, debería estar incluido en la Convención Europea de Derechos Humanos. Entre las excepciones figuran el tratamiento de genes para eliminar enfermedades transmitidas por herencia, pero esto sólo debe hacerse con el consentimiento de las personas afectadas, o bien en el caso de niños o de un feto, con el consentimiento de los padres.

Las recomendaciones insisten en la necesidad de vigilar la armonización de las normas de seguridad aplicadas a la investigación sobre el DNA recombinante en Europa y sugiere que esto debía realizarlo la «European Science Foundation». La legislación de la Comunidad Económica Europea acerca del registro de las investigaciones sobre el DNA debería examinarse también, para ver si es posible aplicarla en toda Europa. Finalmente, el Consejo de Europa propone estudiar cómo pueden ser patentados los microorganismos que hayan sido modificados por técnicas de DNA recombinante.

Para terminar este apartado, nada mejor que reproducir el epílogo del libro de Watson y Tooze «The DNA Story» y que reza así:

«Durante ocho años las investigaciones con DNA recombinante estuvieron sometidas a restricciones que fueron perjudiciales. En los dos o tres últimos años estas restricciones se han ido suavizando hasta el punto de que actualmente, para la mayoría de los trabajos de investigación, ya no constituye un serio impedimento el uso de sistemas standard huesped-vector. El que a partir de 1973 sea tanto lo que se ha aprendido acerca de la estructura, organización y expresión de genes en organismos superiores, a pesar de todos los impedimentos que se pusieron en el camino de la experimentación con DNA recombinante, es el mejor testimonio del

- 3° Se solicita al director de los NIH que nombre un comité de estudio sobre riesgos biológicos potenciales y que establezca las «NIH Guidelines» que han de ser seguidas por los científicos.
- 4° Se propone organizar una reunión internacional de científicos expertos en biología molecular para evaluar las consecuencias del trabajo con el DNA recombinante.

Firman: Paul Berg, David Baltimore, Herber W. Boyer, Stanley N. Cohen, Ronald W. Davies, D.S. Hogness, D. Nathans, R. Roblin, James D. Watson, S. Weissman y Norton D. Zinder. National Academy of Sciences, *Science*, 26 Julio, 1974.

Los pasos siguientes podrían resumirse diciendo que, en Octubre de 1974, los National Institutes of Health dictan una serie de normas, las conocidas «NIH Guidelines» obligatorias para todas las investigaciones realizadas en los Estados Unidos con ayuda del Gobierno Federal y que sólo obligan moralmente a otro tipo de investigaciones realizadas con fondos privados o de la propia industria.

En febrero de 1975 tiene lugar la celebración de la famosa Conferencia de Asilomar, recomendada por la National Academy of Science y organizada por científicos tan conocidos como el mismo Paul Berg, Sydney Brenner, David Baltimore, R. Robbin y Max Singer, y en donde se acuerda recomendar unas normativas, según se publica en la Revista NATURE vol. 255, pág. 442. Como consecuencia de la publicación de estas normativas muchos experimentos quedan aplazados, aunque surge una gran actividad y una enorme controversia, dando paso, al fin, a la publicación en Junio de 1976 de las conocidas «NIH Guidelines» que recogen unas normativas más detalladas que las acordadas en Asilomar y en donde se hace un mayor énfasis en los contenidos biológicos. Aunque estas normas o acuerdos no satisfacen a todos, sí es cierto que marcan unas pautas de general aceptación, pautas que en líneas generales han sido seguidas en otros países, sobre todo del área occidental.

El otro país que cuenta con un considerable desarrollo biológico es, sin duda, el Reino Unido. Este país, siguiendo un poco las pautas señaladas por los Estados Unidos, nombró en Julio de 1974, y dependiente de los «Research Councils», un grupo de trabajo denominado «Ashby working party». Este grupo hace público su primer informe en Diciembre del mismo año y siguiendo las recomendaciones dictadas por el grupo, se constituye en Agosto de 1975 el denominado «Williams Working Party». La publicación del Informe Williams en Agosto de 1976, coincide con la del Documento de la «Health and Safety Commision» o HSC. El grupo del Dr. Williams recomienda la constitución del «Genetic Manipulation Advi-

sory Group» más conocido por GMAC y hace las propuestas de contenidos de las diferentes categorías. Por el contrario, el documento HSC propone una amplia definición de los experimentos que han de ser controlados. Más tarde, en Diciembre de 1976, se celebró otra reunión del grupo de trabajo GMAG definiendo las categorías de trabajo a realizar y tal vez como consecuencia de ello, se produce una restricción de las definiciones establecidas por el HSC.

Recientemente hemos tenido ocasión de consultar la información existente sobre las normativas internacionales en relación con el DNA recombinante y que se recoge en la obra «Impacts of Applied Genetics» publicada por el Congreso de los Estados Unidos, pudiéndose comprobar que estas normas han sido establecidas en prácticamente todos los países avanzados y otros que lo son menos, alcanzando en su conjunto a casi la treintena. Pero desgraciadamente, en ninguna de las páginas del informe aparece para nada España, lo que no dice nada en nuestro favor ya que, existiendo como existe un elevado número de laboratorios en donde se realizan manipulaciones genéticas (véase el Cuaderno nº4 del CDTI), da la impresión que en ellos pudiera reinar la ley de la selva, sin atenerse a ninguna clase de regulación especial.

Y como dice el informe del CDTI, no es necesario hacer hincapié en que la biología ha entrado de lleno en la vida y en la opinión pública, pasando de un optimismo exagerado en 1975, a un realismo más auténtico al comienzo de la década de los años ochenta, cuando se piensa que mediante las técnicas de la ingeniería genética será posible explotar algunas y sólo algunas de sus aplicaciones con relativo éxito, si bien con frecuencia se dan a conocer informes mucho más esperanzadores como el recientemente emitido por el consejo asesor de los laboratorios Cetus Corporation, con los profesores Joshua Lederberg, Donald A. Glaser y Stanley N. Cohen al frente, y que nada menos preconiza que para el año 2.000, virtualmente todas las principales enfermedades humanas sucumbirán regularmente ante el tratamiento con proteínas artificiales específicas producidas por microorganismos híbridos específicos. Sólo el tiempo nos dirá en qué medida esta afirmación, proveniente de personas de tanto relieve científico, puede ser verdad.

En Francia una comisión «ética» creada en marzo de 1975 y una comisión técnica, estaban encargadas de estudiar los problemas relativos a la aplicación de la ingeniería genética y a examinar los reglamentos o regulaciones apropiadas. El 13 de septiembre de 1982, el Ministro de Investigación e Industria, había anunciado durante la ceremonia inaugural del congreso «De Darwin al darwinismo, ciencia e ideología», la constitución de un comité de bioética médica, próximo al Instituto Nacional de la Salud y de Investigaciones Médicas (INSERM). Este comité debía ampliar un comité análogo que ya existía desde hacia varios años en el INSERM

y que reunía a «biólogos del Centro Nacional de Investigaciones Científicas, del Instituto Nacional de Investigaciones Agronómicas, del Instituto Pasteur y del Collège de France, a miembros de las profesiones sanitarias, a representantes de las instituciones judiciales, y a gente de la información y del trabajo, del Parlamento y de las grandes corrientes filosóficas y del pensamiento». La función de este comité era «tratar los grandes problemas morales suscitados por la investigación biológica, médica o de la salud, tanto si conciernen al hombre como a grupos sociales específicos o a la sociedad entera».

En el seno de los países de la Comunidad Económica Europea, había tenido lugar un gran debate sobre los inconvenientes de las experiencias en la ingeniería genética y se habían tomado medidas, sobre todo para reglamentar el funcionamiento de los laboratorios de alto riesgo, P4 y P3.

A continuación de los coloquios mantenidos en 1981 en Limoges, Bruselas y Copenhague, el Comité Económico y Social de las Comunidades Europeas había considerado, en marzo de 1982, que los riesgos asociados a los trabajos relativos a la recombinación de los ácidos nucleicos eran débiles; estimaba de todos modos, que era esencial continuar poniendo el acento en los estudios de evaluación de los riesgos, que era preciso mantener las normas de protección, asegurar una formación en materia de seguridad microbiológica, y armonizar las disposiciones en vigor en los Estados miembros con el fin de garantizar una concurrencia equitativa y condiciones de seguridad análogas.

Por su lado, la Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa había examinado el 26 de enero de 1982, en Estrasburgo, un proyecto de recomendaciones que trataban de definir por primera vez, la legitimidad de la aplicación de las técnicas de ingeniería genética a los seres humanos. Se trataba de hecho, de integrar en la Convención Europea de los Derechos del Hombre, disposiciones encaminadas a proteger al individuo frente a los peligros inherentes a las manipulaciones genéticas. Este proyecto indicaba que la inquietud provocada por estas técnicas era debida a la incertidumbre, en cuanto a sus consecuencias sobre la salud y el medio ambiente, así como a los problemas de orden jurídico y ético planteados. El Informe presentado por la comisión de cuestiones jurídicas de la Asamblea Parlamentaria contenía una exposición bastante larga acerca de los riesgos asociados a los trabajos con genes humanos, para los cuales se preveían tres etapas: La primera se refería al establecimiento de un mapa genético detallado de las células humanas, que permitiera el diagnóstico de las enfermedades hereditarias, pero que pudiese también conducir a conservar en bancos de datos informativos, los caracteres genéticos de los individuos; la segunda etapa correspondería a la modificación del genoma de las células somáticas, por ejemplo, para remplazar genes anormales; la tercera etapa consistiría en la modificación del genoma de las

ción. Inicialmente empezó a trabajar con genes de organismos superiores, cambiando después hacia los de los virus. Utilizó el SV40, de estructura genética simple (tiene sólo 7 genes) sobre todo cuando se compara con sistemas como el de la *Drosophila* con 5.000 o con los de las células humanas que alcanzan los 100.000 genes. Además, los genes del SV40 podían ser identificados y distinguidos fácilmente de las células hospedadoras. Para insertar el material genético del SV40 en *E. coli* utilizó como vector el fago  $\lambda$ , cortando el DNA circular de ambos virus con endonucleasas, mezclando después los productos de digestión del DNA y añadiendo una ligasa para unir los extremos «pegajosos». Por este método, el Profesor Paul Berg alcanzó en 1970 un éxito científico sin precedentes, que diez años más tarde le valía el Premio Nobel, al lograr la combinación de material genético de dos organismos diferentes —SV40 y fago  $\lambda$ — con intervención de las manos del hombre. Así había nacido el denominado «DNA-recombinante» o el «gene splicing» (inserción de genes). Pero la introducción del DNA del SV40 (un virus cancerígeno) en la bacteria *E. coli*, de 4.000 genes, planteaba, según algunos, serios problemas éticos al ser este organismo habitante normal del intestino humano.

Viene después el trabajo del Prof. Stanley Cohen, de la Universidad de Stanford, con los plásmidos de *E. coli* y las enzimas de restricción del Prof. Herbert W. Boyer, que con la colaboración de docenas de científicos, principalmente en los Estados Unidos y en algunos países occidentales, dan pie a la conocida revolución biológica de tantas y tan importantes consecuencias para la sociedad y sobre todo para la biotecnología.

Pero antes de pasar adelante, nos parece oportuno reseñar el contenido de la «Berg's Letter», con las recomendaciones del Comité designado por la NAS sobre el DNA-recombinante:

«Ante el desarrollo de técnicas de manejo del DNA-recombinante y sus espectaculares consecuencias científicas y sociales el Comité recomienda:

1º Retrasar voluntariamente las investigaciones que encierren peligros potenciales.

a. Tipo 1. Construcción de plásmidos que puedan implicar.

1. Incremento de resistencia a los antibióticos.

2. Formación de toxinas bacterianas.

b. Tipo 2. Unión de segmentos de DNA de virus oncogénicos a plásmidos bacterianos o DNAs víricos.

2º Sopesar cuidadosamente las consecuencias de unir fragmentos de DNA de origen animal o DNA plasmídico o de bacteriófagos, por poder contener secuencias comunes a virus RNA tumorales.

poder de estos métodos. El DNA recombinante no es un avance técnico ordinario; en combinación con nuevas vías para secuenciar el DNA es una herramienta de enorme poder. Llegó en un momento en el que las técnicas genéticas y bioquímicas convencionales, que habían sido de tanta utilidad para el estudio de las bacterias, empezaban a resultar inadecuadas a la complejidad de las células eucarióticas y de sus genomas. Sin los métodos del DNA recombinante, el avance en el conocimiento de los organismos superiores se presentaba dolorosamente lento, tedioso y caro. El DNA recombinante rescató este campo de su futura gradual atrofia. Además ofreció la perspectiva de nuevas industrias basadas en la biología molecular y una refutación a las muchas críticas que apuntaban hacia la idea de que la doble hélice y todo lo que había aportado, no ofrecía virtualmente ningún beneficio a la sociedad.

Ante esta situación en que se veía amenazado el futuro de sus temas de investigación, no es de extrañar que los biólogos moleculares luchasen denodadamente en comités, en los pasillos, en los debates públicos, en la prensa y en otros medios de comunicación para levantar las innecesarias restricciones y censuras que durante los ocho años precedentes habían amenazado con detener por completo estas investigaciones. En Agosto de 1976 el «New York Time Magazine» dedicaba varias páginas a un artículo en el que se solicitaba una moratoria para este tipo de investigaciones con DNA recombinante, en todo el mundo. Agriamente se comentaban también los argumentos en contra que ofrecían los biólogos moleculares. La forma desastrosa en que esta publicación logró cautivar la imaginación del público, se debió en parte también, a la forma estridente en que los propios biólogos moleculares habían hecho sonar la alarma acerca de los posibles riesgos del DNA recombinante.

Los primeros logros científicos fueron el descubrimiento de los genes fragmentados en los organismos superiores; de los racimos de genes y sus implicaciones en las ideas sobre la evolución del gen; de la recombinación en células somáticas, dando origen a genes funcionales para anticuerpos; de los elementos móviles de control genético.

La política y el «politiqueo» hicieron preocupantes los primeros años del DNA recombinante pero esta fase, afortunadamente, está convirtiéndose rápidamente en historia».

### **El impacto de los aspectos genéticos sobre la Sociedad**

Es bien sabido que la Ciencia y la Tecnología tienen un número de características distintivas que pueden ser causa de problemas especiales y de complica-

ciones. Están en todas partes y normalmente ocupan lugares de vanguardia en el cambio social. Todavía más, no sólo sirven como agentes de cambio, sino que facilitan los instrumentos para analizar el cambio social e incluso plantean especiales desafíos a cualquier sociedad en busca de su propio futuro.

Las frases anteriores corresponden a un manifiesto efectuado por la OECD en 1979, en el que se identifican seis factores que sirven para distinguir los temas de ciencia y tecnología de otros que motivan controversias públicas:

1.— La rapidez del cambio en ciencia y tecnología, con frecuencia conduce a preocupación. La ciencia de la genética es una de las áreas del conocimiento humano que más rápidamente se extiende y progresa en el mundo. Y la tecnología de la genética está causando cambios rápidos y fundamentales en una variedad de frentes que incluso han hecho que la prensa los destaque en sus primeras páginas. En consecuencia, el público ha llegado a concienciarse de los avances en genética y en la tecnología genética, así como de la velocidad con la que estos conocimientos se acumulan y son aplicados.

2.— Muchos aspectos de la ciencia y la tecnología actuales son enteramente nuevos. Así sucede con el DNA recombinante, la síntesis de genes, la fusión de protoplastos, la fertilización de embriones humanos «in vitro» y la introducción con éxito de genes foráneos en animales temas que hasta hace algunos años constituían solamente asuntos de la ciencia ficción.

3.— La gama, complejidad e interdependencia de las tecnologías son mayores de lo que la gente sospecha. Como en otros campos, la aplicación de la tecnología biológica con frecuencia depende de desarrollos paralelos en áreas que facilitan sistemas críticos de apoyo.

4.— Algunos logros científicos y tecnológicos pueden tener efectos irreversibles. Como consecuencia de que los organismos vivos se reproducen, no pocos piensan que será imposible contener y controlar un organismo alterado genéticamente que encuentra su camino en el medio ambiente y produce efectos no deseados. El miedo a que se puedan escapar organismos alterados y peligrosos, como consecuencia de descuidos de los investigadores, ha existido y existe, razón por la que la ingeniería genética siempre ha sido objeto de crítica. Otro tema de preocupación lo produce la marcha tan acelerada de desaparición de una gran variedad de especies de plantas y de animales, lo que puede acarrear otros trastornos ecológicos y graves consecuencias sociales. Esto es lo que justifica la construcción de bancos de plasma germinal que con tanta rapidez e interés se elaboran en algunos países avanzados.

5.— Existe además una gran sensibilidad pública acerca de las amenazas reales o imaginarias a la salud humana, sensibilización que en parte puede ser justificada por algunos accidentes en el área de la energía nuclear o en noticias apareci-

das, con frecuencia, en la prensa sensacionalista. En definitiva todo esto es lo que induce a la adopción de medidas y normativas de seguridad que cada día se plantean con mayor exigencia en no pocos países avanzados.

6.— Existe cierta preocupación social por lo que se podría considerar como el control de las características hereditarias de los seres vivos. Muchas personas están preocupadas y alarmadas ante la forma en que se podría ejercer este control y por sus consecuencias. Pero aún más, como consecuencia de que la genética es básica para todos los seres vivos, se piensa que ciertas tecnologías aplicadas ahora sólo a los seres microscópicos y rudimentarios podrían ser aplicadas a los seres superiores e incluso al hombre, algo que ciertamente no deja de ser verdad. Preocupa en último extremo, lo que podría ocurrir si el mismo hombre pudiera ser manipulado al estilo que preconiza la ciencia ficción.

Hablando de una forma más general, es un hecho real que la genética es una de las disciplinas de las ciencias biológicas en las que mayores avances se están produciendo. Otras áreas como la neurobiología, las modificaciones de comportamiento y la sociobiología levantan las mismas preocupaciones. En este sentido basta leer el artículo titulado «Frontiers of the Biological Sciences», publicado en «Science» por el Profesor Bernard Davis, para darse cuenta del progreso real de la biología en diferentes campos, pero especialmente en el de la genética.

La genética difiere de las ciencias físicas y de la ingeniería a causa de su íntima asociación con las personas. El creciente control sobre las características de los organismos y el potencial para alterar la herencia en una dirección determinante están haciendo que muchos reflexionen sobre su papel en el mundo. Para algunos este grado de control es un reto, para otros una amenaza, y a algunos les produce una situación de incomodidad. Los diferentes grupos tienen diversas razones para aceptar o rechazar las nuevas tecnologías genéticas. Razones religiosas, políticas y éticas han sido sugeridas para apoyar diferentes puntos de vista.

La idea de que la investigación en genética puede conducir algún día a la facultad de dirigir la evolución humana, ha sido causa de reacciones particularmente fuertes. Para otros, la idea de dirigir la evolución resulta excitante y son los que observan el desarrollo de las tecnologías genéticas en un sentido positivo, al mismo tiempo que ven oportunidades para mejorar las condiciones humanas. Son los que piensan que la facultad de cambiar las cosas es, de hecho, una parte de la evolución.

La genética plantea dilemas sociales que la mayoría de las tecnologías que se basan en las ciencias físicas no tienen y sobre todo, la gente piensa que la genética va a dar lugar a dilemas aún más difíciles en el próximo futuro. Aunque muchos no son capaces de articular las bases para sus preocupaciones, las fuertes emociones suscitadas por la genética y por las preguntas acerca de la cantidad y la clase

de investigaciones que podrían ser realizadas, están al menos parcialmente enraizadas en valores humanos.

La creciente preocupación por los efectos de la ciencia y la tecnología han conducido a demandas de una mayor participación en las decisiones sobre temas científicos y tecnológicos en todo el mundo, especialmente en los Estados Unidos y menos en algunos países europeos occidentales. Estas demandas implican nuevos retos a los sistemas de gobiernos representativos de cada uno de los países occidentales y por ello se han diseñado nuevos mecanismos encaminados a incrementar la participación ciudadana. Se adivina una importante tendencia futura a reclamar una mayor información, con el fin de ejercer una mayor influencia sobre los responsables de la política. Los medios de información han desempeñado un papel importante en este desarrollo al informar con precisión de los avances logrados aunque, según no pocos científicos, se han excedido en la cuantía y en la forma en que han facilitado esa información. A pesar de que cada día es mayor la especialización de los informadores que escriben sobre estos temas, no han faltado noticias un tanto sensacionalistas que han ocasionado mucho daño no sólo a la ciencia sino también a la sociedad.

En relación con la preocupación existente en algunas poblaciones, posiblemente valga la pena mencionar un ejemplo altamente ilustrativo de la situación y que ha sido divulgado frecuentemente. El tema se relaciona con el proyecto de construir unos nuevos laboratorios, alrededor de 1978, en las afueras de Cambridge, Massachussets, con el fin de desarrollar experimentos con DNA recombinante y como una extensión de algunas dependencias de la Universidad de Harvard. La preocupación por el tema condujo a la formación de una especie de consejo compuesto por nueve ciudadanos ajenos al tema y que dedicó unos seis meses a estudiar el problema y a oír testimonios de diferentes grupos de científicos que defendían posturas contrapuestas. Sus recomendaciones no difieren sustancialmente de las normativas de los Institutos Nacionales de Salud (NIH Guidelines), pero el proceso fue crucial. El Consejo del CERB (Cambridge Experimentation Review Board) demostró que los ciudadanos eran capaces de adquirir suficientes conocimientos sobre un tema actualmente técnico, para desarrollar criterios suficientemente realistas y ser capaces de aplicarlos. Podemos además afirmar que la instalación de laboratorios parecidos en otras comunidades americanas incluyendo Ann Arbor, Michigan y Pinceton, New Jersey ha suscitado problemas similares. Estas reacciones, como las producidas como consecuencia de la instalación de centrales nucleares, demuestran que el deseo de participación de los ciudadanos es con frecuencia fuerte y está extendido. De hecho son muchos los países en los que el público está cada día más implicado en decisiones de carácter corporativo. Además, con la politización de la ciencia, el proceso de inves-

tigación está situándose bajo la observación creciente del público. Se puede, por último, afirmar que la relación entre Ciencia y Sociedad, entre los seres humanos y sus instrumentos de trabajo, constituye un tema que cada vez se desarrolla y evoluciona más. Al menos esto es lo que se desprende de las numerosas publicaciones sobre el tema.

### **Problemas legales en torno a la ingeniería genética. La controversia de las patentes**

En marzo de 1982, y después de una serie de intentos, el Presidente de la Universidad de Stanford, Profesor Donald Kennedy, convocó una reunión que por su importancia y trascendencia fue denominada «Asilomar II», en recuerdo de la Asilomar I convocada por Paul Berg, que tantas consecuencias trajo para la biología molecular.

La reunión de Pájaro Dunes, California, estaba diseñada con el fin de establecer el nuevo marco de cooperación y de las relaciones entre las Universidades y la industria en el campo de la biotecnología, y fue una consecuencia de los resultados de la manipulación genética desde la introducción de las técnicas del DNA recombinante. En ella participaron un número limitado de personas, concretamente dos miembros de Facultad y un administrador de las Universidades de Stanford, California, Harvard, MIT y del Instituto de Tecnología de California. Además participaron dos directivos-ejecutivos, con experiencia en apoyo a la investigación universitaria, de las compañías Genentech, Cetus Corporation, Applied Biosystems Inc., Eli Lilly, Beckman Instruments, Du Pont y Gillette Corporation. Todas estas eran industrias interesadas en la investigación biomédica, con vistas a la obtención de nuevos productos y procesos industriales.

Los continuos recortes a los presupuestos federales dedicados a la investigación básica junto con los revolucionarios desarrollos en la biología molecular, nacidos en una gran parte en las Universidades, forzó a estas a buscar un apoyo económico de la industria, como alternativa a las ayudas del Gobierno y el deseo de enfocar los resultados de las investigaciones hacia áreas comerciales. Las continuas discrepancias, junto con el malestar originado en los departamentos universitarios, fue lo que forzó al Profesor Donald Kennedy a convocar esta reunión que, en definitiva, trataba de fijar el marco de las nuevas relaciones entre las Universidades y la industria. Finalmente se llegó a un acuerdo por parte de unas once páginas de extensión, aunque no sin grandes protestas, de otras universidades e importantes firmas comerciales que estaban molestas al no haber sido invitadas a la reunión, razón por la que luego se llegó al acuerdo de fijar otra de características similares para el año 1982.

Y una conclusión importante: Aunque se debe alentar el establecimiento de lazos entre miembros de las facultades y de las compañías, por considerarlos altamente beneficiosos, las relaciones profesionales con firmas comerciales no deberán ser tales que lleguen a interferir con las responsabilidades docentes e investigadoras. Incluso se llegó a expresar la afirmación siguiente: «Las Universidades sólo aceptarán fondos de compañías privadas si se exige guardar el secreto al mínimo absolutamente necesario para la protección de patentes».

No se discute que actualmente una buena proporción de la biotecnología que se desarrolla en las Universidades tiene un impacto en términos de patentes. Y aún más, se afirma que las patentes pueden ser el único vehículo mediante el cual un profesor o su Universidad puede comprobar alguna devolución sobre un descubrimiento que conduce a una actividad comercial un año o más tarde. Permite además comprobar que si las publicaciones continúan en las universidades y ellas deben ser estimuladas, entonces las patentes se constituyen en la única forma de proteger un desarrollo. Se asegura que los secretos comerciales no son una alternativa racional. Para algunos, la política de patentes ha llegado a considerarse como algo que va contra la ética científica cuando, según han afirmado los especialistas en estos temas, una patente no es una cosa peligrosa para los científicos y por el contrario, debería de ser recomendada. La patente no es más que un monopolio que dura 17 años, siendo el «sine qua non» para una patente que su desarrollo sea nuevo y no resulte obvio para cualquier persona introducida en la especialidad.

La política de patentes ha alcanzado una importancia enorme durante los últimos años, en la mayoría de los países occidentales. Y se comenta con frecuencia la falta de información que sobre ella tienen los científicos en general, desconocimiento que no encuentra justificación en la actualidad, dados los progresos y los interesantes descubrimientos que se están realizando casi a diario. Se ha sugerido incluso, en ciertas universidades americanas, el desarrollo de cursos de formación en el área de las patentes de biotecnología y hasta el establecimiento de un Ph.D. en la especialidad.

Actualmente existe todo un amplio campo de conocimientos acerca de los derechos de patente, sobre todo desde la decisión histórica de la Corte Suprema de los Estados Unidos de Junio de 1981 en la que se optaba por cambiar la decisión, tomada con anterioridad por la Oficina de Patentes, de rechazar las patentes de bacterias manipuladas genéticamente. Desde que los Dres Stanley N. Cohen y Herbert W. Boyer obtenían las primeras patentes en el campo de aplicación del DNA recombinante, han sucedido muchas cosas. En nuestros días se desarrollan muchas patentes con enormes consecuencias científicas: Docenas de firmas comerciales se interesan por los procedimientos de interés industrial, especialmente en los Estados Unidos, nación auténticamente líder en el campo de la bio-



tecnología. A este respecto solamente recordar unas cifras impresionantes que acabamos de recoger de una reciente publicación y que corresponden al año 1982. Los Estados Unidos gastan alrededor de 70.000 millones de dólares al año, unos 10.640.000 millones de pesetas, en investigación y desarrollo, correspondiendo aproximadamente cantidades iguales a las contribuciones federales y a las provenientes de la industria. Por otro lado se ha de recordar que la biotecnología es una consecuencia del desarrollo de las investigaciones realizadas en los laboratorios universitarios a lo largo de los años cincuenta y sesenta, razón por la que son muchos los que piensan que lo mejor que pueden hacer los grandes ejecutivos de la industria es aconsejar al Gobierno Federal que apoye la investigación básica a largo plazo en las Universidades.

El tema de las patentes constituye, sin duda, todo un problema que no es posible comprender y evaluar adecuadamente si no se conoce a fondo el tema. Es necesario saber que es extremadamente difícil comercializar una invención que ya ha sido publicada y la razón reside en que la industria que desea comercializar un producto tiene que correr un gran riesgo, dado el elevado capital que necesariamente ha de invertir en la patente y su puesta en producción, por lo cual, se estima necesaria una protección contra la competencia de otras firmas. Se ha de tener presente que después de realizado el descubrimiento inicial, las investigaciones, análisis y comercialización, por ejemplo, de un producto farmacéutico, duran un promedio de ocho años y representan un costo de 50 a 60 millones de dólares. Esto simplemente quiere decir que el desarrollo y comercialización de un producto que puede ser beneficioso para la sociedad, como es el caso de muchos de los que se originan por biotecnología, constituye una aventura sumamente cara.

A título informativo diremos que, según se desprende de las publicaciones sobre el tema, el proceso de escribir una solicitud de patente y la realización de las primeras investigaciones en ese campo, puede costar entre 1.500 y 5.000 dólares, si bien en algunos casos podrá sobrepasar ampliamente esos límites, dependiendo de la complejidad del proceso. Los litigios por cuestión de patentes, por cierto tan de moda en estos años en los Estados Unidos y en otros países, pueden ser enormemente caros y pueden alcanzar cifras de millones de dólares.

Concluamos este apartado diciendo que el tema de las patentes y los derechos de explotación por investigadores, universidades y firmas comerciales ha hecho correr ríos de tinta en los Estados Unidos, dados los elevados intereses que se ponen en juego ante la competencia, pero que posiblemente las mayores consecuencias han afectado a las Universidades y al clima de convivencia que se ha enrarecido y se ha hecho desagradable, y que, de alguna forma, ha sacado a los grupos de investigación de los cauces de confraternidad y amistad que eran clásicos en los laboratorios y grupos de experimentación. Ahora, en no pocos círculos, lo



que se palpa en el ambiente es una atmósfera tensa, resquemores y resentimientos y desagrado. La razón de todo esto son los intereses económicos de los diferentes investigadores y grupos, que ha hecho que se rompa el diálogo característico entre los investigadores que practicaban la libertad de la ciencia. En especial los grupos de investigadores jóvenes, generalmente postgraduados o estudiantes del doctorado, se han manifestado contra los intereses comerciales de no pocos de sus maestros e incluso en contra del desarrollo del derecho de patentes promovido por algunas Universidades.

Por lo que se refiere a las Universidades americanas, algunas han persuadido a los miembros del Congreso para que se regule la posibilidad de que las Universidades se beneficien de la explotación de cualquier investigación realizada con medios federales. En marzo de 1980 se dictaminó que los beneficios derivados de la explotación industrial de las investigaciones deberían revertir sobre la investigación y enseñanzas, en las mismas Universidades donde se había realizado el trabajo.

Se ha estimado que la posibilidad de patentar sistemas biológicos pueda servir para estimular la libre publicación de artículos en revistas internacionales y favorecer, de esta forma, la libre circulación de ideas aunque pueda restringir al mismo tiempo la comunicación espontánea entre los científicos, como antes comentábamos, comunicación que se considera tan conveniente en los ambientes científicos. Por todo ello se piensa que es necesario que los países negocien y coordinen su política de patentes, lo que tal vez suponga la potenciación de la puesta en el mercado de los resultados de las investigaciones.

Los expertos, al referirse a nuestro país, sugieren que con anterioridad a las acciones legales, se ha de proceder a una adecuada modernización de la ley de patentes actualmente en vigor y especialmente en el caso de que la patente haya surgido de la Universidad.

### **Perspectivas de aplicación de los descubrimientos**

Hemos visto, en otros apartados, la gran variedad de productos que se pueden obtener en las industrias biológicas. La aplicación a escala industrial de las biotecnologías constituye la bio-industria. Las actividades industriales son muy diversas y principalmente se pueden agrupar en: Las que tiene aplicación médica, las de industrias agroalimentarias, las que tiene aplicación en agricultura, las relacionadas con la industria química y las que se consideran dentro del grupo de bio-energía. El cuadro adjunto presenta la clasificación de acuerdo con las áreas mencionadas, indicando en primer lugar el tipo de tecnología utilizada en el proceso.

*Principales productos de la bio-industria*

| Tecnología                                      | Medicina                 | Agro-alimentación  | Agricultura       | Industria química | Energía          |          |
|---|--------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|------------------|----------|
| Fermentaciones                                  | Antibióticos             | Acido cítrico      | Herbicidas        | Etolanol          | Etolanol         |          |
|   | Vitaminas                | Aminoácidos        | Pesticidas        | Etileno           | Acetona-butanol  |          |
|   | Aminoácidos              | Nucleótidos        |                   | Acetaldehido      | Bio-gas (metano) |          |
|   | Nucleótidos              | Enzimas            |                   | Acetona           |                  |          |
|   | Esteroides               | Biopolímeros       |                   | Butanol           |                  |          |
|   | Alcaloides               |                    |                   | Butanodieno       |                  |          |
|   | Enzimas                  |                    |                   |                   |                  |          |
|   | Reactivos de diagnóstico |                    |                   |                   |                  |          |
|   | Ingeniería enzimática    |                    | Iso-glucosa       |                   |                  | Etolanol |
|   |                          |                    | Jarabe de glucosa |                   |                  |          |
| Recombinaciones genéticas o ingeniería genética | Interferón               |                    |                   |                   |                  |          |
|   | Hormonas                 |                    |                   |                   |                  |          |
| Cultivos celulares                              | Vacunas                  |                    |                   |                   |                  |          |
|   | Interferón               | Proteínas          | Clones            |                   |                  |          |
|   | Vacunas                  | unicelulares (SCP) |                   |                   |                  |          |
|   | Productos sanguíneos     |                    |                   |                   |                  |          |
|   | Anticuerpos monoclonales |                    |                   |                   |                  |          |

Los procesos de fabricación que puedan resultar de la aplicación de la tecnología del DNA recombinante están mayormente basados en la tecnología de las fermentaciones. De acuerdo con esta premisa, se han tenido en cuenta una serie de parámetros con el fin de que puedan servir como una guía para valorar aspectos económicos de la aplicación de la tecnología de fermentaciones a la fabricación de productos normalmente obtenidos por otros métodos.

En principio se han tomado como base de valoración cinco tipos de industrias: Farmacéuticas, alimentarias, químicas, relacionadas con la agricultura y productoras de energía. A la hora de calcular el tiempo de la posible aplicación de la tecnología del DNA recombinante, eran considerados los siguientes factores: El estado actual del arte de la ingeniería genética, las actuales limitaciones económicas de la tecnología de fermentaciones, el tiempo requerido para pasar

del proceso de laboratorio a la planta piloto y a la producción en gran escala, el tiempo de construcción de la instalación industrial y, por último, el tiempo requerido para la autorización de puesta en marcha por parte del organismo gubernamental.

Se considera que en el plazo de unos 15 a 20 años puede tener lugar la producción por métodos de ingeniería genética y a precios altamente competitivos, de muchos de los productos de las industrias antes mencionadas. En este sentido ha trabajado un grupo de expertos nombrados por la firma Genex Corporation, que además ha tenido numerosas discusiones con técnicos y administrativos de más de 100 compañías de grandes dimensiones, tomando en cuenta su interés en la investigación, las líneas de producción y las tendencias del mercado. Son muchas las cosas que suceden en las bio-industrias y muchas de ellas casi revolucionarias: Por ejemplo, la producción de una nueva generación de plásticos de origen microbiano («pullulans») sustituirá a las del petróleo y además serán biodegradables. La producción de metano (biogas) de origen microbiano alcanzará proporciones increíbles, llegando a suponer casi la mitad del valor total de toda la producción bio-industrial. La reducción del precio de muchos productos alimenticios de origen microbiano será considerable y las proteínas obtenidas por bio-ingeniería llegarán a sustituir prácticamente a las actuales de origen sanguíneo. La producción de anticuerpos monoclonales para uso diagnóstico alcanzará proporciones verdaderamente increíbles. La preparación de vacunas antiviricas y antiparasitarias, por métodos de manipulación genética, será, sin tardar mucho, un método casi de rutina en la industria farmacéutica. Por último, el control de desórdenes hereditarios como la hemofilia y la talasemia llegará a ponerse en práctica.

Los expertos de Genex han realizado una serie de estudios y cálculos para obtener datos que son ahora utilizados por todos como puntos de referencia. Con respecto al tiempo que se estima necesario para su producción comercial, es lo que se calcula que se requiere para desarrollar la tecnología existente, que incluye tanto la ingeniería genética como la bioquímica, hasta situarla en condiciones de producción en escala industrial. Este tiempo supondrá el necesario para la puesta a punto de la investigación y desarrollo para demostrar que un compuesto podría ser producido por técnicas biológicas, primero en el laboratorio, después en la planta piloto y finalmente en gran escala.

Tomando como base el estudio de 100 compuestos diferentes, que vienen a representar 17 categorías de productos, la extensión de las 5 grandes industrias consideradas en la evaluación representan un valor de estos productos en el mercado que supera los 27.000 millones de dólares (9 aminoácidos representan 1.703 millones; los compuestos aromáticos más usados como intermediarios o para

plásticos llegan a los 1.250 millones; los antibióticos más importantes suponen 4.240 millones; 6 vitaminas llegan a los 667 millones; 6 hormonas esteroides 376 millones y la producción de metano 12.572 millones de dólares). Los datos acumulados sugieren que dentro de 20 años todos estos productos podrían ser fabricados utilizando cepas microbianas manipuladas genéticamente, sobre una base comercial más económica que la que actualmente emplea la tecnología convencional e incluso en muchos de los procesos, el tiempo requerido no superará los 5 años. A título de ejemplo se puede decir que el mercado potencial para productos obtenidos por ingeniería genética en el caso de sólo 4 aminoácidos podría pasar de 300 millones de dólares en la actualidad a 900 millones, cifra que podría superar un pequeño grupo de proteínas, ya que el interferón, la albúmina humana y los anticuerpos monoclonales podrían pasar de 5 millones en la actualidad a más de 2.100 millones. Las hormonas peptídicas, que actualmente alcanzan un valor de unos 260 millones de dólares, rebasarían los 1.000 millones. El total del valor comercial podría pasar de unos 865 millones a más de 5.100 millones de dólares.

Resumiendo podríamos decir que los estudios realizados por Genex Corporation tienden a demostrar que en el período comprendido entre 5 y 15 años, un elevado número de compuestos comerciales podrían llegar a alcanzar un elevado valor, entre 5 y 100 veces los valores actuales, lo que justifica ampliamente la fiebre desatada en este campo, tanto en el interés de las firmas comerciales como en el del mercado de valores en Wall Street. Y en este sentido, solamente deseamos mencionar como datos complementarios, los resultados del denominado «Estudio Delphi» que, después de consultar a un cierto número de empresas importantes especializadas del sector, habla de progresos espectaculares para los próximos 20 años de la microbiología utilizando técnicas de ingeniería genética. La información avanzada aporta los siguientes datos: En los sectores farmacéuticos los resultados se presentan muy próximos, en los cinco años venideros, mientras que en otros sectores agrícolas o médicos, de enorme repercusión, los tiempos requeridos serán más largos. Así la creación de nuevas plantas fijadoras de nitrógeno se calcula que tendrá lugar entre 1985-95; proteínas comestibles de organismos unicelulares aparecerán entre 1982-87; la selección de bacterias para fabricar sustancias de interés en petroquímica dará su fruto en 1988-95; nuevos pesticidas se esperan entre 1985-95; el aislamiento de genes responsables de anomalías hereditarias se conseguirá en 1985-90; la comprensión de los procesos inmunológicos entre 1984-91; la terapia de genes para corrección de algunas enfermedades hereditarias se aplicará a partir de 1993-2010; se tendrá un mejor conocimiento de los procesos de envejecimiento hacia los años 1990-2000; se dispondrá de bacterias para la degradación de polucionantes y la destrucción de desechos alrededor de 1985-94. Los autores de este estudio han subrayado que, sin llegar a creer que la ingeniería genética, sobre todo a nivel microbiano, pueda llegar a ser una panacea, no hay

duda de que es rica en realidades y en promesas. Y como ya hemos afirmado en otro apartado de este trabajo, lo más importante de estos nuevos avances es que su impacto se va a producir sobre todo en los países en desarrollo, principalmente en lo que se refiere a las fermentaciones, a la bio-energética, a la conversión de desechos y a la producción de vacunas.

La importancia que está alcanzando la Biotecnología en todo el mundo viene siendo reflejada por una serie de actividades y publicaciones diversas. Al final del discurso presentamos una relación de publicaciones sobre el tema, entre las cuales deseamos destacar la lista de informes sobre distintos aspectos de la biotecnología, que han sido elaborados por una serie de organismos nacionales o internacionales y que no hacen más que corroborar lo que hemos venido subrayando a lo largo del trabajo. Pero ahora deseamos resaltar un acontecimiento que ha tenido lugar en Londres, en el pasado mes de mayo, y que ya se anuncia de nuevo para las mismas fechas del año 1984. Nos referimos concretamente a la magna Conferencia Internacional denominada «Biotech Europe» que se ha desarrollado en el Centro de Conferencias de Wembley, Londres, y que al igual que otras similares organizadas en los Estados Unidos, como la «Biochem 83» en Washington D.C., y la «Pasteur Bioscience 83», en París, ha atraído la atención de numerosos científicos y visitantes. Esta conferencia europea, con una gran exposición aneja, discusión de nuevos desarrollos y exhibición de los equipos más sofisticados relacionados con la biotecnología, todo ello íntimamente unido a la expansión comercial del área. Sin duda, esta organización servirá para poner al día a diversos sectores científicos y comerciales, sobre los nuevos desarrollos industriales; un detenido examen del programa pone de manifiesto su carácter vanguardista y las interesantes inquietudes que mueven a los patrocinadores. En la reunión se darán cita numerosos científicos con sus conferencias y comunicaciones, investigadores del área de la tecnología y hombres de negocios interesados en el campo. Los organizadores anuncian la publicación de los trabajos presentados y su ulterior distribución a nivel internacional. Se espera también el lanzamiento de una serie de nuevos productos de la biotecnología, de gran interés mundial.

Sin embargo, no todo han de ser alegrías y triunfalismos. Sobre todo en la industria farmacéutica, y a pesar de los grandes avances de algunos sectores considerados como espectaculares, las dificultades se acumulan en otros ámbitos. Así el tiempo requerido para patentar en los Estados Unidos un nuevo producto en los años 60 era 3 años; alrededor de 7 años y medio en los años 70 y ha subido a 9 en 1978-79. Esta evolución se explica por el incremento de exigencias de no toxicidad y de otra clase de controles, indispensables para poder establecer la inocuidad de los productos que se desean introducir en el mercado. Estas restricciones hacen que cada día sea más difícil descubrir y patentar un medicamento nuevo: De hecho actualmente se requiere sintetizar más de 7.700 compuestos orgáni-

cos antes de aislar un producto farmacéutico útil y, en consecuencia, el precio de coste se ha llegado a quintuplicar entre 1960 y 1975, alcanzando cifras del orden de los 50 millones de dólares. Es importante reseñar que en estas cifras, las investigaciones químicas y farmacéuticas no representan más de un tercio del coste total, estando los dos tercios restantes dedicados a los ensayos farmacológicos de toxicidad, a los ensayos clínicos y a las otras operaciones imprescindibles para obtener la autorización para ser introducido en la práctica médica. Todo esto es lo que justifica la gran concentración industrial para llevar adelante esta clase de actividades tan costosas, de tanta envergadura y que requieren una gran garantía antes de introducir los productos en el mercado.

Antes de concluir este discurso resulta grato para nosotros agradecer a una serie de personas su amabilidad al facilitarnos información de última hora sobre temas relacionados con la Biotecnología. En particular agradecemos la colaboración prestada por los Profesores José Antonio Cabezas del Campo, Juan Francisco Martín, Francisco del Rey Iglesias, Francisco Ferrandiz García y Luis Arizmendi así como al Dr. D. Fernando de Elzaburu tan preocupado siempre por estos temas del futuro y que de forma extraordinaria afectan a la sociedad.

Vivimos en la era de la revolución biotecnológica. El fenómeno es de ámbito mundial y no sólo interesa a los países de Europa, Norteamérica y Japón, sino a aquellos menos desarrollados tecnológicamente, que ya están adoptando medidas para vencer, de una manera mucho menos costosa y sumamente eficaz, sus problemas agrícolas, alimentarios, ambientales y energéticos.

Utilizando palabras del Presidente Mitterand en la Cumbre de Versalles «las biotecnologías deben hacer retroceder al hambre, la enfermedad y la superpoblación». Un impulso vital empuja a la Humanidad hacia nuevos campos de desarrollo.

La utilización conjunta de la bioquímica, la microbiología y la genética permitirá la explotación industrial de los microorganismos y transformará sectores económicos enteros. Unos de los más beneficiados será en el futuro próximo, el de la alimentación. Su utilización acrecentará considerablemente los rendimientos agrícolas y reducirá la necesidad de abonos, caros en energía. Gracias a la biotecnología nace una nueva industria agro-alimentaria.

La microbiología economizará la utilización de proteínas por la agricultura. Las proteínas serán destinadas prioritariamente a las necesidades humanas y esto ofrece grandes esperanzas en favor de la seguridad del Tercer Mundo.

Ya se está cumpliendo lo que el gran microbiólogo Louis Pasterur preconizó hace un siglo al finalizar uno de sus magníficos discursos en la Academia de Ciencias de Francia:

«Señores, los microbios tendrán la última palabra».

He dicho.

## BIBLIOGRAFÍA

- ABELSON, P. 1983. Biotechnology: An overview. *Science* 219, 611-613.
- ABERG, B. 1982. L'hormone de croissance humaine par génie génétique. Un industriel raconte... *Biofutur* (Paris), n° 4, p. 29-33.
- ANDERSON, W.E.; DIACUMAKOS, E. 1981. Genetic engineering in mammalian cells. *Scientific American* (New York), vol. 245, n° 1, p. 60-93.
- ANONYME, 1981. Genèse et développement de la bio-industrie. *Revue d'économie industrielle* (Paris, Editions techniques et économiques), n° 18, 380 p.
- ATKINSON, B. and SAINTER, P. «Development of downstream processing. Proc. 2nd European Congress on biotechnology». *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, vol. 32, 1982, pp. 100-108.
- AOSUBEL, F.M. et al. 1980. The use of recombinant DNA techniques in the study of nitrogen-fixing genes. En: Stewart, W.D.P.; Gallon, J.R. (dir. publ.) *Nitrogen fixation (Proc. Phytochem. Soc. Eur.)*, p. 405-421. Academic Press.
- BEALE, J. 1982. Synthetic peptides as the basis for future vaccines. *Nature* 298, 14-15.
- BITTLE, J.L. et al., 1982. Protection against foot-and-mouth disease by immunization with a chemically synthesized peptide predicted from the viral nucleotide sequence. *Nature* 298, 30-33.
- BEALT, J. 1982. Synthetic vaccines as the basis for future vaccines. *Nature* (London), vol. 298, n° 5869, p. 14 et 15.
- BARZ, W.; REINHARD, E.; ZENK, M.H. 1977. *Plant tissue culture and its bio-technological application*. Berlin, Springer-Verlag.
- BARR, T.N. «The World Food Situation and Global Grain Prospects», *Science*, vol. 214, 4 December 1981, pp. 1087-1095.
- BARNETT, A. et al. 1978. *Biogas technology in the Third World. A multidisciplinary review*. Ottawa, International Development Research Center (IDRC), 132 p.
- BERG, P. 1976. Genetic Engineering: Challenge and Responsibility. *ASM News* 42, 263-340.
- BERG, P. 1981. Dissections and reconstructions of genes and chromosomes. *Science* (Washington). vol. 213, n° 4505, p. 296-303.
- Biotechnology today and tomorrow. Editorial de Endeavour 7, 1, 1983.
- BISHOP, J.M. Oncogenes. *Scientific American*, March, 1982.
- BODDE, T. 1982. Biotechnology in the Third World. *Bioscience* 32, 713-716.
- BOYER, H.W. y S. NICOSIA (1978). *Genetic Engineering*. Elsevier North Holland. Amsterdam.
- BUDIANSKY, S. 1982. More trouble for Stanford's patent. *Nature* (London), vol. 298, n° 5874, p. 595.
- BULL, A.T. «Strategies in Microbial Process Optimization». *Global Impacts of Applied Microbiology*. vol. VI, 1981, pp. 625-645. Academic Press, London.
- BULL, A. y E. DaSILVA. 1983. «World network for microbial technology». *The Society for General Microbiology Quarterly* 10, 6.
- BUCKE, C. and WISEMAN, A. «Immobilized Enzymes and Cells». *Chemistry and Industry*. 4 April 1981.

- BUCHANAN-WOLLASTON, V.; CANNON, M.C.; HEYNON, J.L.; CANNON, F.C. 1981. Role of the *nif* A gene product in the regulation of *nif* expression in *Klebsiella pneumoniae*. *Nature* (London), vol. 294, n° 5843, p. 770-778.
- BROOKSBY, J.B. 1981. Genetic engineering and foot and mouth disease vaccines. *Nature* (London), vol. 289, n° 5798, p. 535.
- CANNON, E. 1978. Cloning of the *Klebsiella nitrogen fixation (nif)* genes. En: Boyer, H.W.; Nicotia, S. (dir. publ.) *Genetic engineering*, p. 181-188. Amsterdam, Elsevier/North-Holland Biomedical Press.
- CASELLAS, P.; GROS, P. 1982. Les anticorps armés. *La Recherche* (Paris), vol. 13, n° 130, p. 240-242.
- COCKING, E.C., DAVEY, M.R., PENTAL, D. and POWER, J.B. «Aspects of Plant Genetic Manipulation». *Nature*, London, vol. 293, n° 5830, pp. 265-270. 1981.
- COOMBS, J. «Fuels from Plants» in «*Energy Conservation and the Use of Renewable Energies in the Bio-Industries*». ed. F. Vogt, Pergamon Press, Oxford, 1981, pp. 101-110.
- COSSE-MANIERE, C. 1981. L'an I de la biotechnologie, *Innovations et produits nouveaux* (Paris), n° 27, 1981, p. 2 et 3.
- CHAMBON, P. 1981. Split genes. *Scientific American* (New York), vol. 244, N° 5, p. 48-59.
- CHANTRENNE, H. 1981. Le point sur les manipulations génétiques. *Revue des questions scientifiques* (Bruxelles), vol. 152, n° 4, p. 511-524.
- CHARTIER, P. 1980. Le potentiel énergétique de la biomasse. *Futuribles 2000* (Paris), p. 19-34.
- CRÉPIN, M. 1982. Un nouvel outil en génie génétique, *Biofutur* (Paris), n° 5, p. 33-35.
- DA SILVA, E.J. and DOELLE, H.W. «Microbial Technology and its Potential for Developing Countries» *Process Biochemistry*. Vol. 15, March 1980, pp. 2-6, 9.
- DA SILVA, E.J. 1980. Biogas: fuel of the future *Ambio* (Stockholm), vol. 9, n° 1, p. 2-9.
- DA SILVA, E.J. 1982. Les banques de souches. *Biofutur* (Paris), n° 6, p. 35-40.
- DAVIS, B. 1980. Frontiers of the Biological Sciences. *Science* 209, 78-89.
- DAVIES, E. 1981. Gene transfer in plants. *Nature* (London), vol. 291, n° 5816, p. 531 et 532.
- DARMSTADTER, J., DUNKERLEY, J. and ALTERMAN, J. *How Industrial Societies Use Energy. A Comparative Analysis*. Resources for the Future Inc., The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1977.
- DEMAIN, A.L. and SOLOMON, N.A. «Industrial Microbiology», *Scientific American*, vol. 245, September 1981, pp. 67-75.
- DEMAIN, A.L. y N.A. SALOMON. 1983. Responsibilities in the Development of Biotechnology. *Bioscience* 33, 237.
- DEMAIN, A.L. 1981. Industrial microbiology. *Science* (Washington), vol. 214, p. 987-995.
- DEMEYER, A.; JACOB, F.; JAY, M.; MENGUY, G.; PERRIER, J. 1981. *La conversion bioénergétique du rayonnement solaire et les biotechnologies*. Paris, Techniques et documentation. 352 p.
- DICKSON, D. 1980. Patenting living organisms-how to beat the bug-rustlers. *Nature* (London), vol. 283, n° 5743, p. 128 et 129.
- DICKSON, D. 1980. Genentech makes splash on Wall Street. *Nature* (London), vol. 287, n° 5784, p. 669 et 670.
- DICKSON, D.; KENNEY, C.; MERRICK, M. 1981. Genetic control of nitrogen fixation. En: Glover, S. W.; Hopwood, D. A. (dir. publ.). *Genetics as a tool in microbiology. Society for General Microbiology Symposium*, n° 31, p. 161-185. Cambridge, London. Cambridge University Press.
- DUFFY, J.I. (Ed.) *Chemicals by Enzymatic and Microbial Processes, Recent Advances*. Noyes Data Corporation, N.J. USA, 1980.
- DUNNILL, P. «Immobilized Cell and Enzyme Technology». *Phill. Trans. Royal Society*. Londres B290. pp. 409-420.

- DUNNILL, P. and LILLY, M.D. «Biochemical Reactors», *Process Biochemistry*, vol. 6, August 1971, pp. 29-32.
- DUNNILL, P. and LILLY, M.D. «Biochemical Engineering Teaching: a Foundation for the Biological Industries», *Process Biochemistry*, vol. 10, June 1975, pp. 17-20.
- DUNNILL, P. «Biotechnology and Industry». *Chemistry and Industry*, 4 April 1981, pp. 204-217.
- EDGE, M.D.; GREENE, A.R.; HEATHCLIFFE, G.R.; MEACOCK, P.A.; SCHUCH, W.; SCANLON, D.R.; ATKINSON, T.C.; NEWTON, C.R.; MARKHAM, A.F. 1981. Total synthesis of a human leukocyte interferon gene. *Nature* (London), vol. 292., n° 5825, p. 756-762.
- ELMERICH, C. 1979. Génétique et régulation de la fixation de l'azote. *Physiologie végétale* (Paris), vol. 17, n° 4, p. 883-906.
- EMEJUIWE, S.O.; OGUNRI, O.; SANNI, S.O. (dir. publ.). 1981. *GIAM VI Global Impacts of Applied Microbiology Conference*. London, New York, Academic Press, 652 p.
- FERRANDIZ, F. (1981). Manipulaciones genéticas. ADN recombinante. Discurso de ingreso en la Real Academia de Farmacia. Barcelona.
- FOWLER, M. 1981. Plant cell biotechnology to produce desirable substances. *Chemistry and industry*, n° 7, p. 229-233.
- FOX, J.L. «Biotechnology on Campus», *Chem. Eng. News*, 12 October 1981, pp. 39-44.
- FREEMAN, K. 1982. Join the queue for monoclonals. *Nature* (London), vol. 296, n° 5856, p. 384.
- GOMA, G. y P. MONSAN. 1983. Les bioindustries ontelles un avenir?. *La Recherche* 14, (147) 1149-1156.
- GREGORY, G. 1982. Biotechnology. Japan's growth industry. *New scientist* (London), vol. 95, n° 1316, p. 308-310.
- GRILLS, F.S.M. 1977. Patenting developments with Microorganisms and their products. En *Topics in Enzyme and Fermentation Biotechnology*. Ellis Horwood Ltd, Londres.
- GLOVER, S.W. and HOPWOOD, D.A., eds, «Genetics as a Tool in Microbiology» *Society for General Microbiology Symposium*, n° 31, Cambridge University Press, 1981.
- HANSON, E.D. 1982. Recombinant DNA and Responsible Intervention. *Bioscience* 32, 730-733.
- HENNEQUIN, JR.; STECK, P.; RONCUCCI, R. 1982. Cultures de cellules végétales: des perspectives industrielles nouvelles. *Biofutur* (Paris), n° 4, p. 11-17, n° 5, p. 41-47.
- HITZEMAN, R.A.; HAGIE, F.E.; LEVINE, H.L.; GOEDDEL, D.V.; AMMERER, G.; HALL, B.D. 1981. Expression of a human gene for interferon in yeast. *Nature* (London), vol. 293, n° 5835, p. 717-722.
- HOGAN, B.; WILLIAMS, J. 1981. Integration of foreign genes into the mammalian germ line: genetic engineering enters a new era. *Nature* (London), vol. 294, n° 5836, p. 9 et 10.
- HOPWOOD, D.A. «The Genetic Programming of Industrial Microorganisms», *Scientific American*, vol. 245, September 1981, pp. 67-78.
- JARVIS, B. and HOLMES, A.W. «Biotechnology in relation to the Food industry, Prod. 2nd European Congress on Biotechnology», *J. Chem. Technol. Biotechnol.* vol. 32, 1982, pp. 224-232.
- JOHNSON, I.S. 1983. Human insulin from recombinant DNA Technology *Science* 219, 632-637.
- JOZEFONVICZ, J.; JOZEFOWICZ, M. 1982. Les biomatériaux. *La Recherche* (Paris) vol. 13, n° 134, p. 708-718.
- KAYTON, I. 1983. Does copyright law apply to genetically engineered cells?. *Trends in Biotechnology* 1, 2-3.
- KELLY, G. 1982. Les manipulations génétiques d'embryons. *La Recherche* (Paris), vol. 13, n° 135, p. 832-842.
- KIRSOP, B. 1983. Culture Collections — Their services to biotechnology. *Trends in Biotechnology* 1, 4-8.

- KHORANA, H.G. 1979. Total synthesis of a gene. *Science* (Washington), vol. 203, n° 4381, p. 614-625.
- KÖHLER, G.; MILSTEIN, C. 1975. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* (London) vo. 256, n° 5517, p. 495-497.
- LARKINS, S.B.C. *et al.* «Production and Distribution of Agricultural Wastes in the United Kingdom and their Potential Use as an Energy Source» in *Energy Conservation and the Use of Renewable Energies in the Bio-Industries*. ed. F. Vogt, Pergamon Press, Oxford, 1981, pp. 335-351.
- LEDER, P. 1982. The genetics of antibody diversity. *Scientific American* (New York), vol. 246, n° 5, p. 72-83.
- LECOCO, A.L. 1982. Les microbes contre la pollution chimique. *La Recherche* (Paris), vol. 13, n° 131, p. 382 et 383.
- LILLY, M.D. «Immobilized Enzyme Reactors», *Proc. 1st European Congress on Biotechnology*. Dechema Monograph n° 82, 1979, pp. 165-180.
- MANDUJANO, I.A.; ALFONSO FELIX, A.A.; MARTÍNEZ, A.M. 1981. *Biogas, energía y fertilizantes a partir de desechos orgánicos*. Manual para el promotor de la tecnología. Quito, Organización Latinoamericana de Energía (OLADE).
- MAKINS, J.G. and HOLT, G. «Liposome-Protoplast Interactions. Proc. 2nd European Congress on Biotechnology», *J. Chem. Technol. Biotechnol.* vol. 32, 1982, pp. 347-353.
- MARTÍN, J.F. 1980. Diseño racional de microorganismos con fines industriales. *Investigación y Ciencia* 41, 94-106.
- MILSTEIN, C. 1980. Monoclonal antibodies. *Scientific American* (New York), vol. 243, n° 4, p. 56-65.
- MORGAN, J. and WHELAN, W.J., eds, *Recombinant DNA and Genetic Experimentation*, Pergamon Press, Oxford, 1979.
- NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, 1977. *Methane generation from human, animal and agricultural wastes*. Washington, D.C. National Academy of Sciences. 14 p.
- NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, 1979. *Microbial processes: promising technologies for developing countries*. Washington, D.C. 198 p.
- NEWMARK, P. 1980. Biotechnology. Products work. *Nature* (London), vol. 285, n° 5767, p. 607.
- NEWMARK, P. 1980. The origins of biotechnology. Who's ahead, who's behind? *Nature* (London), vol. 283, n° 5743, P. 123, 124.
- NEWMARK, P. 1981. Benefits and snags of yeast plasmids. *Nature* (London), vol. 290, n° 5802, p. 77.
- NEWMARK, P. 1981. Interferon: decline and stall. *Nature* 291, 105.
- NEUMARK, P. 1983. Will peptides make vaccines?. *Nature* 305, 9.
- NORMAN, C. 1982. El impacto de la Biotecnología. *Facetas* 4, 29-38.
- NOVICK, R.P. 1980. Plasmids. *Scientific American* (New York), vol. 243, n° 6, p. 76-90.
- NOVINSKI, R.C. *et al.* 1983. Monoclonal antibodies for diagnosis of infectious diseases in humans. *Science* 219, 637-641.
- OLADE. 1981. *Biogas. Una bibliografía mundial*. Quito. Organización Latinoamericana de Energía (OLADE) e Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura (HCA), San José, Costa Rica, 207, p. (Serie Publicaciones especiales, 5).
- OLD, R.W. and Primrose, S.B., *Principles of Gene Manipulation —an Introduction to Genetic Engineering*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1980.
- OSUSKY, P. 1982. L'insuline humaine: une prouesse biotechnologique. *Biofutur* (Paris), n° 3, p. 25-34.
- OVTCHINNIKOV, Y.A. 1982. La biologie au service de l'homme. *Impact: science et société* (Paris, Unesco), vol. 32, n° 3, p. 421-425.

- PALSSON, B.O.; FATH-AESHAR, S.; RUDO, D.E.; LIGHTFOOT, E.N. 1981. Biomass as a source of chemical feedstocks: an economic evaluation. *Science* (Washington), vol. 213, n° 4507, p. 513-517
- PERLMAN, D. «Fermentation Industries... Quo Vadis?» *Chemical Technology*, vol. 7, 1977, pp. 434-443.
- PIMENTEL, D. 1982. Biomass energy. *Bioscience* 32, 769.
- PIRT, S.J. «Anaerobic Microbial Digestion as a Route to Methane and Renewable Carbon Sources» in *Future Sources of Organic Raw Materials*, CHEMRAWNI, ed. L.E. St. Pierre and G.R. Brown, Pergamon Press, Oxford, 1978, pp. 543-549.
- PIRT, S.J. et al. «The Photosynthetic Efficiency of *Chlorella* Biomass Growth with Reference to Solar Energy Utilisation», *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, vol. 30, 1980, pp. 25-34.
- PONTECORVO, G. «Presidential Address», *2nd International Symposium on the Genetics of Industrial Microorganisms*, Ed. K.D. Macdonald, Academic Press, London, 1976.
- POSTGATE, S.R. 1980. Nitrogen fixation in perspective. En: Stewart, W.D.P.; Gaion, J.R. (dir. publ.). *Nitrogen fixation (Proc. Phytochem. Soc. Eur.)*, p. 423-434. London, Academic Press.
- PRAMER, D. 1983. Interdependence in Biotechnology. *Bioscience* 33, 357.
- REDFEARN, J. 1980. *Biotechnology. UK company gells. Nature* (London), vol. 287, n° 5781, p. 381.
- . 1981. UK biotechnology. Still striving. *Nature* (London), vol. 294, n° 5836, p. 6 et 7.
- . 1982. Microbial collections. Bugs in hazard. *Nature* (London), vol. 295, n° 5844, p. 6 et 7.
- . 1982. Universities in industry. Imperial goals. *Nature* (London), vol. 296, n° 5856, p. 382.
- . 1982. UK biotechnology. A start in sight. *Nature* (London), vol. 296, n° 5860, p. 794.
- REBM, H.J.; REED, G. (dir. publ.) 1981. *Biotechnology. A Comprehensive treatise*. 8 vol. Weinheim, Verlag Chemie; Letchworth, U.K. The Royal Society of Chemistry, Distribution Centre, Blackhorse Road.
- RICH, V. 1981. Soviet biotechnology. *Nature* (London), vol. 292, n° 5824, p. 574.
- ROBERTS, L. 1982. A herpes vaccine: A new effort using recombinant DNA. *Bioscience* 32, 777-779.
- ROCHAIN, J.D.; VAN DUBERVIONR, J. 1982. Transformation of the green alga *Chlamydomonas reinhardtii* with yeast DNA. *Nature* (London), vol. 296, p. 70-72.
- SALOMON, J.J. (dir. publ.) 1982. *L'impacto des biotechnologies sur le Tiers Monde*, Colloque organisé dans le cadre du Programme FAST de la Commission des Communautés européennes en coopération avec le CNRS et L'Unesco, 2-4 février 1982. Paris, Centre Science, technologie et société, Conservatoire national des arts et métiers, 268 p.
- SARMA, V. 1983. Biotechnology. Australian programme revamped. *Nature* 303, 648.
- SASSON, A. Biotechnology —new hopes, new problems. En: Kinnon, C.M.; Kholodilin, A.N.; Opel, V. (dir. publ.) 1981. *From biology to biotechnology. Progress, protagonists and prospects in life science*, p: 137-144. Brno, Czechoslovakia, Unesco and the Mendelianum of the Moravian Museum, 153 p.
- SASSON, A.; Da SILVA, E.J. 1983. Biotechnologies et Bio-industrie: nouvelles perspectives, nouveaux problèmes. *La Recherche* (Paris).
- SASSON, A.; Da SILVA, E.J. 1983. *Biotechnologies un probleme de societe. La Recherche* 14 (147), 1156-1161.
- SAKAGUCHI, K. and OKANISHI, M. «*Molecular Breeding and Genetics of Applied Microorganisms*» Kodansha/Academic Press, 1981.
- SAUNDERS, G., ALLSOP, A. and HOLT, G. «Developments in Mutagenesis. Proc. 2nd European Congress on Biotechnology», *J. Chem Technol. Biotechnol.*, vol. 32, 1982, pp. 354-364.
- SARGEANT, K. and EVANS, C.G.T. *Hazards Involved in the Industrial Use of Microorganisms*, Commission of the European Communities, EUR 6349, Brussels, 1979.

- SHAPLEY, D. 1982. Genetic engineering. Human insulin. *Nature* (London), vol. 300, n° 5888, p. 100-101.
- SCRIBAN, R. (dir. publ.) 1982. *Biotechnologie*. Paris, Librairie Lavoisier, 616 p.
- SINSHEIMER, R. 1975. Troubled dawn for genetic engineering. *New scientist* (London), vol. 68, n° 971, p. 148-151.
- STEIN, M.D. 1981. Biotechnology. UN plans centre. *Nature* (London), vol. 293, n° 5834, p. 600.
- STEWMAN, S.; LINCOLN, D., et al. 1981. Recombination DNA breakthroughs in agriculture, industry and medicine. A Delphi study. *Futures*, vol. 13, n° 2, p. 128-140.
- SUN, M. 1982. DNA rules kept to head off new laws. *Science* (Washington), vol. 215, n° 4536, p. 1079 et 1080.
- STEINHART, P. 1982. The future promise of biotechnology. *Economic impact* (Washington, U.S. International Communication Agency), vol. 3, p. 41-47.
- SHERWOOD, R.; ATKINSON, T. 1981. *New microbes for genetic engineers*. *New scientist* (London), vol. 91, n° 1270, p. 665-668.
- SITTIG, W. «The present state of fermentation reactors, Proc. 2nd European Congress on Biotechnology». *J. Chem. Technol. Biotechnol.* vol. 32, 1982, pp. 47-58.
- STOURDE, Y. 1983. The Science and Technology Revolution. Potentialities and Problems. *Journal of Japanese Trade and Industry*, 1983, p. 3.
- SCHUURING, C. 1982. Biotechnology. Dutch go-ahead. *Nature* (London), vol. 296, n° 5859, p. 698.
- SCHUURING, C. 1982. New era vaccine. *Nature* 296, 792.
- TANNENBAUM, S.R. and WANG, D.I.C., eds, *Single Cell Protein II*, MIT Press, Cambridge, USA. 1975.
- TÉOULE, R. 1982. Les gènes artificiels. *La recherche* (Paris), vol. 13, n° 131, p. 340-347.
- TISDELL, C.A., *Science and Technology Policies: Priorities of Governments*, Chapman and Hall, London, 1981.
- TONG, G.E. «Industrial Chemicals from Fermentation», *Enzyme and Microbial Technology*, vol. 1, 1979, pp. 173-179.
- UNEP, 1981. *Biogas fertilizer system. Technical report on a training seminar in China*. Nairobi, UNEP (Programme des Nations Unies pour l'environnement). 86 p. (UNEP reports and proceedings series, 2).
- UNESCO/UNEP/ICRO. *MIRCEN news, bulletin prepared jointly by the UNEP/UNESCO/ICRO Panel on Microbiology and Unesco to provide information on the activities of the regional Microbial Resources Centres (MIRCENs)*. Paris, Unesco, Division of Scientific Research and Higher Education.
- VASIL, I.K., AHUGA, M.R. and VASIL, V. «Plant Tissue Culture in Genetics and Plant Breeding». *Advances in Genetics*, vol. 20, 1979, pp. 127-215.
- WANG, D.I.C., COONEY, C.L., DEMAIN, A.L., DUNNILL, P., HUMPHREY, A.E. and LILLY, M.D., *Fermentation and Enzyme Technology*. Wiley, New York, 1979.
- WADE, N. 1982. Hybridomas: the making of a revolution. *Science* (Washington), vol. 215, n° 4536, p. 1073-1075.
- WALGATE, R. 1980. The biology business. *Nature* (London), vol. 293, n° 5743, p. 125-127.
- . 1982. Interferon used at last. *Nature* (London), vol. 295, n° 5847, p. 273.
- . 1983. French Biotechnology. Making a splash. *Nature* 305, 88.
- . 1980. UK biotechnology. The Spinks report. *Nature* (London), vol. 284, n° 5756, p. 502 et 503.

- . 1982. UK director for US Biogen laboratory. *Nature* (London), vol. 295, n° 5844, p. 5.
- WALSH, J. 1981. Biotechnology boom reaches agriculture. *Science* (Washington), vol. 213, n° 4514, p. 1339-1341.
- WILKINSON, J. 1980. Engineering a genetic revolution. *New scientist* (London), vol. 85, n° 1197, p. 728 et 729.
- WATSON, J.D. y J. TOOZE. 1981. The DNA Story. A documentary history of gene cloning. Freeman and Co. San Francisco.
- YAMADA, K. «Bioengineering Report: Recent Advances in Industrial Fermentation in Japan». *Biotechnology and Bioengineering*, vol. 19, 1977, pp. 1563-1621.
- YANCHINSKI, S. 1981. Universities take to the market place. *New scientist* (London), vol. 192, n° 1282, p. 675-677.
- ZAHNER, H. «The Search for New Secondary Metabolites» in Antibiotics and Other Secondary Metabolites, ed. R. Hutter *et al.*, Academic Press, London, 1978, pp. 1-17.
- ZUCKERMAN, A.J. 1982. Developing synthetic vaccines. *Nature* (London), vol. 295, n° 5845, p. 98 et 99.

#### INFORMES Y REFERENCIAS GENERALES

- Sciences de la vie et société*. Rapport présenté à M. le Président de la République. F. Gross. F. Jacob et P. Royer, La Documentation française, Paris, 1979.
- Biochnologies et Bio-industrie*. Rapport préparé par J. de Rosnay, Institut Pasteur, Paris, 1979 (annex to the report «Sciences de la vie et société»).
- Biotechnology*. A joint Report by ACARD, ABRC and Royal Society. HMSO. London, March 1980.
- Biotechnology in Canada: Promises and Concerns*. Proceedings of a Workshop sponsored by the Institute for Research on Public Policy and the Science Council of Canada, September 1980.
- La Biotechnologie demain?* Rapport au Premier Ministre par J.C. Pelissolo. La Documentation française, Paris, Décembre 1980.
- Biotechnology: A Development Plan for Canada*. A Report of the Task Force on Biotechnology to the Minister of State for Science and Technology, February 1981.
- Impacts of Applied Genetics. Microorganisms. Plants, and Animals*. A Report by the Office of Technology Assessment. U.S. Congress, April 1981.
- Biotechnology: A Dutch Perspective*. A Report by the Netherlands Study Centre for Technology Trends, edited by J.H.F. van Apeldoorn, 1981.
- Biotechnology for Australia*. A Report to the Executive of CSIRO by a Special Committee of Review, June 1981.
- Biotechnology and Education*, The Royal Society, London, 1981.
- Technical Change and Economic Policy*, OECD, Paris, 1980.
- The Future of University Research*, OECD, Paris, 1981.
- Genetic Engineering Safety Aspects of Recombinant DNA Work*. Economic and Social Committee of the European Communities, 81-014, Brussels, 1981.
- North-South: A Program for Survival*, The Report of the Independent Commission on International Development Issues under the chairmanship of Willy Brandt, Pan Books Ltd, London and Sydney, 1980.
- Microbial Technology: Current State, Future Prospects*. 29th Symposium of the Society for General Microbiology. eds. A.T. Bull, D.E. Ellwood and C. Ratledge, Cambridge University Press, 1979.

*New Horizons in Industrial Microbiology*. The Royal Society, London, 1980. Contributions to this Discussion Meeting also reported in Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Vol. 290 (Nº 1040) pp. 277-430.

*Biotechnology, a Hidden Past, a Shining Future* (1980). 13th International TNO Conference, Netherlands Central Organisation for Applied Scientific Research, The Hague.

«Industrial Microbiology». Special issue of Scientific American, September 1981, Vol. 245 (Nº 3).

*Genetic engineering and biotechnology monitor* (UNIDO, Organisation des Nations Unies pour le développement industriel), nº 1, fevrier 1982.

*Biogas utilization and comprehensive development in China*, Paper submitted to ESCAP/UNEP Seminar on Environment and Development (Bangkok, Government of China, 8 p. 1979. Alcohol production from biomass in the developing countries. Washington, D.C., World Bank, 75 p. 1981.

«Impacts of Applied Genetics. Microorganisms, Plants and Animals». Publicado por el Office of Technology Assesment. Congress of the United States. Washington D.C. 1981.

«La Ingeniería Genética en la Biotecnología». Cuaderno nº 4. Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial, CDTI, Ministerio de Industria y Energia. Madrid, 1982.

«Les Biotechnologies. Defis et promesses». A. Sasson. UNESCO. Paris, 1983.

«Biotechnology. International Trends and Perspectives», OECD, Paris, 1982.

Con independencia de la bibliografía que se ha relacionado, consideramos oportuno añadir que en los últimos tiempos han comenzado a aparecer varias revistas y publicaciones periódicas casi totalmente orientadas hacia la Biotecnología como las siguientes:

Advances in Biochemical Engineering. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg.

Biofutur, Le Magazine européen de biotechnologie, Edinter S.A. Paris.

Biotechnology, The International Monthly for Industrial Biology, Nature Publishing Co. MacMillan Journals Ltd. Londres.

Biotechnology Advances. Research Reviews and Patent Abstracts. Pergamon Press, Oxford y Nueva York.

Biotechnology Letters, Science and Technology Letters, Kew, Surrey.

European Journal of Applied Microbiology and Biotechnology, Springer International, Heidelberg.

Fermentation Technology Today - Proceedings of the International Fermentation Symposium. Society of Technology, Japón.

Genetic Engineering a Biotechnology Yearbook, 1983. Editada por A.G. Walton y S.K. Hammer, Elsevier, Amsterdam.

Journal of Chemical Technology and Biotechnology. Contribuciones al II Congreso Europeo sobre Biotecnología. Blackwell Scientific, Oxford.

MIRCEN, News, Departamento de Investigación Científica y Educación Superior de la UNESCO.

Topics in Enzymes and fermentation biotechnology. Ellis Horwood Ltd. Nueva York y Londres.

Trends in Biotechnology. Publicada por Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam.

