

CIENCIAS NATURALES

# ORGANISMOS GENÉTICAMENTE MODIFICADOS



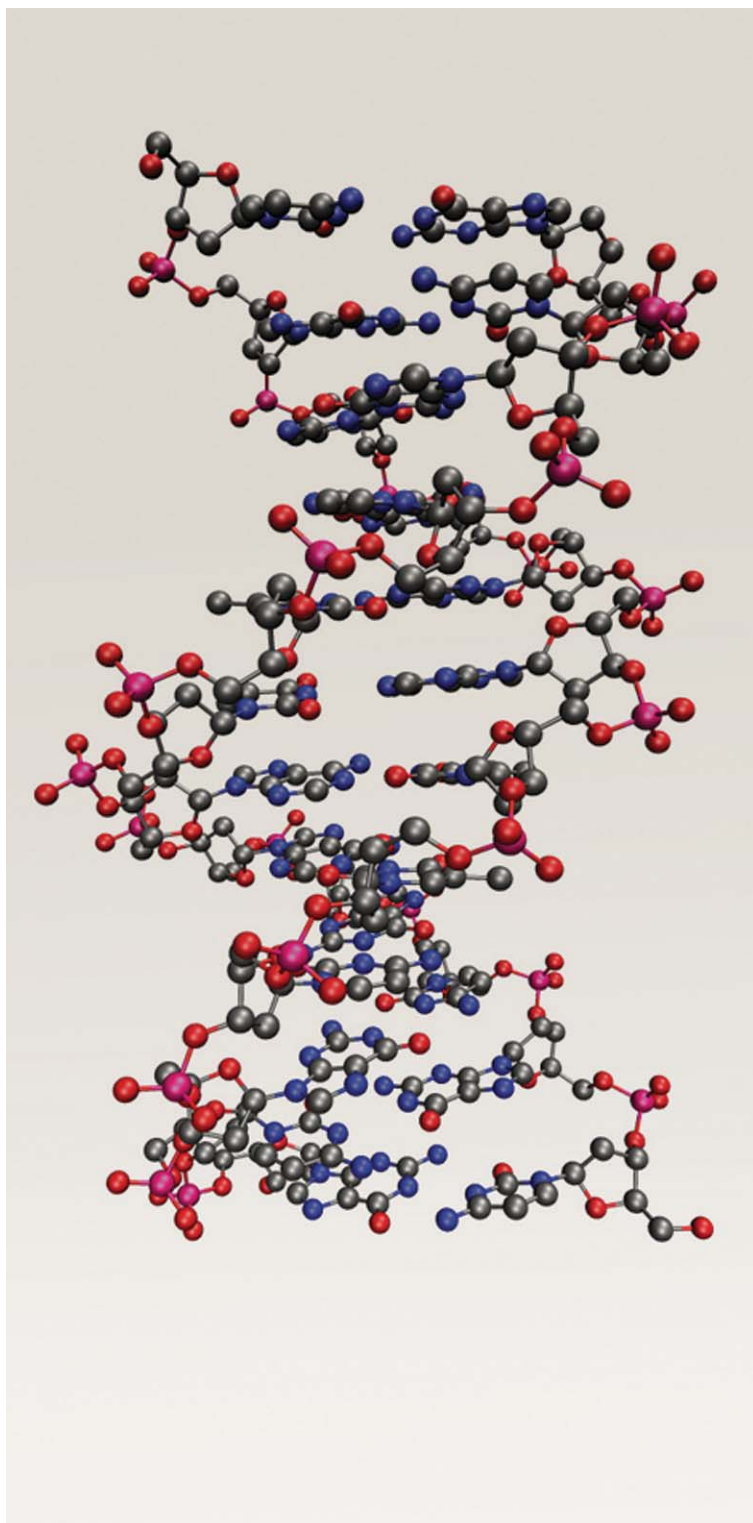
**Introducción. Una tecnología con futuro ya entre nosotros | La tecnología del ADN recombinante | Sobre híbridos, transgénicos y clones | Biotecnología y transgénicos. ¿Por qué modificar un organismo? | ¿Cómo se obtienen organismos transgénicos? | Transgénicos en la salud, en la investigación y en el campo | Transgénicos y sociedad**

**Autor:** Dr. Eduardo A. Ceccarelli (UNR y CONICET) | **Coordinación Autoral:** Dr. Alberto Kornblihtt (UBA y CONICET)

## INTRODUCCIÓN. UNA TECNOLOGÍA CON FUTURO YA ENTRE NOSOTROS

**E**n los últimos sesenta años, la biología ha experimentado un enorme avance. El advenimiento de nuevas metodologías ha permitido conocer más profundamente el funcionamiento celular y la complejidad de los organismos vivos. Hoy en día, la comprensión de los procesos biológicos implica conocer la estructura y el funcionamiento de las moléculas dentro de las células, y su relación con los fenómenos de desarrollo, de diferenciación celular y de adaptación al medio. Así, se logra una fina y acabada idea del funcionamiento de los organismos vivos. Las herramientas que han posibilitado este avance comenzaron a desarrollarse a mediados del siglo XX, cuando la estructura del ADN fue resuelta y el código genético develado. Sin embargo, no fue hasta la década de 1970 cuando se desarrollaron técnicas que permiten aislar un fragmento de ADN a partir de un genoma y luego obtener miles de copias idénticas al fragmento original. Esto es conocido como "clonar" un fragmento de ADN y se logra mediante la tecnología del ADN recombinante.

Nuevas metodologías se han ido desarrollando en estos años. Se diseñaron métodos para fabricar ADN mediante síntesis orgánica, para identificar y analizar ácidos nucleicos y proteínas, para modificarlos y manipularlos. Probablemente no existe rama de la investigación en biología, y en otras ciencias, que no se beneficie de la aplicación de la tecnología del ADN recombinante. Igualmente, muchas actividades productivas actuales utilizan estas metodologías y han generado, y seguramente lo seguirán haciendo, una amplia repercusión en la vida del hombre.



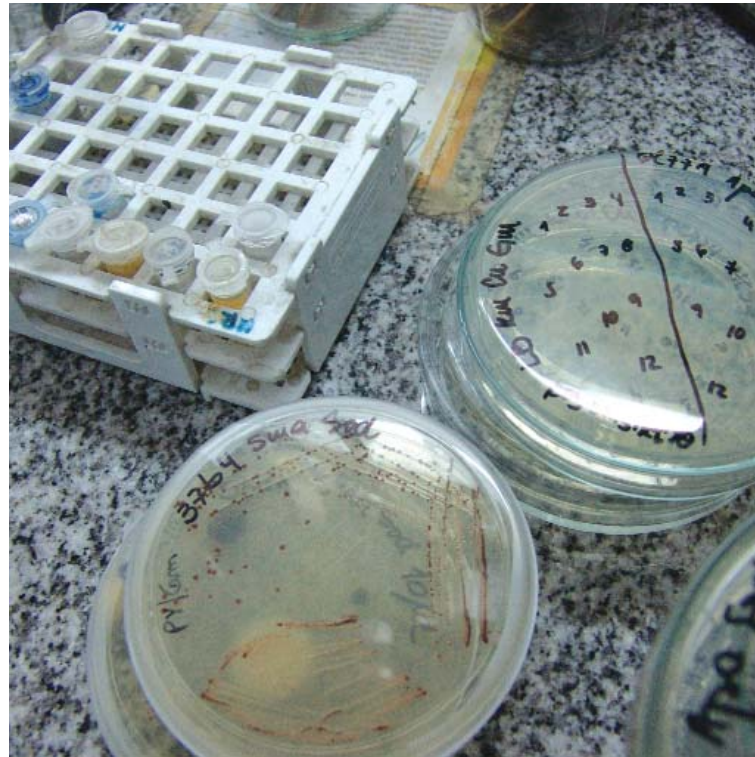
Representación del ADN.

## LA TECNOLOGÍA DEL ADN RECOMBINANTE

**E**n la tecnología del ADN recombinante, varias herramientas deben utilizarse en forma concertada para lograr el "clonado" de un fragmento de ADN. Inicialmente se realiza un corte del ADN original utilizando enzimas de restricción. Estas proteínas, presentes normalmente en bacterias, han sido aisladas y purificadas.

Cuando se las incuba en un tubo de ensayo en determinadas condiciones con el ADN reconocen secuencias específicas de bases, y en ese sitio o en otro cercano producen un corte de la cadena. Existe una gran variedad de enzimas que reconocen distintas secuencias de bases y cortan el ADN en diferentes lugares. Una vez cortados, los fragmentos de ADN pueden ser aislados y luego combinados mediante la utilización de enzimas llamadas ADN ligasas. Estas enzimas tienen la capacidad de unir fragmentos cuyos extremos son compatibles: por ejemplo, aquellos que provienen del corte de la misma enzima de restricción. Al combinar los ADN provenientes de dos lugares distintos de un mismo genoma o de genomas de diferentes organismos generamos lo que se conoce como moléculas de ADN recombinante.

Si el fragmento de interés es ligado a otro ADN llamado vector, que posee la capacidad de replicarse dentro de una célula, pueden obtenerse múltiples copias. Generalmente, para esto se utilizan bacterias y el vector es introducido en ellas mediante un proceso conocido como transformación, que involucra la captura de moléculas de ADN agregadas al medio por parte de una célula bacteriana. El vector, además de llevar el fragmento de ADN, posee otras secuencias que le confieren propiedades específicas a la bacteria que lo contiene —por ejemplo, una resistencia a antibióticos—, lo que permite que las bacterias transformadas sean separa-



E. Caccarelli

das de aquellas que no lo están. Al cultivar la bacteria transformada donde el ADN del vector se replicó muchas veces (se amplificó), es posible aislarlo nuevamente y disponer de millones de copias del fragmento que interesa.

Una metodología inventada en 1985 merece destacarse. Utilizando ADN polimerasa, una enzima que normalmente tiene la capacidad de duplicar el material genético en los organismos vivos, se pueden generar *in vitro* millones de copias de una determinada región de ADN, sin la necesidad del "clonado" descrito más arriba. Este método, conocido como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por su nombre en inglés) constituye la técnica actual más poderosa para "copiar" genes. Ambas hebras del ADN blanco son duplicadas o replicadas mediante una ADN polimerasa termoestable que inicia la síntesis de cada hebra a partir de dos peque-

ños fragmentos de ADN, llamados cebadores o iniciadores, que se aparean a una región complementaria específica del ADN a amplificar. Esta síntesis se repite varias veces en forma cíclica, mediante calentamientos y enfriamientos que separan las hebras de ADN y los cebadores, permitiendo realizar nuevamente una copia por ciclo de todo el material proveniente del ciclo anterior. Se logra así una amplificación exponencial del ADN comprendido entre los sitios de apareamiento de ambos cebadores. Esta técnica amplifica fragmentos de ADN que comprenden una longitud que puede variar entre 100 y 10.000 pares de bases, permitiendo obtener en pocas horas hasta mil millones de copias. No es necesario conocer la secuencia del ADN molde, sólo es necesario conocer sus regiones laterales, a las que se aparean los cebadores.



## REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA

1. En el laboratorio se sintetizan los cebadores, pequeñas cadenas simples de ADN que serán utilizadas por la polimerasa para iniciar el copiado en cada hebra del ADN blanco. Los cebadores tienen una secuencia conocida, complementaria a la del gen objetivo.

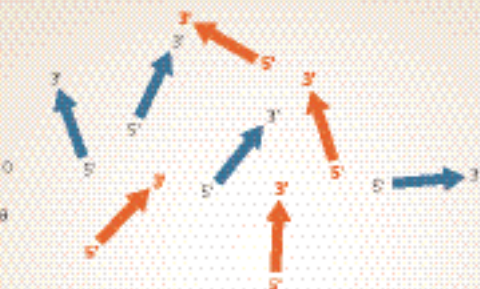
2. Las hebras del ADN objetivo se mezclan con gran cantidad de moléculas de cebador.

3. Se calienta la mezcla para separar las hebras de ADN.

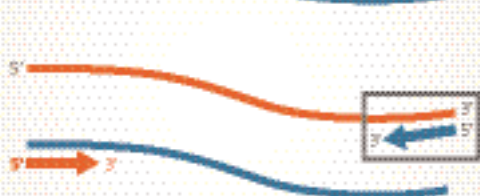
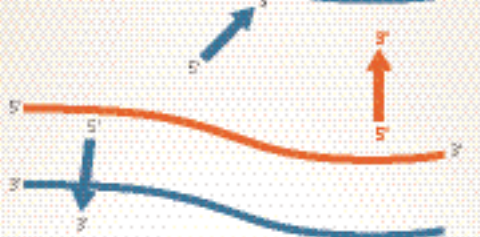
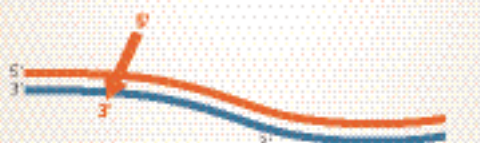
4. Al enfriarse, los cebadores se unen a las zonas complementarias del gen objetivo.

5. La polimerasa utiliza los cebadores como punto de partida para el copiado, siempre a partir del mismo extremo del cebador. Se duplica el número de moléculas del gen buscado.

6. El proceso de separación de hebras y extensión se repite una y otra vez. Cada ciclo duplica el número de copias. A partir de una sola molécula del ADN molde se pueden generar, en 30 ciclos, más de 1000 millones de copias. Esto permite analizar muestras de ADN muy pequeñas, como las que se pueden encontrar en una raíz capilar.

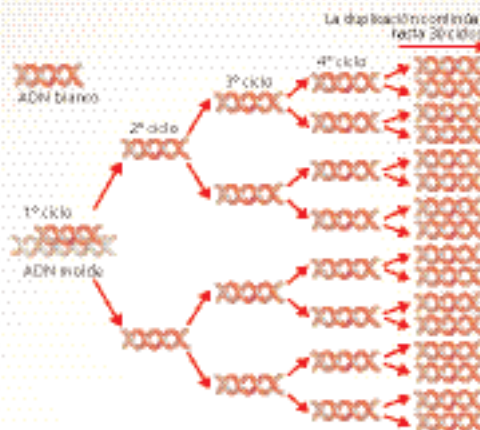


\* Los números 5' y 3' identifican los distintos extremos de las cadenas de ADN. La síntesis ocurre siempre a partir del extremo 5', en la dirección que indican las flechas.



5' TGTGGATGCTAATGTG-3'  
3' ACCGATTACAC-5'

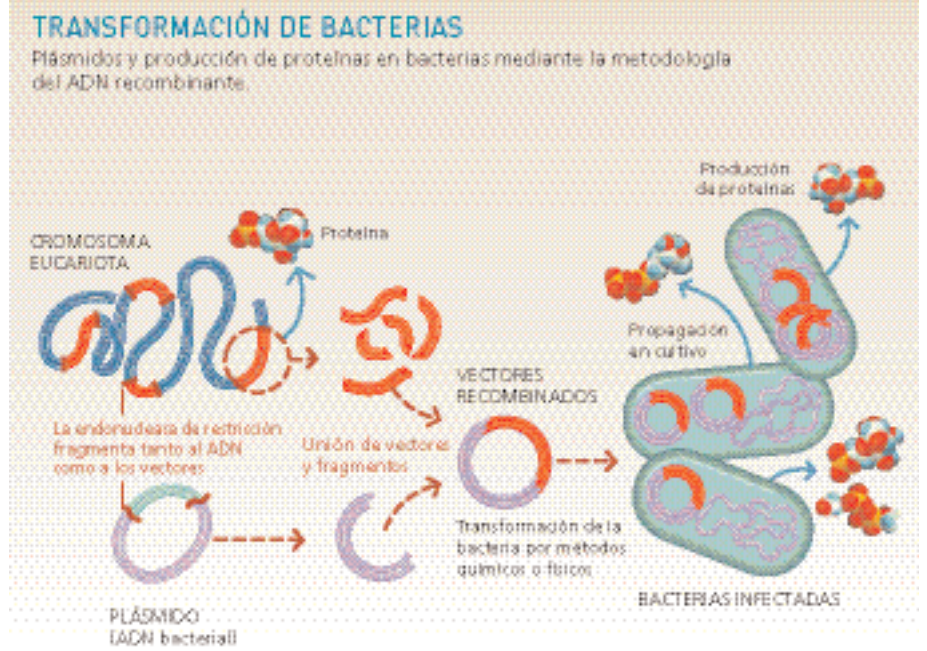
Ciclo 1





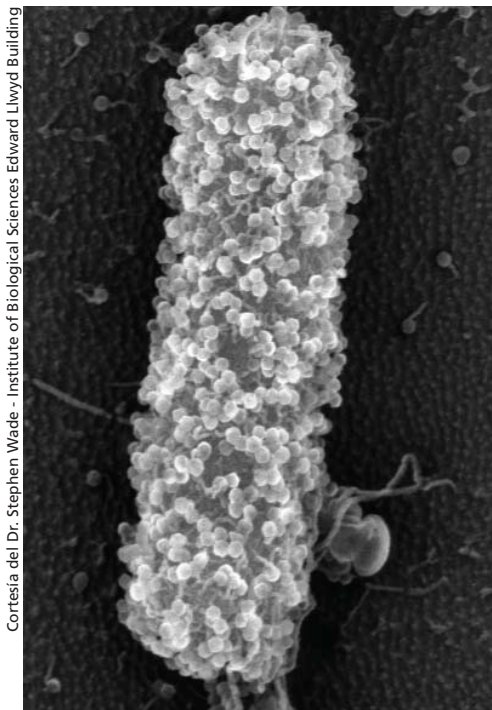
**VECTORES**

Al estudiar el material genético bacteriano, se observó que algunas bacterias poseían naturalmente moléculas de ADN circulares que se denominaron plásmidos, de menor tamaño que sus genomas, las que podían replicarse y mantenerse durante la vida de la bacteria, pasar a su descendencia o transferirse entre ellas mediante un proceso conocido como conjugación. Los biólogos moleculares encontraron en estas moléculas una herramienta invaluable. Para ello redujeron el tamaño de los plásmidos, conservando las regiones esenciales para su función, y lograron sistemas conocidos como vectores que permiten introducir genes foráneos, mantenerlos y amplificarlos en bacterias. De este modo, muchos virus bacterianos (bacteriófagos) fueron identificados y sus estructuras elucidadas. Estos virus poseen la capacidad de infectar bacterias y propagarse en cultivos, llevando genes que pueden así ser amplificados o introducidos en el material genético del microorganismo. Estas herramientas fueron



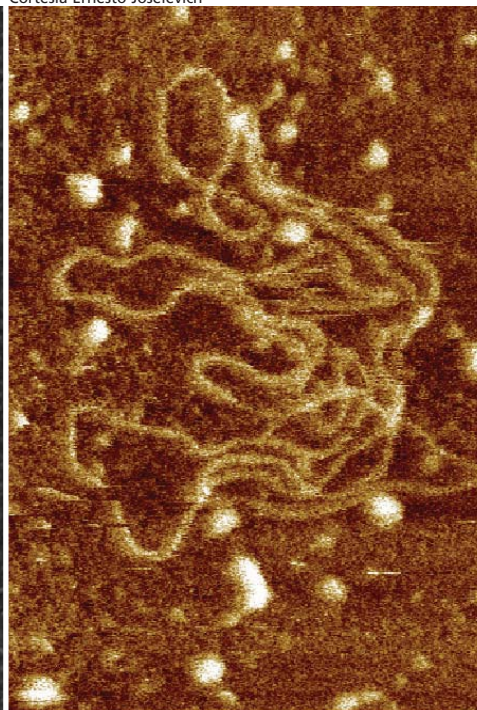
esenciales para poner a trabajar a las bacterias, dado que fácilmente se les podía incluir un gen foráneo y producir una proteína determinada. También han sido de suma utilidad para avanzar con el conocimiento

estructural del material genético de todos los organismos vivos, dado que permiten obtener múltiples copias de un determinado fragmento de ADN.

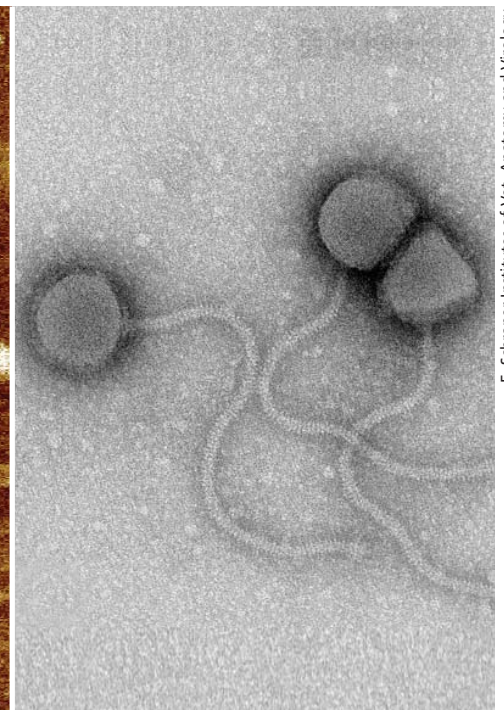


Bacteria recubierta por bacteriófagos.

Cortesía Ernesto Joselevich



Micrografía de ADN plásmido.



Bacteriófago.

## SOBRE HÍBRIDOS, TRANSGÉNICOS Y CLONES

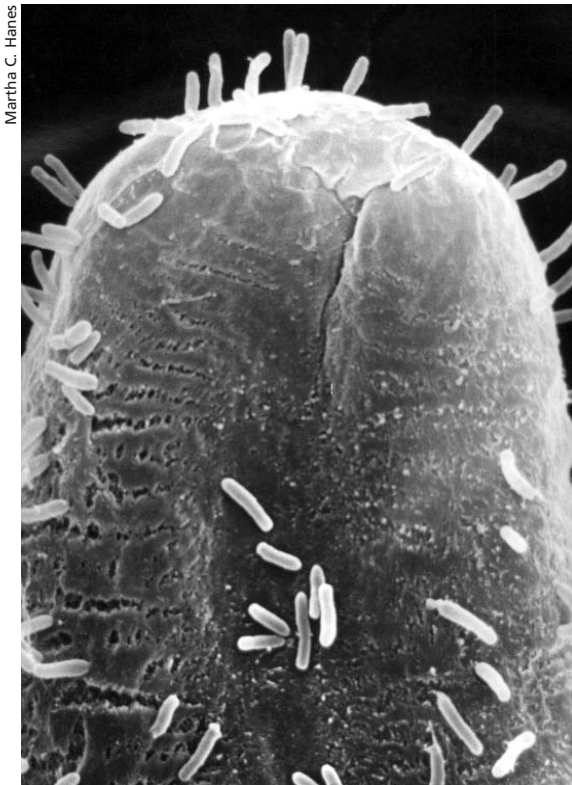
El hombre ha modificado, intencional o inadvertidamente, su entorno desde que ha habitado el planeta. En muchos casos, estas modificaciones han involucrado organismos vivos, cuyos genomas se han visto alterados como resultado de cruza y selecciones. La familiaridad con que hoy en día recibimos informaciones sobre clones y organismos genéticamente modificados nos hace pensar que estos son únicamente el resultado de nuevas tecnologías. Sin embargo, aunque es indudable que la llegada de la metodología del ADN recombinante ha actuado como motor para esos cambios, estos han estado ocurriendo en forma natural o promovida por el hombre durante siglos y nos rodean en nuestra vida cotidiana. Como se sabe, los genes de un

organismo condicionan su fenotipo. Estos se heredan como unidades discretas. En una población pueden existir muchas formas para un mismo gen (alelos). Si buscamos el mismo gen en diferentes miembros de una población podemos encontrar diferencias entre ellos. Los organismos diploides contienen dos alelos para cada gen. Durante la reproducción sexual, cada gameto recibe la mitad de los alelos del progenitor para cada gen y sólo durante la formación del cigoto, que dará origen a un nuevo individuo, se restablece el doble número de alelos. Esto genera diversidad genética en la población. Si se analiza en detalle el genoma de dos individuos de la misma especie, seguramente se encuentren diferencias. Sin embargo, en determinadas situaciones, dos individuos de la misma especie pueden contener exactamente el mismo material genético. Este es el caso de las plantas obtenidas de gajos, práctica común para reproducir especies ornamentales. Estas plantas son clones o plantas clonales de sus progenitoras.

Los biólogos moleculares han logrado producir clones de animales mediante una técnica en la que un óvulo es despojado de su núcleo y se coloca uno nuevo proveniente de una célula de un tejido del adulto (célula somática), que posee todo el material genético del individuo original. Luego, mediante un estímulo se desata la diferenciación de ese cigoto artificial, que dará origen a un nuevo individuo, que será un clon de su progenitor. Este proceso es el que habitualmente se conoce como clonado o clonación de un organismo, que difiere de la tecnología del ADN recombinante.

A veces, la descendencia posee diferencias genéticas considerables respecto de sus progenitores. Este es el caso de los híbridos generados por

el hombre. Cuando cruzamos dos especies distintas con resultados positivos, es decir, saltando las barreras que impiden que los individuos de distintas especies se crucen, la descendencia resultante se la llama híbrido. En un sentido más amplio, este término a veces se aplica al resultado de las cruza entre individuos o cepas de una misma especie con diferentes características genéticas. En general, el objeto de estas cruza es obtener alguna propiedad o ventaja fenotípica, como granos de maíz más grandes o con mejor contenido proteico. Esta práctica es evidente en múltiples actividades agropecuarias y en la cría de animales domésticos. En todos los casos se está realizando una modificación del acervo genético de un organismo mediante la cruce y selección del fenotipo deseado. La tecnología del ADN recombinante permite otro tipo de variación del contenido genético de un organismo. Por ejemplo, un determinado gen proveniente de cierto organismo puede ser variado e insertado nuevamente en ese organismo o en otro de su especie. En algunos casos, la modificación genética incluye la incorporación de uno o más genes provenientes de un organismo en el genoma de otro organismo de una especie distinta o, más aún, de un reino diferente. Estos organismos son conocidos como transgénicos, y el o los genes que han sido incorporados se conocen como transgenes. La naturaleza también genera transgénicos, aunque de manera más infrecuente y menos publicitada. Por ejemplo, determinados agentes infecciosos incorporan material genético al genoma de su huésped, como lo hace la bacteria *Agrobacterium tumefaciens* desde hace millones de años con los vegetales que infecta.



Martha C. Hanes

El *agrobacterium tumefaciens* se adhiere a las células de las plantas. El método de la bacteria de transferir el ADN a las plantas tiene amplias implicaciones para la bioingeniería.

## BIOTECNOLOGÍA Y TRANSGÉNICOS. ¿POR QUÉ MODIFICAR UN ORGANISMO?

**A**l igual que la alteración genética de organismos, los procesos biotecnológicos han acompañado al hombre por muchos años. La biotecnología puede definirse en un sentido amplio como la utilización de organismos, sistemas y procedimientos biológicos con el objeto de realizar actividades industriales, de producción de alimentos, medicamentos, productos químicos y de servicio útiles al hombre. Cuando tomamos esta amplia definición, vemos que desde hace miles de años el hombre ha hecho uso de la biotecnología. A principios de la era cristiana ya se dominaban complejos procesos de conservación de alimentos, como el salado y marinado de carnes, la fabricación de quesos y la fermentación (cerveza, salsa de soja, yogures, etc.). Hace más de 4000 años los egipcios leudaban su pan (poseían más de 50 variedades) y dominaban con presteza la fermentación alcohólica para producir vino. Los sumerios elaboraban cerveza hace ya unos 6000 años. La biotecnología moderna nació a mediados del siglo XIX. Cuando la discusión sobre el origen de los procesos de fermentación recorría los laboratorios de investigación, Luis Pasteur demostró la participación ne-

cesaria de microorganismos en los procesos de fermentación industriales. Hacia fines de ese siglo, el científico alemán Edward Büchner demostró que un extracto libre de células es capaz de fermentar azúcar, produciendo alcohol y dióxido de carbono. En el siglo XX, el enorme conocimiento acumulado permitió obtener en 1982 insulina humana utilizando bacterias como herramienta de producción. Este primer caso de obtención de un producto de suma utilidad para la salud humana, mediante una bacteria transgénica en cuyo genoma se introdujo el gen humano de la insulina, representa un excelente ejemplo sobre la utilización actual de la tecnología del ADN recombinante en biotecnología. Esta tecnología, en sus inicios restringida al campo farmacéutico, rápidamente se expandió a otras áreas, como la industria alimentaria, la textil, del papel y del cuero, y sus aplicaciones se incrementan en forma constante.

Tradicionalmente, la biotecnología ha mejorado los procesos que utiliza mediante la modificación genética de los organismos empleados. Esto hasta hace pocos años se realizaba fundamentalmente de dos maneras. En muchos casos, determinadas cepas y/o

cultivos eran sometidos a los efectos de mutágenos químicos o radiación para introducir variabilidad genética y luego seleccionar los que mostraran mejoras de producción. Esta técnica fue empleada exitosamente en plantas, bacterias y levaduras para mejorar la producción de proteínas y antibióticos o para aportar nuevas propiedades a cultivos, y fue particularmente difundida durante la revolución verde de mediados de siglo pasado. Por ejemplo, el pomelo rosado proviene de esa metodología. Otra posibilidad residía en la combinación de genomas utilizando cruza entre especies compatibles, o entre las que eran capaces de intercambiar material genético. Estas técnicas, en muchos casos aún utilizadas, en general implican gran inversión de tiempo, especialmente durante la etapa de búsqueda del carácter deseado (por ejemplo, mejor resistencia al calor de una planta). Además, poseen un alto grado de incertidumbre, dado que los métodos de modificación no se dirigen específicamente al carácter deseado sino a todo el material genético del organismo. Cuando se realizan cruza o hibridaciones para la selección de un determinado carácter pueden aislarse otras propiedades ne-

### LA MODIFICACIÓN GENÉTICA EN LA PREHISTORIA

Durante inmensos períodos, el hombre prehistórico no alteró su entorno y se contentó con recoger y, en menor medida, cazar. En la última vigésima parte de su presencia en el planeta, durante la edad neolítica, comenzó a modificar la naturaleza que lo rodeaba. Probablemente esta haya sido la primera revolución económica de su historia, cuando comenzó a abastecerse mediante la

producción de alimentos. Durante este período comenzó a convivir y domesticar animales, alterando sus ciclos de cruce y reproducción.

Probablemente ya 10.000 años atrás se utilizaron caballos, bues y camellos para realizar tareas o movilizarse y el perro comenzó a convivir con humanos diferenciándose genéticamente de sus antecesores.

También en este período apareció la

agricultura, posiblemente de invención femenina. Ya sea por selección deliberada, por cruce casual o consciente, se generaron mejores granos que las semillas de cualquiera de las hierbas silvestres. La conversión de plantas salvajes a cultivadas implicó la inexorable selección de variantes genéticas, convirtiendo a estas en eternas dependientes del cultivo del hombre.





La mula, un animal híbrido "histórico", no transgénico.

gativas provenientes de los organismos inicialmente utilizados, perdiéndose, además, en muchos casos, variabilidad génica.

La tecnología del ADN recombinante evita muchas de las incertidumbres y de los inconvenientes introducidos por las metodologías tradicionales de mejoramiento de organismos. No obstante, ha creado nuevas problemáticas que deben ser analizadas y resueltas. La aplicación cuidadosa y estudiada de estas nuevas tecnologías expande las posibilidades de desarrollos antes impensados, como la generación de vías metabólicas completas que permiten la síntesis de compuestos nunca antes obtenidos en la naturaleza. Muchos desarrollos generados por modificación genética de organismos producen procesos más económicos, menos contaminantes o más seguros para la salud del hombre. Sólo a modo de ejemplo puede mencionarse que hoy en día la vacuna disponible contra el virus de la hepatitis B es una proteína antígeno de la superficie del virus cuyo gen es expresado en levaduras (hongos unicelulares) recombinantes, similares a las utilizadas en la fabricación de cerveza. Esto asegura que la vacuna se encuentre libre de otros agentes contaminantes, espe-

cialmente otros virus, como el del sida y la hepatitis C. Esta situación indeseable podría suceder si la vacuna fuera obtenida del suero de la sangre de personas infectadas, como se lo hizo en el pasado.

### ¿CÓMO SE OBTIENEN ORGANISMOS TRANSGÉNICOS?

Como hemos visto, en los últimos años la biología celular moderna creó sistemas para alterar genéticamente los organismos vivos. La transgénesis se realiza en dos etapas esenciales. En la primera, el ADN foráneo debe ser introducido en la célula. Este proceso puede ser llevado a cabo en eucariotas mediante distintos mecanismos. Por ejemplo, las células de levaduras tienen capacidad de incorporar ADN del medio cuando la gruesa pared que las rodea es eliminada mediante enzimas específicas que la digieren. En esas condiciones, la inclusión de ciertos iones metálicos favorece la incorporación del ADN externo. Las células de plantas, de animales y de levaduras pueden ser sometidas a un golpe eléctrico muy breve pero de alto voltaje. Como resultado, la membrana celular se vuelve permisiva al paso de ADN por la aparición de pequeños poros que

luego se cierran, permitiendo la supervivencia de la célula. También es posible inyectar ADN dentro de una célula mediante micromanipulación y obtener resultados similares. Un método de introducción de ADN violento pero efectivo es la biobalística. Se utiliza un gas inerte para acelerar partículas microscópicas de oro o tungsteno que han sido previamente recubiertas con ADN. Estas microbalas pasan a través de la pared celular y de las membranas y liberan dentro de la célula el material genético que llevan.

Generalmente, el ADN incorporado por la célula se integra al genoma mediante un mecanismo conocido como "recombinación no homóloga". Este proceso es muy frecuente en determinadas líneas celulares y el ADN se inserta al azar en una o más regiones del genoma de la célula huésped, haciendo relativamente fácil la obtención de líneas celulares transgénicas. Esta modificación puede realizarse sobre cigotos, que luego son transferidos a una madre portadora que ha sido preparada hormonalmente para recibir el cigoto. En ratones, entre el 10 % y el 30 % de la descendencia obtenida posee el transgén inyectado. Posteriormente, por cruce y selección puede obtenerse una progenie homocigota para el transgén.

La obtención de plantas transgénicas puede realizarse imitando a la naturaleza. La bacteria *Agrobacterium tumefaciens* naturalmente infecta dicotiledóneas a través de heridas, transfiriendo una región de un plásmido que posee, conocido como "Ti". Esta región, que se incorpora al genoma de la célula vegetal, contiene genes que codifican proteínas importantes para la infección. Este sistema natural ha sido modificado de manera de disminuir las alteraciones que produce durante la infección y posibilitar el transporte de genes foráneos. Así, pueden construirse sistemas que integran un gen deseado al genoma de una célula vegetal para obtener en forma simple plantas transgénicas.

Los científicos dedujeron que otro

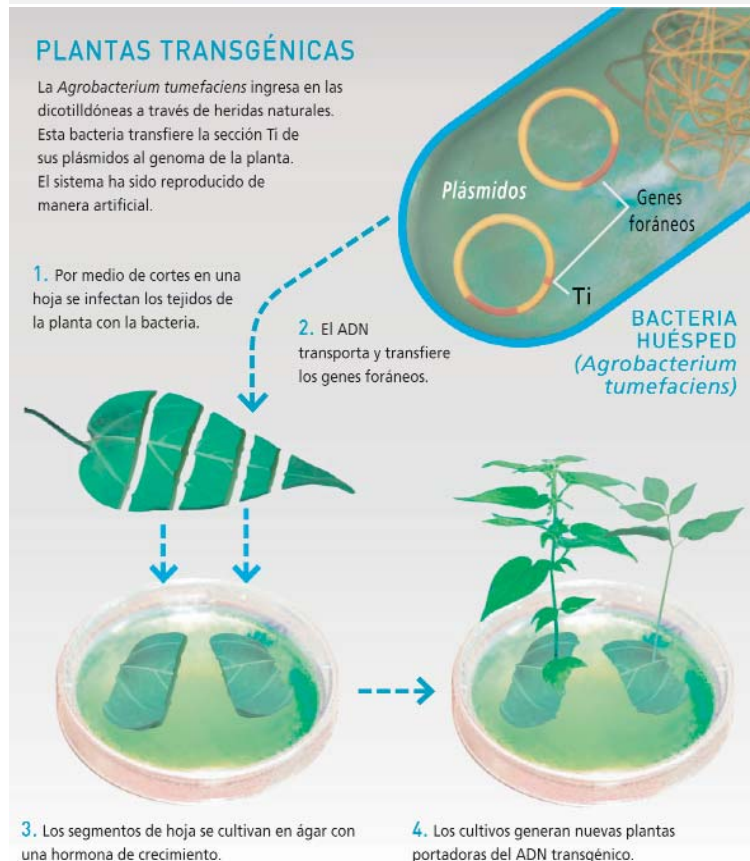
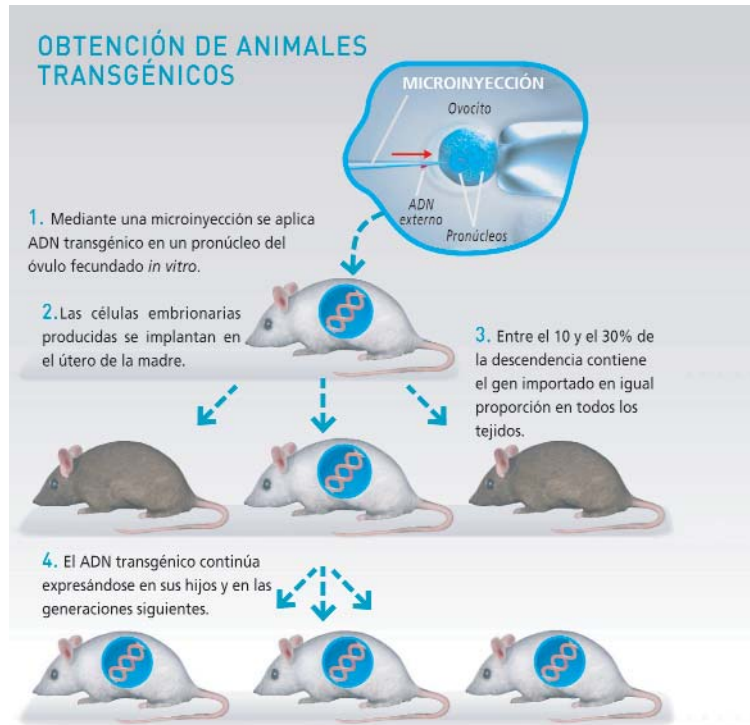


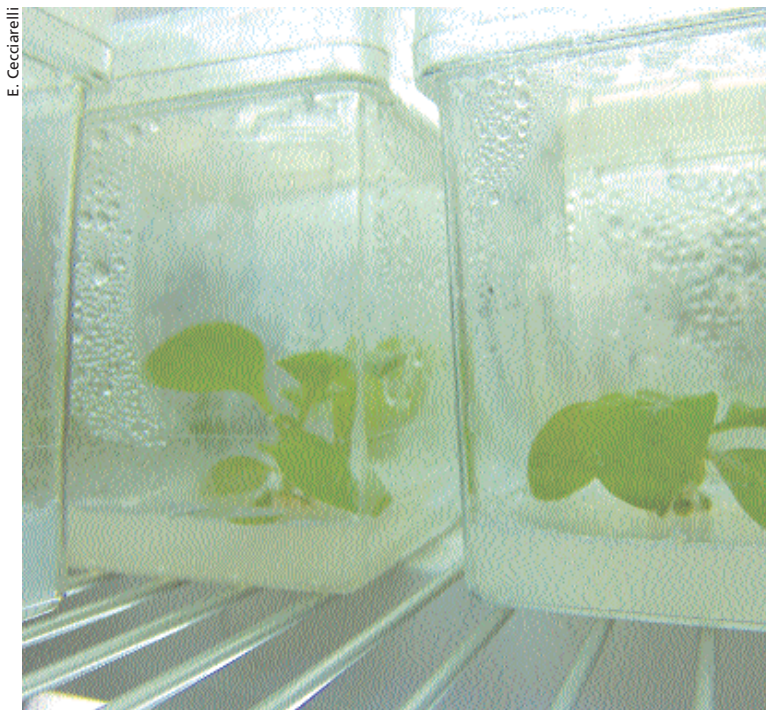
camino posible era alterar genes individuales propios del organismo para observar el efecto que esto producía en el vegetal o el animal bajo estudio, para solucionar una enfermedad o para ganar alguna ventaja genética. Esta metodología, conocida como *knockout* resulta de sustituir el gen de interés (funcional) por otro similar que ha sido alterado (convirtiéndose en no funcional).

El gen modificado es introducido en células embrionarias. Una vez que el ADN ha alcanzado el interior de la célula, probablemente la propia maquinaria encargada del mantenimiento del genoma corta y pega el nuevo gen alterado en zonas homólogas del material genético de la célula. Estas células con un alelo alterado son introducidas en embriones tempranos, que darán como resultado animales "quimeras" conteniendo células modificadas y células no modificadas. Mediante cruce puede investigarse si la mutación se ha incorporado a células germinales y también obtener animales con todas sus células modificadas, tanto heterocigotas (un solo alelo alterado) u homocigotas (ambos alelos del gen en estudio alterados). Alterar un gen puede dar como resultado diferentes efectos en el organismo estudiado. En algunos casos, un animal *knockout* en un determinado gen es incapaz de sobrevivir o de ser gestado correctamente. En otros casos, sólo se detecta la aparición de un fenotipo diferente. También puede ocurrir que la alteración genética introducida no muestre ningún cambio fenotípico aparente.

### TRANSGÉNICOS EN LA SALUD, EN LA INVESTIGACIÓN Y EN EL CAMPO

Si analizáramos cada una de las etapas y procesos llevados a cabo en la actualidad para la producción de bienes y servicios, nos sorprenderíamos en cuántos de ellos han intervenido en forma directa o indirecta organismos genéticamente modificados, productos derivados de ellos o conocien-





Plantas transgénicas obtenidas en laboratorio.

### ¿QUÉ CAMBIOS TIENE LA SOJA TRANSGÉNICA?

La soja tolerante al herbicida glifosato con autorización de comercialización se la conoce como evento 40-3-2. En ella se ha incorporado el gen para la enzima 3-enolpiruvilshiquimato-5-fosfato sintasa (EPSPS) de una bacteria del suelo y un pequeño péptido de la planta *Petunia hybrida*. Esta enzima se encuentra involucrada en la síntesis de aminoácidos aromáticos. Además, para que este gen se exprese apropiadamente, se han incluido los elementos necesarios, entre los que se encuentra un promotor del virus del coliflor y una región de poliadelinación del plásmido Ti derivado de la bacteria *Agrobacterium tumefaciens*. No se han incorporado a esta

nueva planta ni resistencias a antibióticos ni genes de organismos biológicamente distantes. Como resultado, se expresa una enzima resistente a la acción del herbicida glifosato.

En plantas sensibles, el glifosato actúa inhibiendo la enzima EPSPS, afectando así la producción de aminoácidos aromáticos esenciales para la síntesis de las proteínas de la planta y, por ende, su crecimiento. La soja así transformada adquiere una ventaja selectiva frente al herbicida en agrosistemas manejados por el hombre, sin poseer ventaja selectiva en medios silvestres, por lo que no se convierte en maleza.

tos obtenidos gracias a su utilización. La difusión generalizada hace difícil identificar actividades del hombre no influenciadas por estas nuevas tecnologías y resumirlas a todas es prácticamente imposible. La potencialidad eventual de estas metodologías correctamente utilizadas hace prever un campo de aplicación inmenso. Sólo basta observar los cambios que la salud humana ha experimentado en los últimos años para tener una cabal idea del fenómeno. Las ciencias de la vida son las que más se han beneficiado y han retroalimentado su desarrollo. La mayoría de las enzimas utilizadas para el estudio del genoma, su regulación y función provienen de sistemas de producción transgénicos o modificados genéticamente. Otras ciencias –como la historia, la arqueología y la medicina forense, entre otras– también utilizan estas tecnologías.

En eucariotas, el conocimiento sobre procesos fisiológicos y patológicos se ha incrementado rápidamente mediante la utilización de animales transgénicos. Estos han sido emplea-

dos para estudiar inmunología, oncología, procesos de regulación génica y para modelar múltiples enfermedades humanas y animales. Más del 80 % de los genes del ratón poseen funciones similares o idénticas a las de sus homólogos humanos. Esto ha hecho que más del 95 % de la investigación biomédica que emplea animales transgénicos utilice ratones. También se han utilizado ratas, cerdos, ovejas y vacas en menor proporción.

Igualmente, la utilización de plantas transgénicas ha posibilitado la elucidación de determinados mecanismos biológicos. La utilización de animales en investigación siempre genera inquietud y más aún cuando han sido genéticamente modificados. Dado que su aporte al conocimiento y a la salud humana es invaluable, se deben establecer estrictas reglas para que su uso resulte en un mínimo de sufrimiento del animal, como también evitar los riesgos asociados para el hombre y el medio ambiente.

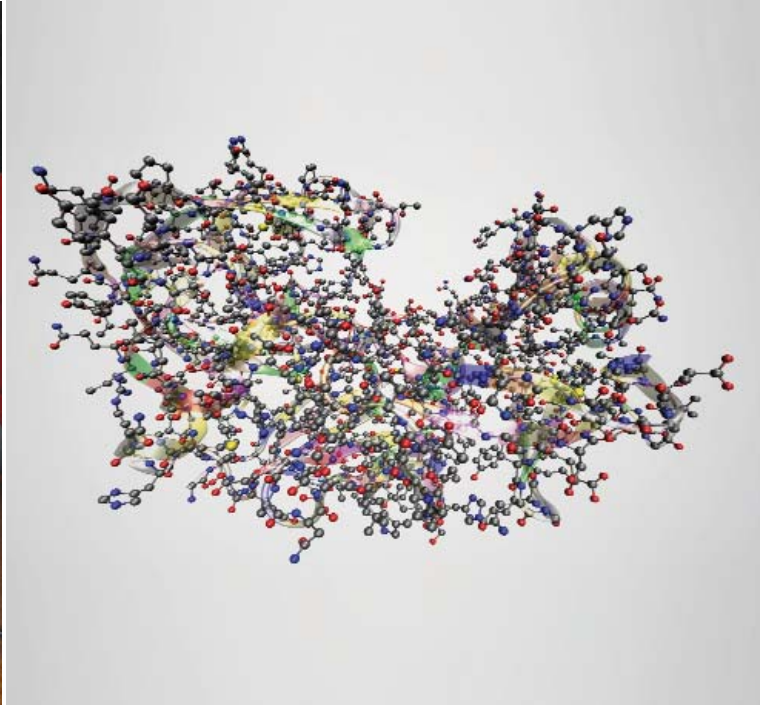
La aceptación de productos provenientes de organismos transgénicos





E. Ceccarelli

Trabajos de transgénesis en laboratorio.



La representación de la estructura de una enzima, la quinosina, utilizada para coagular quesos. Hoy esta proteína puede ser producida en bacterias y su estructura es idéntica a la purificada de terneros.

ha sido mucho más amplia en salud humana. La utilización de la vacuna recombinante contra hepatitis B es aceptada en forma generalizada. Se han desarrollado y aprobado en diferentes países anticuerpos monoclonales expresados en cultivos de células *in vitro* para el tratamiento de variadas patologías, desde el tratamiento de la artritis reumatoide hasta la fabricación de pastas dentales que impiden la fijación de bacterias dañinas. Los anticuerpos monoclonales son un descubrimiento del brillante científico de origen argentino César Milstein, quien aprovechó el hecho de que un determinado linfocito B activado tiene la capacidad de producir un anticuerpo específico y fusionó células de mieloma con estos, pudiendo así aislar clones de células llamadas hibridomas que producen un anticuerpo específico y que pueden mantenerse indefinidamente en cultivo. Estos anticuerpos monoclonales se han convertido en invaluables herramientas útiles en investigación, diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

## ENZIMAS

Ante la pregunta ¿en qué utilizamos enzimas?, seguramente pensaremos en nuestra digestión o en el detergente con el que lavamos nuestra ropa. Sin embargo, la utilización de enzimas es frecuente en muchos procesos industriales y cientos de productos que utilizamos cotidianamente han sido modificados o mejorados con ellas. La biotecnología busca nuevos sistemas de producción de enzimas, más eficientes y económicos, haciendo cada vez más uso de organismos transgénicos. Por ejemplo, los alimentos para animales monogástricos y rumiantes pueden mejorarse con enzimas que destruyen compuestos viscosos o que escinden otros convirtiéndolos en mejor alimento. Por ejemplo, una enzima que hidroliza los fitatos presentes en plantas puede ser agregada a la dieta del vacuno. La enzima ayuda a liberar fosfatos, que serán así asimilados por el ganado. La industria alimentaria hace uso habitual de enzimas. Los jugos de frutas se clarifican mediante el agregado de enzimas específicas, aumentando paralelamente el rendimiento a partir de las pulpas procesadas.

También, durante la obtención de vino, enzimas agregadas pueden ayudar a la mejor extracción del jugo de uva, a la liberación de compuestos que dan aroma y sabor al vino, como también mejoran la estabilidad del color y el envejecimiento adecuado del producto obtenido. La fermentación de la cerveza se puede controlar mejor y acelerar su filtrado mediante el agregado de enzimas. Otros alimentos, como harinas, leches, extractos de carnes o vegetales, quesos, productos de soja son mejorados por el agregado de nuestras ayudantes anónimas. La panificación puede mejorarse en calidad y duración mediante el tratamiento enzimático de las harinas y durante los procesos de amasado. La lista es enorme y sorprendente. La industria del almidón, la del papel, la curtiembre, la síntesis de compuestos químicos, farmacéuticos y de diagnóstico emplean enzimas. Hasta los *jeans* han sido suavizados y decolorados mediante nuevos procesos enzimáticos. Tal vez valdría la pena preguntarse en qué actividad humana no utilizamos enzimas.

## TERAPIA GÉNICA

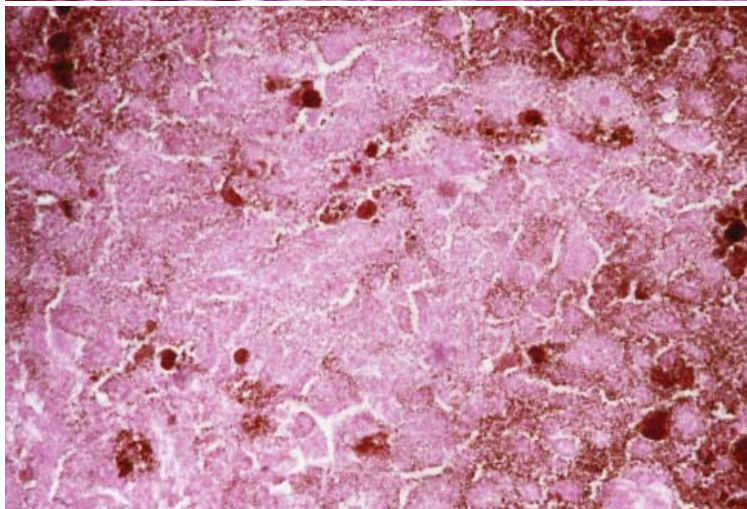
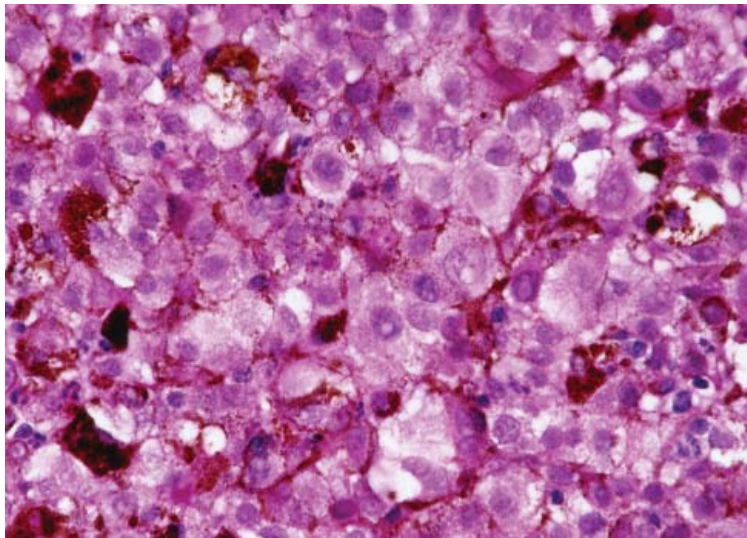
La terapia génica es una estrategia para tratar determinadas enfermedades o alteraciones genéticas. Mediante técnicas avanzadas de biología molecular y celular se modifican genes individuales de una persona, corrigiendo las anomalías que pudieran tener. También la terapia génica puede estar orientada a cambiar los niveles en que determinados genes se expresan y producen proteínas. Otra posibilidad es agregar nuevos genes para cumplir una función que por alguna razón debería estar presente en un orga-

nismo y no lo está, o es necesaria para luchar contra alguna patología, como el cáncer, o un agente infeccioso, como el VIH.

El primer caso exitoso de la aplicación de esta tecnología data de 1990, cuando investigadores del National Institute of Health de los Estados Unidos trataron a una niña con una grave alteración genética (conocida como "los niños de burbuja") que produce una severa deficiencia inmunológica que resulta en infecciones severas. Desde la aparición de esta metodología,

múltiples ensayos se han realizado en animales y considerables progresos se han logrado en el tratamiento de enfermedades humanas. En la medida en que conozcamos mejor la compleja biología del ser humano, mayores posibilidades tendremos de aplicar esta tecnología para solucionar las enfermedades que padece. Puede obtenerse mayor información sobre el tema en la página de la Sociedad Española de Terapia Génica (<http://www.uv.es/SETG>) o en páginas asociadas a esta.

National Cancer Institute / EE.UU.



Resultados de un tratamiento con terapia génica: melanoma maligno (arriba) y microsis de coagulación sin evidencias de células tumorales luego del tratamiento (abajo).

Organismos transgénicos han sido empleados para producir antibióticos, vacunas, hormonas, factores de crecimiento o proteínas antivirales. Una innumerable lista de sistemas de diagnóstico para salud humana y animal utilizan productos provenientes de organismos transgénicos. Estas metodologías también se emplean en algunas de las etapas de ensayos para la determinación de calidad de alimentos o contaminación ambiental.

En la alimentación también se han incorporado organismos transgénicos o productos provenientes de ellos. En 1992 se aprobó en los Estados Unidos la utilización de quimosina bovina producida en bacterias como coagulante de la leche para la fabricación de quesos. Dos años después, el mercado inglés aceptó este producto y hoy se utiliza prácticamente en todo el mundo. La producción de vino, jugos, almidón, cerveza, alimentos de animales, harinas y productos de higiene y limpieza utilizan proteínas que han comenzado a ser sustituidas por otras producidas en microorganismos transgénicos.

Es en el sector agropecuario donde, por el volumen de transgénicos producidos, esta tecnología ha tenido el mayor impacto en la opinión pública.



La mayoría de los cultivos transgénicos han sido desarrollados con el fin de obtener resistencia a insectos, a herbicidas o a ambos. Un porcentaje menor ha sido desarrollado para mejorar la calidad del cultivo o incrementar sus propiedades agronómicas. Por ejemplo, se demostró que mediante transformación transgénica podían generarse plantas de tomates tolerantes a terrenos salinos, cuyas hojas acumulaban sal pero no el fruto, por lo que resultaba totalmente apto para el consumo humano. Alrededor de 90 cultivos diferentes han sido modificados y aprobados en distintos países para su utilización comercial, entre los que se cuenta la soja, el maíz, la remolacha, el algodón, el melón, la papaya, la banana, la papa, el arroz, el zapallo, el tabaco, el tomate, el trigo, etc. Un reducido número de cultivos ha sido desarrollado para generar "fábricas proteicas", alcanzándose desarrollos exitosos para producir diferentes proteínas, como insulina humana, anticuerpos y lípidos modificados. Ya existen diez cultivos aprobados para la producción de "biomedicamentos" y más de 300 ensayos de nuevos productos se encuentran en curso.

## TRANSGÉNICOS Y SOCIEDAD

La adopción de nuevas tecnologías siempre ha generado respuestas sociales. Durante los últimos cincuenta años, el debate público sobre la aplicación de nuevas tecnologías ha crecido considerablemente. Esto ha sido particularmente relevante en el caso de los organismos transgénicos, en especial cuando son utilizados para el consumo humano.

Podemos medir el riesgo que involucra la utilización de organismos transgénicos. En muchos casos, el producto final que llega a consumo humano en forma de alimento, medicamento, aditivo, mejorador de productos alimenticios, etc., no puede diferenciarse de los producidos en forma natural. Este es el caso de productos naturales producidos en organismos transgéné-



INTA



INTA

Soja y maíz resistentes a herbicidas, dos de los productos transgénicos autorizados en la Argentina.

cos y luego purificados a partir de estos. Por ejemplo, los aditivos que se utilizan como coagulantes de quesos no se diferencian de la proteína normalmente producida en el cuarto estómago de las vacas (cuajo). Este producto proveniente de bacterias transgénicas posee mayor calidad y pureza, y permite mejores rendimientos en la producción. No es posible, debido al sistema de purificación, encontrar restos del microorganismo que fabricó la proteína. Un caso similar resulta de la producción de aceites refinados a partir de cereales genéticamente modificados. En algunos casos, la variación observada es el resultado de algún cambio ventajoso en la pro-

porción de las distintas grasas de ese aceite, pero no quedan restos del transgén. En estos casos, los riesgos no se diferencian de los determinados para el consumo o utilización de productos convencionales. No obstante, una situación particularmente controlada es la utilización de organismos transgénicos en laboratorios de investigación, donde plantas y animales nunca son liberados al medio ambiente y todas las cruces son cuidadosamente controladas.

Sin embargo, otras consideraciones deben hacerse cuando un organismo modificado es liberado al medio ambiente y en especial cuando será utilizado para producciones en gran esca-



**Plantación de algodón transgénico, resistente a herbicida.**

la. Resulta importante determinar si existe capacidad de cruce entre el organismo transgénico y otros organismos de la misma u otra especie. En algunos casos, se ha logrado evitar esta dificultad mediante la producción de transgénicos que no pueden transmitir a su descendencia la modificación introducida. Por ejemplo, en las plantas llamadas transplastómicas, el transgén ha sido introducido en el genoma de una organela, el cloroplasto, y no en el núcleo de las células. Así, como el grano de polen no contiene la información genómica de la organela en la mayoría de las plantas, la capacidad de dispersión del transgén y cruza se encuentra enormemente reducida. Otra posibilidad es la utilización de genes llamados "terminadores" que poseen la capacidad de generar semillas estériles en aquellas plantas que

los contienen. Sin embargo, resulta relevante garantizar la estabilidad genética y fenotípica de los nuevos organismos, para asegurarse de que las ventajas se conserven, así como de que no se incrementen los aspectos negativos a través del tiempo, y tener la certeza de que el organismo transgénico no mostrará efectos adversos o cambios inesperados en un futuro.

En los casos en los que no es posible evitar la cruce, antes que una variedad transgénica sea aprobada se deben determinar las posibilidades de dispersión del transgén, observando si existen especies compatibles en el entorno donde es liberado el organismo genéticamente modificado y si hay alguna posibilidad de transferencia o intercambio de genes. También resulta adecuado observar si el organismo transgénico ha ganado alguna ventaja que le

permita variar su capacidad de colonizar determinados ambientes, convirtiéndose en plaga o maleza indeseada. De observarse esta situación, no podrá ser liberado al ambiente.

En muchos casos, las ventajas del organismo transgénico resultan de la expresión de una o más proteínas heterólogas (provenientes de otro organismo). Se deberá verificar, en el caso de que sean utilizados directamente, si estos productos proteicos producen efectos nocivos en humanos o animales como consecuencia de su consumo, su aplicación, su procesamiento o desecho. Estas metodologías son amplias. Las aplicaciones pueden variar considerablemente de acuerdo con el organismo modificado utilizado, con la forma y extensión de su utilización y con otros múltiples factores que deben ser considerados en cada caso particular. La



aplicación de transgénicos involucra también cuestiones éticas y políticas sociales que deben ser evaluadas.

Resulta entonces importante ampliar la comprensión de las bases metodológicas de estas tecnologías por parte de los ciudadanos, de manera de posibilitar la participación activa de la sociedad en el establecimiento de normativas y en la aceptación o no de estas metodologías, de manera de poder utilizar las máximas potencialidades de ellas, disminuyendo al mínimo los riesgos asociados. En este aspecto, la Secretaría de Ciencia y Tecnología de nuestro país ha implementado desde el año 2001 un Comité de Ética para el análisis y evaluación de estos temas y sus políticas y legislación.

En este aspecto, la Argentina ha liderado mundialmente el establecimiento de organismos de control y asesoramiento. Desde 1991 se cuenta con una Comisión Nacional Asesora de Biotecnología Agropecuaria (CONABIA) que aporta asesoramiento técnico a la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos de la Nación en aspectos relacionados con la introducción y liberación al ambiente de orga-

nismos transgénicos, especialmente de uso agropecuario. Esta comisión no sólo se ocupa de los organismos transgénicos autorizados para su explotación comercial, ampliamente difundida en algunas de las ramas agropecuarias, sino también en la recomendación para la autorización de ensayos científicos que utilicen estos organismos, ya sea en invernaderos o en parcelas limitadas de campo.

Como hemos visto, la transgénesis en sí no es mala. Más aún, en muchos casos es un proceso normal que ocurre en la naturaleza. Es el hombre quien debe orientar adecuadamente su aplicación tecnológica de manera que resulte en un beneficio para la sociedad.

La Argentina ha fundado sus normativas en el estudio de los riesgos que específicamente implique para la salud humana, para el medio ambiente y para la producción en general. En la actualidad existen siete variedades transgénicas con autorización de comercialización y un promedio de 70 ensayos permitidos para investigación por año desde 1997 al presente.

## TRANSGÉNICOS DE HOY Y DEL FUTURO

Entre los eventos transgénicos aprobados en la Argentina encontramos una variedad de soja y una de algodón resistentes a herbicidas y cuatro variedades de maíz, tres resistentes a insectos y una a herbicidas, todas ellas desarrolladas por empresas cerealeras multinacionales. La aplicación de estas nuevas tecnologías ha producido un profundo impacto en la forma en que se realiza la producción, en la utilización de agroquímicos y en la conservación de la tierra. El área cultivable se expandirá a zonas más secas, salinas o de temperaturas más altas, no empleadas actualmente. Todas estas variables deben ser estudiadas y consideradas a los efectos de poder realizar un correcto

uso de estas especies transgénicas incorporadas. Múltiples desarrollos orientados a solucionar problemas en la salud humana y en la producción se encuentran usando transgénicos, como vacunas en forma de frutas, cereales con mejor calidad alimenticia, productos farmacéuticos de producción más económica. Igualmente, se desarrollarán múltiples sistemas para el diagnóstico de enfermedades y para el tratamiento de ellas. La reparación mediante aplicación de "terapias génicas" podrá aplicarse en casos específicos.

MONALISA LINS / AE



Las plantaciones de soja transgénica ganan lugar por sobre otros cultivos, pero también sobre terrenos antes no aptos para la agricultura.

## EPISTEMOLOGÍA

### Agustín Adúriz-Bravo

Podemos caracterizar la biología celular y molecular actual como una tecnociencia, en el sentido de una disciplina compleja en la que los aspectos teóricos permiten intervenciones potentes sobre el mundo, pero a su vez las tecnologías que se van creando generan nuevos problemas conceptuales y amplían el campo de la investigación científica.

Dentro del concepto de tecnociencia usamos el término "tecnología" en un sentido que se aleja bastante de la idea tradicional. Este fascículo define la biotecnología como "la utilización de organismos, sistemas y procedimientos biológicos con el objeto de realizar actividades industriales, de producción de alimentos, medicamentos, productos químicos y de servicio útiles al hombre". Esta definición abarcadora pretende cubrir las diferentes modalidades que fue asumiendo, a lo largo de la historia, el uso de los seres vivos con la finalidad de mejorar la

calidad de vida del ser humano.

Pero en esta extensa historia de la biotecnología podemos distinguir al menos tres etapas. La primera, más bien artesanal o técnica, tiene que ver con saberes experienciales, poco formalizados, transmitidos de generación en generación y mejorados por ensayo y error. Varios ejemplos paradigmáticos de esta primera biotecnología se mencionan en el texto: la conservación de alimentos, la fermentación y el leudado.

Una segunda etapa podría ser pensada como la *aplicación* de saberes científicos a problemas particulares. Algunos modelos biológicos, como la microbiología o la genética mendeliana, sirven de sustento a la intervención sobre la realidad con el fin de mejorar procesos relacionados con la salud y la alimentación. En el texto se sitúa esta segunda biotecnología en el período comprendido entre 1850 y 1950 aproximadamente, y se proveen ejemplos como la *cruza* y la *hibridación* en la agricultura y la ganadería.

La tercera etapa, reciente, de la biotecnología está sustentada en

los avances en el conocimiento de la biología de la célula a nivel molecular. Una de las herramientas más poderosas de esta tercera etapa, tal cual se explica con detalle en el texto, es la tecnología del ADN recombinante.

Una cuestión importante suscitada por la biotecnología actual es el planteamiento de lo que se conoce como *asuntos sociocientíficos*. Temas como la clonación, los transgénicos, la eugenesia y la eutanasia se prestan al debate público por sus múltiples implicancias médicas, sociológicas, ecológicas, políticas, económicas, filosóficas, religiosas y, sobre todo, éticas. La toma de decisiones en estos asuntos es una tarea colectiva que necesita de negociaciones y consensos, y para la cual el conocimiento tecnocientífico por sí solo no es suficiente, pues todos los demás aspectos involucrados han de tomarse en consideración.

Se llama *axiología* a la parte de la epistemología dedicada a estudiar la cuestión de los *valores* en las ciencias. La relación entre ciencia, por un lado, y valores y ética, por otro, es tensa y compleja. La

imagen ingenua acerca de la investigación científica "pura" la presenta como un proceso *neutral* y relega sus implicancias "buenas o malas" a la aplicación que se haga de ella. Sin embargo, la separación no es tan sencilla, pues los valores que se sostienen son fundamentales para establecer los problemas científicos que se estudian, las metodologías que se emplean y las finalidades que se persiguen.

La mirada axiológica sobre la ciencia queda ejemplificada en la última parte del fascículo. Primeramente, se habla de la multitud de aspectos científicos y tecnológicos implicados en los cultivos transgénicos (por ejemplo, la posibilidad de que el transgén se traslade a otras especies o de que las proteínas heterólogas sean nocivas), y luego se añaden los aspectos "extracientíficos", que interactúan de forma compleja con el conocimiento. Entre esos aspectos, se mencionan las políticas nacionales, la economía y la ética que subyacen en las decisiones implicadas, que pueden afectar al mundo en escalas de tiempo y espacio insospechadas.

### Bibliografía

- Alberts, B., D. Bray, K. Hopkin, et al.: *Introducción a la biología celular*, Buenos Aires, Panamericana, 2006.  
 Curtis, H. y N. Sue Barnes: *Biología*, Buenos Aires, Panamericana, 2000.  
 Izquierdo Rojo, Marta: *Ingeniería genética y transferencia génica*, Madrid, Pirámide, 2001.  
 Lodish, H., J. Darnel, A. Berk, et al.: *Biología celular y molecular*, Buenos Aires, Panamericana, 2005.  
 Parekh, S. R. (ed.): *The GMO Handbook*, Humana Press, Totowa, 2004.

### Agradecimientos

El equipo de Publicaciones de la Dirección Nacional de Gestión Curricular y Formación Docente agradece a las siguientes instituciones y personas por permitirnos reproducir material fotográfico y colaborar en la documentación de imágenes: National Cancer Institute (EE.UU); Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (Argentina); Dr. Stephen Wade, Institute of Biological Sciences (EE.UU); E. Schraner Institutes of Vet. Anatomy and Virology; Ernesto Joselevich.



**Ministro de Educación, Ciencia y Tecnología**, Lic. Daniel Filmus  
**Secretario de Educación**, Lic. Juan Carlos Tedesco  
**Subsecretaria de Equidad y Calidad**, Lic. Alejandra Birgin  
**Directora Nacional de Gestión Curricular y Formación Docente**,  
 Lic. Laura Pitman

**Coordinadora del Área de Ciencias Naturales**, Lic. Nora Bahamonde  
**Coordinadora del Área de Desarrollo Profesional**, Lic. Silvia Storino  
**Coordinadora del Programa de Capacitación Explora**, Lic. Viviana Celso  
**Coordinadora de Publicaciones**,  
 Lic. Raquel Franco

**Coordinación y documentación**,  
 Lic. Rafael Blanco  
**Edición**, Lic. Gonzalo Blanco  
**Diseño y diagramación**,  
 DG María Eugenia Más  
**Corrección**, Norma A. Sosa Pereyra  
[www.me.gov.ar](http://www.me.gov.ar)