

Breve reseña sobre Biotecnología

Carolina Arias¹ y Ana Macías¹

¹ *Depto. de Fisiología, Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina*

Fecha de recepción del manuscrito: 01/09/2016

Fecha de aceptación del manuscrito: 15/12/2016

Fecha de publicación: 15/03/2017

Resumen— La biotecnología desarrolla productos y servicios dirigidos a la agricultura, la industria alimentaria/farmacéutica/textil/ del papel/del biocombustible, etc. Entre los servicios están todos aquellos referidos a la bio-remediación de suelos, agua y aire contaminados, la reproducción asistida, la medicina personalizada y el diagnóstico médico entre otros. Esta tecnología surge fundamentalmente del aprendizaje del manejo del ADN y del conocimiento de la información del propio ADN. Entre las técnicas del manejo del ADN están las de transferencia de genes de una especie a otra no emparentada, y las modificaciones del propio genoma de los individuos.

Palabras clave— Biotecnología-Productos Biotecnológicos-Servicios Biotecnológicos

Abstract— Biotechnology develops products and services for agriculture/ food / pharmaceutical / textile / paper industry / biofuel, etc. Among the services are all those related to bio-remediation of soil, water and polluted air, assisted reproduction, personalized medicine and medical diagnosis among others. This technology arises primarily from learning of how to manipulate DNA and the knowledge of DNA information itself. Among the DNA manipulation techniques are the transfer of genes from one species to another unrelated, and changes introduced in the own genome of a species.

Keywords— Biotechnology-Biotechnology Products-Biotechnology Services.

INTRODUCCIÓN

La Biotecnología es la base de una industria que produce productos biológicos y de servicios. Es de amplio uso actual en la agricultura, la industria de la alimentación/farmacéutica/textil/del papel, la reproducción asistida, el diagnóstico médico, el bio-combustible, la bio-remediación. Surge de investigaciones científicas y técnicas multidisciplinarias, con un protagonismo fundamental de la Genética, desarrolladas tanto en organismos públicos como privados.

Los conocimientos genéticos de todos los organismos, desde los uni a los multicelulares incluido el hombre, son la base de la Biotecnología. Hitos importantes que la han propulsado son: el conocimiento de la estructura molecular del ADN y sus funciones, el aprendizaje del manejo del ADN, el conocimiento de cómo se puede transferir ADN de un organismo a otro, la secuenciación de los genomas, la reacción en cadena de la polimerasa y la edición genómica entre otros.

Los productos biotecnológicos pueden ser organismos, los cuales son modificados genéticamente. Los hay de dos tipos: aquellos cuya modificación resulta de incorporar genes de otra especie de tal manera que adquieren una o más características nuevas y se los denomina individuos transgénicos, y aquellos a los que se modifica sus propios genomas. Entre estos últimos se puede eliminar parcial o totalmente un

Dirección de contacto:

Ana Macías Av. Vélez Sarsfield 299, 5000 Córdoba, Tel-Fax 035143320197, ana.macias@unc.edu.ar

gen o genes o se pueden aumentar las dosis génicas, también se puede cambiar un gen o varios genes defectuosos por normales.

Por el alto impacto que estos productos/servicios tienen o pueden tener en la vida de los individuos y la naturaleza, los mismos son rigurosamente examinados por organismos nacionales e internacionales altamente competentes, previo a su aprobación y consecuente comercialización. Además, los productos pueden ser analizados desde un punto de vista bioético y legal por comités científicos. La fase de aprobación puede ser larga, por ej. la aprobación para la comercialización del salmón transgénico se demoró aproximadamente 20 años [1]. Cabe destacar que los productos biotecnológicos están sujetos a un monitoreo permanente.

Para producir productos biotecnológicos se deben constituir empresas, en las que participan distintos profesionales: biólogos moleculares, médicos, agrónomos, veterinarios, ingenieros, abogados y financistas entre otros. Los inversores deben tener una gran capacidad financiera, ya que el desarrollo de un producto puede llevar un mínimo de 10 años.

Los productos/servicios biotecnológicos han tenido un impacto positivo en la sociedad. Basta citar la producción de insulina humana en bacterias [2] y leche de bovinos [3]. Los diabéticos insulina dependientes constituyen una población mundial de 246 millones de individuos que requieren de insulina diariamente. Para 2025 se estima que serán 380 millones [4]. La insulina recombinante con altísimo grado de pureza vino a reemplazar a la que se obtenía del páncreas de los bovinos y cerdos cuyo grado de pureza era inferior, de costo superior y con un alto riesgo de transmisión de enfermedades.

Los productos biotecnológicos presentan grandes ventajas y soluciones, por lo cual, en el futuro solo cabe esperar un gran progreso en esta área. A continuación vamos hacer una muy breve reseña de algunos productos/servicios, desarrollados en plantas, animales y microorganismos y para finalizar una sucinta perspectiva para el sector.

Plantas

Las plantas modificadas genéticamente se pueden clasificar en productos de:

1º Generación: aquellos dirigidos al “aumento de la productividad, reducción en el uso de agroquímicos, conservación de la tierra cultivable, mejor manejo del agua y la energía, reducción de la contaminación del ambiente y los beneficios para la salud humana derivados de estos aspectos” [5].

Hace 30 años una empresa belga desarrolló la primera planta modificada genéticamente. Esta fue una planta de tabaco a la que se incorporó un gen proveniente de la bacteria *Bacillus thuringiensis* que da lugar a una toxina (Bt) a la que son sensibles los insectos, es decir un insecticida natural [6]. Luego vino la soja RR (RoundUp Ready) desarrollada por la compañía estadounidense Monsanto junto con el herbicida glifosato comercialmente llamado RoundUp. La planta contiene el gen de la enzima EPSPS proveniente de una bacteria del género *Agrobacterium* la cual interviene en la síntesis del aminoácido glicina. Esta versión de la enzima es resistente a su inhibidor el herbicida glifosato. Hoy en general estas dos características son introducidas en la soja, el maíz, el algodón, la colza, el trigo, el girasol, entre otras plantas. No se ha detectado daño ambiental, ni humano ni sobre los polinizadores de la toxina Bt, por lo cual, esta característica es considerada amigable con la naturaleza. No ocurre lo mismo con la resistencia al glifosato. En primer lugar han aparecido plantas resistentes al mismo, lo cual reduce el efecto del herbicida. Segundo hay experimentación en animales que indican que el glifosato es cancerígeno, no se ha demostrado en el hombre [7]. Esto último ha hecho que la Unión Europea, renueve por 18 meses a partir del 30 de junio de 2016 la comercialización de RoundUp hasta que se realicen pruebas que dictaminen al respecto [8]. Cabe destacar que ya hay sojas resistentes a otros herbicidas y que eventualmente podrían reemplazar a la Soja RR.

En Argentina, institutos dependientes del CONICET, han desarrollado una soja resistente a la sequía debida a un gen de girasol [9] y una papa resistente al virus PVY debido a un gen del envoltorio del virus que le confiere a la planta una “pseudo-inmunidad” [10]. Ambos productos fueron aprobados en 2015.

Existe una cantidad importante de papas modificadas vamos a mencionar dos: una para uso industrial y otra alimentario desarrolladas por

la empresa alemana BASF. Las papas contienen amilasas y amilopectina, las útiles industrialmente son estas últimas. Se ha modificado la papa para que produzcan sólo amilopectina y evitar una parte del proceso de purificación [11]. A papas comestibles se les ha incorporado un gen de arroz lo cual le otorga resistencia a un gusano que come sus raíces [12]. Ambos desarrollos producen polen estéril, por lo cual, solo se reproducen por el tubérculo.

Entre las frutas disponibles están aquellas modificadas para retrasar su maduración, facilitando el transporte y la pérdida de vitaminas. En general el procedimiento que se sigue es inhibir alguna de las enzimas oxidativas con las que cuenta la planta [13].

Plantas en la producción de bio-combustible son aquellas que producen una buena cantidad de aceites. En este campo se pretende conseguir plantas que crezcan en sitios extremos, de tal manera que no compitan con las que son para alimentos. Por lo tanto, son plantas resistentes a la sequía y además se les incorpora ciertas características que se activan solo durante la purificación para facilitar y abaratar su costo de producción [14].

El bosque transgénico [15]. Álamo, pino, plátano y eucaliptos son los elegidos porque tienen un crecimiento rápido y un tronco recto de gran aprovechamiento en la industria del papel y la madera. Hay un álamo modificado para bajar su contenido en lignina y así abaratar el costo en la purificación de la celulosa. Son árboles estériles y se utilizan solo comercialmente. China es el único país que ya ha iniciado la plantación de álamos con estas características. Sería interesante, incorporar genes de crecimiento rápido a los árboles de nuestro bosque nativo, lo cual permitiría que estas especies de crecimiento extra-lento se utilizaran para re-forestar.

2º Generación: Plantas modificadas dirigidas a proveer de “mayores beneficios para los consumidores como un mejoramiento nutricional (proteínas, aceites, vitaminas y minerales) la eliminación de alérgenos, la fito-remediación (la utilización de plantas para la recuperación de ambientes contaminados) y la utilización de plantas como bio-reactores para producir vacunas, anticuerpos y proteínas en general de uso terapéutico o industrial” [5].

Dentro de este grupo de plantas está el arroz dorado [16], desarrollado en colaboración por científicos de dos universidades una suiza y otra alemana. Estos científicos y sus respectivas instituciones otorgaron derechos de patente gratuitos siempre que el productor de arroz no supere los US\$ 10.000 de ganancias anuales. Este arroz posee una enzima proveniente de maíz la cual se la expresa en el endospermo de la semilla produciendo Beta-carotenos precursores de la vitamina A, por eso el color amarillo de la semilla. Está dirigido a lugares como África y Asia donde la base o la única alimentación está constituida por el arroz. Estas poblaciones sufren un déficit en vitamina A, y entre los problemas que puede provocar tal déficit esta la ceguera.

Otro proyecto pretende mejorar el contenido proteico en la soja, el cual ya es de alta calidad. Mejorarlo para que contengan todos los aminoácidos esenciales, es decir todos aquellos aminoácidos que nosotros no podemos sintetizar. También se pretende eliminar los factores no nutritivos como el inhibidor de tripsina (la tripsina es una enzima necesaria en la digestión de los alimentos) y los factores alérgenos con los que cuenta [5]. Sumado todas las características estaríamos ante la super-soja.

Las plantas como bio-reactores en la producción de fármacos, vacunas y plásticos. Un desarrollo israelí produce glucocerebrosidasa en zanahorias [17]. La glucocerebrosidasa es una enzima que actúa sobre los lípidos, su ausencia debido a una mutación en el gen de la enzima produce la enfermedad de Gaucher que afecta el hígado, el bazo, la médula ósea y los huesos, su ingestión revierte los daños. Esta es una enfermedad hereditaria con una incidencia 1:50.000 en la población en general y de 1:450 entre individuos judíos asquenazí. La producción de fármacos y vacunas en plantas tiene un gran futuro, ya que las plantas pueden crecer en ambientes aislados y la purificación de los productos lleva una garantía; de haber contaminantes estos pertenecen a las plantas las cuales son muy diferentes a nosotros y no compartimos patógenos con ellas. Una planta propuesta como bio-reactor es el tabaco, la cual produce una biomasa muy importante. De concretarse este proyecto sería el resurgir de las plantaciones de tabaco.

Siendo los plásticos polímeros de carbono, los mismos se pueden producir en plantas con la gran ventaja que serían biodegradables [5]. El gran problema es que su producción a gran escala es costosa. Sin embargo, se debería tener en cuenta los costos de la limpieza de plásticos no biodegradables.

Plantas, como el girasol, el álamo etc. pueden actuar en la bio-remediación incorporando metales pesados, modificándolos a través de su metabolismo y evaporándolos en productos menos tóxicos. También puede ocurrir que estos productos se concentren en sub-productos de la planta con la ventaja que estos últimos son biodegradables [5]. Las plantas acuáticas, algas, camalotes modificados podrían actuar en la descontaminación del agua.

Como era de esperar la transgénesis llegó también a flores y plantas ornamentales. Ya existen en el mercado rosas y claveles azules que llevan el “gen blue” [5].

3º Generación: Plantas modificadas en “su morfología, manipulación de la floración, un mejoramiento en la eficiencia fotosintética, etc.”[5]. El desarrollo de estas plantas va a depender del conocimiento genético que se tenga de las mismas, el cual esta progresado con la secuenciación de los genomas. Es posible imaginar plantas que produzcan más oxígeno, frutales enanos que faciliten la recolección, plantas estériles condicionales, etc.

Animales

El tambo farmacológico. Son vacas, cabras, ovejas modificadas genéticamente, para que en su leche se produzcan proteínas humanas como la hormona del crecimiento, insulina, lactoferrina, lisozima, factores de coagulación, etc.

En Argentina se produjo una vaca doble transgénica que produce lactoferrina y lisozima que son dos proteínas presentes en la leche materna que no están en la de vaca, por lo cual este animal llamado ROSITA ISA (INTA-Universidad de San Martín-Argentina) produce leche maternizada [18]. Este producto fue muy aplaudido internacionalmente. También se produjo a PAMPA MANSA que es una ternera clonada y transgénica que expresa en la leche la hormona de crecimiento humana [19]. Es de destacar que anteriormente la hormona de crecimiento se obtenía de glándula pituitaria de

cadáveres humanos, lo cual llevó a la aparición en algunos individuos tratados de la enfermedad de Creutzfeldt Jacob la variante humana de la Encefalopatía Espongiforme Bovina (enfermedad de la vaca loca). Últimamente, se habla de que puede existir una forma transmisible del Alzheimer, analizada justamente de individuos tratados con hormona de crecimiento obtenida de cadáveres [20]. Estos gravísimos hechos ponen de relieve la importancia de los beneficios de la bio-tecnología.

La clonación en mamíferos, se inició con la oveja Dolly [21]. Actualmente la técnica ha progresado mucho, se lleva a cabo a partir de núcleos embrionarios lo cual la hace más eficiente. Estos núcleos embrionarios provienen de células diferenciadas que se las vuelven embrionarias. La clonación permite la reproducción de organismos singulares en producción de carne, de leche, etc. También se han clonado individuos muertos como es el caso de la vaca argentina SAMBA [22].

El trabajo de clonación conduce a un conocimiento del manejo de embriones y de células madres. Las células madres son células embrionarias que pueden ser utilizadas en el reemplazo-regeneración de órganos. La clonación y la manipulación de embriones humanos están prohibidas. Por lo cual, este conocimiento viene del trabajo de los veterinarios que de forma vertiginosa están probando todas estas técnicas.

Por supuesto que la biotecnología también pretende el mejoramiento animal destinado al consumo humano. En Nueva Zelanda han diseñado una vaca que produce más proteínas en su leche y está destinada a la producción de queso [5]. Otro producto de este tipo es el salmón transgénico el cual posee una dosis más de hormona del crecimiento [1]. Esta dosis extra le hace crecer el doble en la mitad de tiempo que el salmón salvaje. Es importante destacar que, la hormona de crecimiento de otros animales, no funciona en nuestro organismo. La producción de este salmón va a reducir significativamente el precio del mismo. Contrariamente, en China, se ha creado el mini-cerdo, el cual tiene una dosis menos del receptor de la hormona del crecimiento, lo cual le lleva a crecer hasta un máximo 15 kilos [23]. Por el momento, se lo utiliza en la experimentación ya que el cerdo es

más parecido a nosotros que los ratones y se lo vende como mascota.

Microorganismos

Las súper estrellas de la biotecnología, los microorganismos. Dentro de este grupo están las bacterias y las levaduras.

De acuerdo al tipo de proteína que se desea producir se elige alguna de estas células. Estas células se reproducen en grandes tanques por ej. 10.000 litros.

Es por todos conocidos la importancia de bacterias y levaduras en la elaboración de quesos, yogures, vino, cerveza, pan. Menos conocido, pero no menos importante, es la producción de enzimas. Las enzimas son utilizadas en la industria textil, de detergentes, en la propia industria alimentaria reemplazando a los microorganismos, en los tratamientos de los efluentes de la industria química, etc. Existen propuestas biotecnológicas de producir alimentos en levadura, como por ej. la clara de huevo, huevos sin huevos, la llamada comida de laboratorio. Si bien esto es posible aún no está aprobado [24].

Algunas especies de bacterias son simbioses de la plantas, en este sentido, bacterias modificadas pueden mejorar la fertilidad de los suelos y las condiciones de vida de las plantas, también se pueden utilizar en la bio-remediación del ambiente terrestre y acuático.

Se ha diseñado una bacteria sintética; en la cual se han introducido 62.000 cambios en el ADN bacteriano, de tal manera que tiene un código genético único para cuatro aminoácidos sintéticos, no naturales [25, 26]. La importancia de esto radica en que esta bacteria depende exclusivamente del hombre para vivir, ya que va requerir que se le administren esos cuatro aminoácidos. Un organismo como este ofrece muchísimas posibilidades.

Entre las levaduras estrellas queremos mencionar una que produce opio [27]. El opio es el precursor de la morfina y la codeína utilizadas en el tratamiento del dolor. Esta aplicación de llevarse a cabo es una revolución para la industria farmacéutica, que se independizaría de la producción de amapolas. Siendo este el único uso legal de esta producción, la misma se podría eliminar o quedar como ornamental.

PERSPECTIVAS

El conocimiento genómico en general y en particular del hombre va producir en el futuro grandes cambios. Por ejemplo ya se habla de neuro-tecnología, de medicina personalizada, de tecnología de los alimentos, de bacteria sintética, de producción de vacunas de forma casi inmediata a un evento epidemiológico. El dinero necesario en investigación y desarrollo en biotecnología son muy grandes incluso pueden ser astronómicamente grandes, por ejemplo el caso de la medicina personalizada, que solo pueden afrontarla China, USA, UK [28]. Esto no quita que haya Proyectos que generan soluciones a menores costos relativos, asequibles a un país como el nuestro. A pesar de las dificultades económicas Biotecnología, ya se hace en Argentina. A nivel mundial existen tantas ideas para llevar a cabo que se produce una situación curiosa, pero no nueva. Muchos países asiáticos no cuentan con suficiente cantidad de científicos para llevarlas a cabo y ofrecen facilidades a extranjeros para instalar sus laboratorios allí. Lo cual representa una excelente oportunidad para aquellos con ideas claras y grandes ambiciones, pero a la vez es una enorme pérdida para los países de origen de aquellos que se decidan.

AGRADECIMIENTOS

Carolina Arias y Ana Macías trabajan como docentes y realizan investigación en la Cátedra de Genética de la FCEF y N de la UNC. Ana Macías es además investigadora del CONICET. Agradecemos al anónimo revisor del artículo, por sus correcciones y sugerencias.

REFERENCIAS

- [1] Ledford H. (2013). "Transgenic salmon nears approval". *Nature* 497: 17-18.
- [2] Sun M. (1984). "Cohen-Boyer patent to be issued soon". *Science* 224(4646): 264.
- [3] Dalrymple MA y Garnes I. (1998). Genetically modified livestock for the production of human proteins in milk. *Biotechnol Genet Eng Rev* 15: 33-49.
- [4] Diabetes mellitus (disponible en http://www.tuotromedico.com/temas/diabetes_mellitus.htm)
- [5] Programa educativo de ArgenBio: ¿Por qué biotecnología? (disponible en <http://www.porquebiotecnologia.com.ar/>).
- [6] Sanchis V., Agaisse H., Chauvaux J. y Leredus D. (1996). "Construction of a new insecticidal *Bacillus thuringiensis* recombinant strains by using the sporulation non-dependent expression system of cryIIIA and site specific recombinant vector". *J Biotechnol* 48 (1-2): 81-96.
- [7] Glyphosate/cancer reviews (disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=glyphosate+cancer+review>)
- [8] Stokstad E. (2016). "European Commission gives controversial weed killer a last-minute reprieve". *Science* DOI: 10.1126/science.aag0630.

- [9] “Soja resistente a sequía, HAHB-4” (disponible en www.bioceres.com.ar).
- [10] “Papa resistente RPY” (disponible en <http://sidus.com.ar/>).
- [11] “Papa que produce solo amilopectina” (disponible en www.basf.com/ar/).
- [12] “Papa portadora de gen de arroz resistente a hongos” (disponible en www.basf.com/ar/).
- [13] Murata M., Nishimura M., Murai N., Haruta M., Homma S. y Itoh Y (2001). “A transgenic apple callus showing reduced polyphenol oxidase activity and lower browning potential”. *Biosci Biotechnol Biochem.* 65(2):383-8.
- [14] Shen B., Sun X., Zuo X., Shilling T., Apgar J., Ross M., Bougri O., Samoylov V., Parker M., Hancock E., Lucero H., Gray B., Ekborg N.A., Zhang D., Johnson J.C.S., Lazar G. y Raab R.M. (2012). “Engineering a thermoregulated intein-modified xylanase into maize for consolidated lignocellulosic biomass processing”. *Nature Biotechnology* 30: 1131–1136
- [15] Harfouche A., Meilan R., Kirst M., Morgante M., Boerjan W., Sabatti M. y Scarascia Mugnozza G. (2012). “Accelerating the domestication of forest trees in a changing world”. *Trends Plant Sci* 17:64-72.
- [16] Ye X., Al-Babili S., Klöti A., Zhang J., Lucca P., Beyer P. y Potrykus I. (2000). “Engineering the provitamin A (beta-carotene) biosynthetic pathway into (carotenoid-free) rice endosperm”. *Science* 287 (5451): 303-305.
- [17] Stoger E., Fischer R., Moloney M. y Ma J. K.C.. (2014). “Plant molecular pharming for the treatment of chronic and infectious diseases, annual”. *Review of Plant Biology* 65: 743-768.
- [18] Leche maternizada (disponible en inta.gob.ar/noticias/rosita-isa-produce-201cleche-maternizada201d)
- [19] “PAMPA MANSA” (disponible en www.relacionespublicas.com/.../Bio%20Sidus%20-%20Tambo%20Farm...)
- [20] Jaunmuktane Z., Mead S., Ellis M., Wadsworth J.D.F., Nicoll A.J., Kenny J., Launchbury F., Linehan J., Richard-Loendt A., Walker A.S., Rudge P., Collinge J. y Bradner S. (2015) “Evidence of amyloid-β pathology and cerebral amyloid angiopathy”. *Nature* 525: 247-250.
- [21] “Dolly” (disponible en www.roslin.ed.ac.uk/.../dolly-the-sheep/a-life-of-doll..).
- [22] “SAMBA” (disponible en: <https://www.emaze.com/@ALWOCLZZ/Clonaci%C3%B3n-en-Argentina.>)
- [23] Cyranoski D. (2015). “Gene-edited “micropigs” to be sold as pets at Chinese institute”. *Nature* 526: 18.
- [24] Devitt E. (2016). “As lab-grown meat and milk inch closer to U.S. market, industry wonder who will regulate? (disponible en <http://www.sciencemag.org/news/2016/08/lab-grown-meat-inches-closer-us-market-industry-wonders-who-will-regulate>).
- [25] Amiram M., Haimovich A.D., Fan C., Wang Y.S., Aerni H.R., Ntai I., Moonan D.W., Ma N.J., Rovner A.J., Hong S.H., Kelleher N.L., Goodman A.L., Jewett M.C., Söll D., Jesse Rinehart J. y Isaacs F.J. (2015). “Evolution of translation machinery in recoded bacteria enables multi-site incorporation of nonstandard amino acids”. *Nature Biotechnol.* 33: 1272–1279.
- [26] Bohannon J. (2016). “Mission possible: Rewriting the genetic code”. *Science* 353(6301): 739.
- [27] Thodey K., Galanie S. y Smolke C.D. (2014). “A microbial biomanufacturing platform for natural and semisynthetic opioids”. *Nature Chemical Biology* 10: 837-844.
- [28] Macintyre G., Ylstra B. y Brenton J.D. (2014). “Sequencing Structural Variants in Cancer for Precision Therapeutics”. *Trends in Genetics* 32 (9): 513-542.