

BIOTECNOLOGÍA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE QUILMES

Rector
Gustavo Eduardo Lugones

Vicerrector
Mario E. Lozano

BIOTECNOLOGÍA

Segunda edición actualizada

María Antonia Muñoz de Malajovich



Universidad
Nacional
de Quilmes
Editorial

Bernal, 2012

Colección Biomedicina
Dirigida por Daniel Gomez

Muñoz de Malajovich, María Antonia
Biotecnología. - 2a ed. - Bernal : Universidad Nacional
de Quilmes, 2012.
448 p. : il. ; 22x15 cm. - (Biomedicina / Daniel Eduardo
Gomez)

ISBN 978-987-558-255-2

1. Biotecnología. 2. Productos Biotecnológicos. I. Título
CDD 664

Traducción del portugués y revisión técnica
de la primera edición en español: Gabriela Levitus

Título original: *Biotecnologia*

© 1ª edición, Axcel Books do Brasil Editora, 2004

© María Antonia Malajovich, 2004

1ª edición en español, 2006

1ª reimpresión, 2007

2ª edición, actualizada, 2012

© María Antonia Muñoz de Malajovich, 2006

© Universidad Nacional de Quilmes, 2006

Roque Sáenz Peña 352 (B1876BXD) Bernal, Buenos Aires

<http://www.unq.edu.ar>

editorial@unq.edu.ar

Diseño: Mariana Nemitz

ISBN: 978-987-558-255-2

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723

ÍNDICE

Nota a la segunda edición	17
Presentación, <i>por</i> Daniel Gomez.	19
Agradecimientos	23
Capítulo I. ¿Qué es la biotecnología?	27
1. La biotecnología tradicional	27
2. La biotecnología moderna.	28
3. Las definiciones de biotecnología	28
4. El impacto de la biotecnología	30
5. Biotecnología y desarrollo	30
6. Historia de la biotecnología	32

PRIMERA PARTE. FUNDAMENTOS DE LA BIOTECNOLOGÍA

Los agentes biológicos

Capítulo II. Las células y los cromosomas	41
1. La célula como unidad de los seres vivos.	41
Unidad estructural.	41
Unidad funcional	43
2. Técnicas de laboratorio	45
3. Toda célula proviene de otra preexistente	46
4. Los cromosomas	47
5. Teoría cromosómica de la herencia.	48
6. Células y cromosomas como agentes biológicos	54
Capítulo III. Los microorganismos	57
1. La diversidad microbiana	57
Las eubacterias.	57

Las arqueobacterias	60
Los protozoarios	61
Las algas	62
Los hongos	63
Los virus	65
2. Las técnicas de laboratorio	67
3. Bioseguridad y bioprotección	68
4. Microorganismos como agentes biológicos	69

Capítulo IV. Enzimas y anticuerpos.73

1. Las proteínas	73
Estructura	74
Algunas técnicas de laboratorio	74
La electroforesis	76
2. Las enzimas	78
La catálisis enzimática	78
Los diversos tipos de enzimas	79
3. Los anticuerpos	82
La molécula de anticuerpo y el reconocimiento del antígeno	82
La producción de anticuerpos en el organismo	82
La producción de anticuerpos en el laboratorio	84
Utilización de los anticuerpos	86

Capítulo V. Ácidos nucleicos y genes89

1. Los ácidos nucleicos	89
2. El código genético	91
3. La expresión génica	93
El flujo de la información genética	93
Células procariotas	94
Células eucariotas	96
4. El complejo mundo del ARN	98
5. La genómica	100
El genoma humano	100
El desarrollo de la genómica en América Latina	102

Las herramientas básicas

Capítulo VI. Procesos fermentativos o bioprocesos107

1. Los procesos fermentativos y la industria	107
--	-----

2. Los microorganismos industriales	108
Nociones sobre el metabolismo	108
Metabolismo primario y secundario	111
El origen de las cepas industriales	112
Medios de cultivo y materia prima	112
3. Los diferentes tipos de bioprocesos	114
Los procesos tradicionales	114
Los procesos sumergidos	114
4. Del laboratorio a la industria	118
El cambio de escala	118
La operación del proceso	118
La recuperación del producto	119
5. Los bioprocesos en la industria de fertilizantes	120

Capítulo VII. Cultivo de células y tejidos 121

1. La micropropagación de plantas	121
Las etapas necesarias	121
Los medios de cultivo	124
Las diferentes modalidades	124
El mejoramiento y la conservación de la biodiversidad vegetal	129
La difusión de la tecnología	130
2. El cultivo de células animales	131
Manipulación <i>in vitro</i> de las células animales	131
Aplicaciones del cultivo <i>in vitro</i> de células de mamíferos	132

Capítulo VIII. Tecnología del ADN 135

1. Las herramientas disponibles	135
La extracción del ADN	135
Las nucleasas y las enzimas de restricción	135
La electroforesis del ADN	136
Hibridización y sondas génicas	137
La técnica de <i>Southern</i>	138
La técnica del <i>Fingerprint</i>	139
La síntesis y amplificación del ADN	139
La secuenciación del ADN	144
Los arrays o matrices	146
2. La biología sintética	148

Capítulo IX. Ingeniería genética	149
1. El nacimiento de la biotecnología moderna	149
Los primeros experimentos	149
Mitos y realidades	150
2. Las bibliotecas de genes.	153
3. La construcción de un microorganismo recombinante	153
Encontrar el gen	156
Transferir el gen	156
Identificar a los microorganismos recombinantes	158
4. La construcción de plantas transgénicas	159
El transgén	159
Transferencia de genes a células vegetales	160
El problema de los marcadores de selección.	160
Del laboratorio al campo.	162
5. Células y animales transgénicos.	162
La transferencia de genes a células animales.	162
Los animales transgénicos	164
Los rebaños farmacéuticos.	165

SEGUNDA PARTE. BIOTECNOLOGÍA Y SOCIEDAD

Capítulo X. Biotecnología, industria y energía	171
1. El proceso Weizmann	171
2. La industria química	172
La vía química.	172
3. La vía biotecnológica.	173
4. Los productos biotecnológicos	174
Metabolitos de interés comercial	175
Biopolímeros y bioplásticos.	180
5. Los biocombustibles	181
Etanol	182
Biogás	185
La utilización del biogás	186
Biodiesel	189
6. Perspectivas.	190
Capítulo XI. Biotecnología y medioambiente	193
1. El desarrollo sustentable	193

2. Las tecnologías limpias	193
La sustitución de procesos industriales.	194
La sustitución de insumos agrícolas	196
3. La reducción de los residuos	199
La degradación de la basura	199
El tratamiento de las aguas residuales	200
El tratamiento de los efluentes industriales	201
Las emisiones de gases y el efecto invernadero	202
4. La biorremediación	203
Los contaminantes.	204
Los derrames de petróleo.	206
5. La recuperación de recursos naturales	207
El petróleo.	207
Los metales	207
La biominería	208
6. El diagnóstico de contaminación ambiental	209
Indicadores biológicos	209
Técnicas inmunológicas.	209
Técnicas genéticas	210
Biosensores	210
Capítulo XII. Biotecnología y biodiversidad	213
1. La desaparición de los ecosistemas naturales	213
2. El hombre y las plantas	216
Las plantas alimenticias	216
La producción de alimentos.	217
Las plantas comerciales	218
Las plantas medicinales	221
3. La biodiversidad amenazada	222
La erosión genética	222
La expansión del agronegocio	223
La transgénesis.	223
4. La protección de la biodiversidad	224
Los centros de diversidad.	224
La conservación de la biodiversidad.	225
La conservación in situ	226
El CGIAR y el Centro Internacional de la Papa	228
El Protocolo de Cartagena de Bioseguridad.	229

Capítulo XIII. Biotecnología y agricultura	231
1. La evolución de las prácticas agrícolas	231
Antes de 1960	231
Después de 1960	232
2. La obtención de nuevas variedades	234
Mutación y selección	234
Alteración del número de cromosomas	235
Ingeniería genética	235
3. El principio precautorio	237
4. Las plantas biotecnológicas actuales	238
Plantas con propiedades agronómicas modificadas	239
Plantas con calidad nutricional mejorada	244
Plantas con propiedades nuevas	245
5. El agronegocio	245
La extensión de los cultivos transgénicos	245
El mercado de semillas	246
La Unión Europea y la moratoria	248
Los países de América Latina	248
6. ¿La coexistencia es posible?	249
Capítulo XIV. Biotecnología y pecuaria	251
1. La nutrición de los animales	251
La necesidad de raciones	252
De Liebig a la vaca loca	252
La composición de las raciones	253
Las raciones transgénicas	254
2. El mejoramiento genético del ganado	255
Las tecnologías reproductivas	256
Las nuevas tecnologías	258
3. El mejoramiento de la producción	262
Carne, leche, huevos y lana	262
La acuicultura	263
4. La salud de los animales	264
Resistencia a las enfermedades	264
Prevención y tratamiento	265
5. Los nuevos usos de los animales domésticos	266
Modelos de estudio para enfermedades humanas	266
Xenotrasplantes	267
Los animales como biorreactores	267

El marco conceptual de “las tres R”	268
6. Las mascotas	269

Capítulo XV. Biotecnología y alimentos	271
1. Los alimentos fermentados	271
El pan	271
El vino.	273
El rol de la levadura en la vinificación	276
La cerveza	277
Los quesos y yogures	278
2. La proteína unicelular (micoproteína)	281
3. Los aditivos.	282
Los diversos tipos	282
Los edulcorantes	282
4. Los alimentos biofortificados.	283
5. Seguridad alimentaria	285

Capítulo XVI. Biotecnología y nuevos alimentos.	289
1. La entrada de los transgénicos en la cadena alimentaria	289
Mejorando la conservación	289
Mejorando las propiedades industriales	290
Mejorando las características nutricionales.	290
2. La polémica generada	291
3. Lo que el consumidor necesita saber	292
Alimentos seguros	292
La ingestión de ADN	293
Los marcadores de resistencia a antibióticos	293
La composición centesimal	294
La producción de toxinas.	294
La producción de alérgenos	295
La utilización de un promotor viral	296
Otros efectos	296
4. Cómo garantizar la seguridad alimentaria	296
El principio de equivalencia sustancial.	296
La evaluación de riesgos.	297
El etiquetado de los alimentos transgénicos.	298
Etiquetado e información	299
El rastreo de un transgén.	300

Capítulo XVII. Biotecnología y salud: las vacunas.	301
1. Las enfermedades infecciosas.	301
2. La adquisición de inmunidad	302
Las respuestas primaria y secundaria	302
Los mecanismos de defensa	302
3. Los diferentes tipos de vacunas	304
Primera generación	304
Segunda generación.	306
Tercera generación	308
4. La producción de vacunas.	309
Investigación y desarrollo	309
Aspectos tecnológicos	310
Aspectos económicos	312
Un sector estratégico para la sociedad	313
5. El rol de las vacunas en la erradicación de enfermedades.	314
El caso de la viruela.	314
El caso de la poliomielitis	316
El caso de la influenza	318
6. La amenaza de las enfermedades emergentes.	319
7. El bioterrorismo	321
Capítulo XVIII. Biotecnología y salud: las pruebas de diagnóstico	323
1. Las pruebas de diagnóstico	323
Las tendencias actuales	324
¿Qué es una buena prueba de diagnóstico?	324
Las diferentes técnicas	325
2. Las pruebas de rastreo	328
3. El diagnóstico de enfermedades infecciosas	329
4. La tipificación de tejidos	331
Sangre	331
Otros tejidos y órganos	331
5. La práctica forense	332
6. El diagnóstico de enfermedades genéticas	334
Las limitaciones de las pruebas	334
Las estrategias seguidas	336
Diagnóstico preventivo y predictivo	338
Capítulo XIX. Biotecnología y salud: los medicamentos	341
1. La industria de medicamentos.	341

2. Los principios activos de las plantas	342
El caso de la aspirina	342
Los fitoterápicos	344
Las nuevas tecnologías	344
La necesidad de un marco legal	345
3. Los antibióticos	346
El caso de la penicilina	346
Los límites al uso de los antibióticos	347
La necesidad de innovación	348
4. Las primeras moléculas terapéuticas	350
El caso de la insulina	350
5. Las proteínas recombinantes	353
Las bases tecnológicas	353
Los productos y sus usos	354
La industria biotecnológica	354
6. Los medicamentos personalizados	359
La farmacogenómica	359
La farmacogenética	361
7. El costo de los nuevos medicamentos	362
8. Patentes y genéricos	363
Capítulo XX. Biotecnología y salud: los nuevos tratamientos	365
1. La aprobación de un tratamiento nuevo	365
2. El progreso de las inmunoterapias	365
3. El cáncer	367
Una enfermedad de origen genético	367
Las terapias biológicas	369
Las vacunas terapéuticas	370
4. Las terapias génicas	372
Terapia somática y germinal	372
Los altibajos de una tecnología	372
El estado del arte	374
Las promesas del silenciamiento génico	375
5. Los trasplantes	378
Los trasplantes de órganos	378
La ingeniería de tejidos	379
Las células madre	380
Capítulo XXI. Consideraciones finales	385

Bibliografía387

Índice temático433

NOTA A LA SEGUNDA EDICIÓN

Pasaron seis años entre las dos ediciones de este libro. En ese lapso de tiempo, sobrellevamos una crisis económica mundial y aprendimos que los cambios climáticos pueden alterar nuestra forma de vida. La investigación científica impulsó la expansión de las “ómicas”. Tecnologías como la del ARN interferente fueron asimiladas rápidamente, del mismo modo que la biología sintética en sus primeros pasos. La biotecnología se afianzó en el sector agrícola y abrió senderos nuevos en la industria. El progreso incesante en el área de salud está siendo terminantemente vinculado a la reflexión ética. Todos los sectores integraron los principios de bioseguridad, estableciendo normas para prevenir o mitigar los riesgos de tecnologías recientes. Incorporado en los diversos niveles educativos, el saber biotecnológico se encuentra al alcance de las nuevas generaciones.

Agradezco a la Editorial de la Universidad Nacional de Quilmes por darme la posibilidad de publicar este libro en su segunda edición actualizada.

María Antonia Muñoz de Malajovich
Río de Janeiro, octubre de 2012.

PRESENTACIÓN

El libro *Biotecnología* nos acerca a un camino fascinante y abierto. Su autora, María Antonia Muñoz de Malajovich, nos introduce con singular didáctica a una de las más prometedoras especialidades biológicas del siglo XXI, y nos brinda una visión abarcativa y dinámica.

Desde el inicio es certera en la definición del paradigma: entiende la biotecnología como “una actividad basada en conocimientos multidisciplinarios, que utiliza agentes biológicos para hacer productos útiles o resolver problemas”.

Y desde ese marco conceptual, la autora nos ayuda a ver cómo la biotecnología influye, a veces sin que lo sepamos, los más diversos aspectos del quehacer humano. No solo ahonda en los fundamentos de la disciplina, sino que también profundiza en sus aplicaciones industriales, agrícolas, pecuarias, alimentarias, medioambientales y energéticas. No rehúsa explicitar los aspectos polémicos de estas tecnologías, tan difundidos, tan poco probados. Nos recuerda que lo bueno de una tecnología es lo bueno que hacemos con ella.

Analiza y advierte sobre las transformaciones que produce en la sociedad, los aspectos culturales, económicos, políticos y diplomáticos.

Como médico, no puedo hallar más que fascinante la sección sobre “Biotecnología y salud”, donde la autora se detiene reflexivamente a esbozarnos un panorama de cómo será la medicina del futuro.

¿Y por qué este libro era tan necesario? ¿Qué importancia tiene la biotecnología en Argentina? La Argentina es uno de los países latinoamericanos que más rápidamente ha utilizado y desarrollado nuevos productos biotecnológicos, en especial ciertas proteínas recombinantes de aplicación terapéutica, al igual que variedades vegetales resistentes a herbicidas e insectos, lo cual explica en parte la reciente oleada de expansión agrícola. Queda claro que un país cuyo sector agroalimentario es uno de los pilares de su economía y más aun de sus exportaciones, no puede estar de espaldas a estos conocimientos. Pongamos solo a modo de ejemplo un aspecto biotecnológico, digamos el agrícola. En la actualidad hay en el mundo 90 millones de hectáreas con plantaciones transgénicas: 49 están en los Estados Unidos, y 20 en nuestro país, segundo en el ranking mundial.

Por lo tanto, en el mundo, y en particular en nuestros países, en esta etapa del desarrollo histórico, el conocimiento se ha constituido en un elemento central del nuevo paradigma social y productivo vigente, resignificando el valor social de la formación.

A las instituciones de educación superior les cabe un papel central, tanto en la formación de recursos humanos como en la producción, adaptación y difusión del conocimiento necesario para potenciar el desarrollo biotecnológico.

La Licenciatura en Biotecnología de la Universidad Nacional de Quilmes (UNQ) fue creada con el inicio de la propia universidad. Al normalizarse la misma en 1992, la carrera comenzó como Ingeniería Genética y luego en 1994 se transformó en lo que es hoy la Licenciatura en Biotecnología, la cual a través de la impronta de sus diferentes directores ha permitido a la UNQ constituirse en una de las instituciones de referencia para la realización de estudios biotecnológicos.

Nuestro país tiene excelentes biotecnólogos y enormes desafíos y posibilidades. María Antonia Muñoz de Malajovich es un ejemplo paradigmático: una científica argentina que debió exiliarse en el exterior en épocas oscuras de nuestra historia, pero que radicada en Brasil, y desde la docencia y la investigación consolidada, y permite, justamente, alcanzar esos desafíos: educar en biotecnología, lograr la comprensión social de esas herramientas y posibilitar su alcance masivo a toda la población.

Con todos estos antecedentes, entonces, no es más que un motivo de profundo orgullo que la Editorial de la Universidad Nacional de Quilmes pueda publicar este valioso texto.

Mi más sincero agradecimiento a la autora por su enorme generosidad. A Diego Golombek, quien me contagió el interés para su edición. A María Bjerg y a todo el equipo de la Editorial de la Universidad Nacional de Quilmes, sin los cuales este logro no sería posible.

Y a Gabriela Levitus y Argenbio por la pasión en difundir esta maravillosa ciencia.

Daniel Gomez

A todos los que participaron de la experiencia de ciencia
y ciudadanía que fue la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
de la Universidad de Buenos Aires, donde tuve el privilegio
de estudiar entre 1960 y 1966.

A Hugo.

AGRADECIMIENTOS

Desde niña tuve la suerte de estar en contacto con personas de orígenes y culturas muy diversas. Intervinieron en mi formación básica mis padres, Gori Muñoz y Mari Carmen García Antón, mi hermana Carmen, los republicanos españoles que se reunían todos los domingos en nuestro departamento de la calle Lafinur, mis profesores del Collège Français de Buenos Aires y los de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires.

En 1966, la intervención militar en la Universidad, con su “noche de los bastones largos”, me llevó por un tiempo a Chile, donde trabajé para el Ministerio de Educación. De regreso a Buenos Aires, durante varios años fui profesora de biología en el Liceo Franco Argentino Jean Mermoz. En 1977, y residiendo ya en Brasil, tuve la oportunidad de volver a la vida académica, completando la maestría y el doctorado en genética en la Universidad Federal de Río de Janeiro.

A mitad de la década de 1980, fui invitada por ORT Brasil para integrar el grupo de trabajo que iría a elaborar un estudio preliminar sobre los rumbos de la biotecnología en ese país. World ORT es una institución filantrópica judía que mantiene centros de educación y entrenamiento tecnológico en 50 países, y en esa época, el consejo académico de la institución, presidido por el profesor Efraim Katzir, identificó a la biotecnología como una de las áreas promisorias en que la institución debía invertir esfuerzos.

Ya entonces era evidente que si bien las tecnologías biológicas generarían aplicaciones nuevas a gran velocidad, esto representaría un gran desafío para la educación. Paralelamente a mi colaboración en el grupo de trabajo de ORT Brasil y a mis actividades universitarias, tuve la oportunidad de participar como profesora del Lycée Molière de Río de Janeiro en un seminario sobre las nuevas tendencias de la enseñanza de la biología que tuvo lugar en el Centre International d' Études Pédagogiques (Sèvres, Francia, 1987). También visité diversos centros de enseñanza de biotecnología en Inglaterra (National Centre for School Biotechnology, University of Sheffield y The London Centre for Biotechnology) e Israel (escuelas ORT de Karmiel y Ramat Gan).

Hasta ese momento, mi vida profesional había transcurrido en un vaivén entre la investigación científica y la educación, generalmente en función de las oportunidades existentes. Encontraba satisfacción en el trabajo de mesada del laboratorio, pero me sentía un poco aislada del mundo. A pesar de gustarme mucho la docencia, la encontraba algo repetitiva y acababa diseñando experimentos que trajeran un poco de frescura a la clase, a veces en detrimento de la transmisión rigurosa de los conceptos teóricos programáticos que también me eran exigidos.

La enseñanza de biotecnología solo tiene sentido dentro del contexto que hoy se denomina ciencia, tecnología y sociedad. Por eso representaba para mí un campo nuevo donde podía integrar lo más atractivo de cada una de mis actividades profesionales anteriores: estudiar, investigar, experimentar, innovar, aplicar y, además, comunicarme con otras personas.

En ORT Brasil iniciamos las actividades de biotecnología con la elaboración de material didáctico para docentes de química y biología de la enseñanza secundaria. Lamentablemente, a pesar de contar con el asesoramiento de varios profesores de la Universidad de San Pablo y de la Universidad Federal de Río de Janeiro, este proyecto no tuvo continuidad. Sin embargo, fue el punto de partida para la preparación de los programas y las actividades prácticas del Curso Técnico de Biotecnología que creamos en 1992 en el Instituto de Tecnología ORT de Río de Janeiro, y del cual soy la Coordinadora.

Desde entonces mi trabajo en biotecnología se centró alrededor de dos líneas: ¿qué enseñar? y ¿cómo enseñar? En la primera busco determinar cuáles son los conocimientos científicos y tecnológicos indispensables para entender la biotecnología y poder analizar sus alcances y limitaciones. En la segunda me propongo encontrar diferentes formas de transmitir esos conocimientos y divulgar la biotecnología. En esta tarea, así como en el desempeño de mis actividades docentes e institucionales, tuve siempre la colaboración de los profesores y técnicos que integraron mi equipo de trabajo en ORT Brasil. Destaco también la participación crítica de los alumnos, que se reveló estimulante y productiva, especialmente en la elaboración de sus trabajos de fin de curso. El éxito alcanzado en sus estudios posteriores y en su vida profesional nos llena de satisfacción a todos.

En diversas oportunidades pude transmitir parte de esa experiencia a los docentes y estudiantes de instituciones públicas y privadas del Brasil (Universidad del Estado de Río de Janeiro, 1988; congresos de Educación de la Universidad de San Pablo, 1991,1994; cursos de biotecnología para los alumnos del Colegio Pedro II de Río de Janeiro, 1994,1995,1996; Unincor, Universidad Vale do Rio Verde, 2005), de Uruguay (conferencias, cursos

y talleres organizados por ORT Uruguay en 1990; en la Escuela Integral Hebreo Uruguay, 1996, 2000; en el Instituto Ariel, 2000 y en la Universidad ORT Uruguay, 2005) y de Venezuela (Asesoramiento a ORT Venezuela sobre la introducción de tópicos de biotecnología en los programas de la Escuela Moral y Luces Herzl Bialik entre 1991 y 1996; cursos para docentes, 1991, 1994).

Esos cursos, así como las discusiones mantenidas a lo largo del tiempo con mis colegas y alumnos sobre el impacto de las biotecnologías en nuestra sociedad, fueron poco a poco transformándose en la base de este texto. Sin embargo, el libro solo adquirió una estructura formal debido a la iniciativa de Ricardo Reinprecht y a su equipo editorial de Axcel Books do Brasil, a quienes agradezco la primorosa edición brasileña de 2004.

Gracias a Susana Sommer y Rubén Cucchi, esa primera edición llegó a Alberto Díaz y a través de él al Consejo Editorial de la Universidad Nacional de Quilmes y a Gabriela Levitus, directora de ArgenBio. Agradezco a todos ellos, y especialmente al rector de la UNQ, Dr. Daniel Gomez, por la oportunidad de publicarlo en mi país, encontrando raíces que creía perdidas, y cerrando así un largo ciclo de ausencia.

Desde mis primeros contactos con la Editorial de la Universidad Nacional de Quilmes fue claro, para todos los involucrados, que a pesar del poco tiempo transcurrido desde la publicación de la primera edición, había que actualizar y ampliar el texto, incluyendo ejemplos latinoamericanos. Aunque conservé la estructura básica del libro, resultó una tarea de gran envergadura, ya que varias partes tuvieron necesariamente que ser escritas de nuevo, en el idioma original.

La traducción es de Gabriela Levitus, a quien debo también una revisión técnica rigurosa. Además de un cuidado minucioso en el tratamiento de todos los detalles, agradezco a Gabriela por el contagioso despliegue de energía con que enfrentó la tarea.

Agradezco también a Mónica Aguilar por resolver eficientemente los aspectos formales de esta edición, así como a Rafael Centeno y a todos aquellos que en la Editorial de la Universidad Nacional de Quilmes posibilitaron con su trabajo la publicación de este libro.

En todo momento recibí el cariño de mi familia y el estímulo de mis amigos Susana Sommer, Rubén Cucchi, Danièle Covo, Charlotte y José Grunberg. Agradezco también a Hugo Malajovich, mi compañero desde los viejos tiempos del Centro de Estudiantes de Ciencias Naturales, por la lectura crítica del texto y la paciencia con que encaró los largos meses que dediqué a escribirlo.

CAPÍTULO I. ¿QUÉ ES LA BIOTECNOLOGÍA?

1. LA BIOTECNOLOGÍA TRADICIONAL

El cultivo de vegetales, la domesticación de animales, la transformación de los alimentos y el aprovechamiento de las propiedades curativas de algunas plantas son actividades que se remontan a los albores de la humanidad y fueron desarrolladas a partir del conocimiento empírico, ignorando la existencia de los microorganismos o de las leyes de la herencia.

A comienzos del siglo XIX, la demanda de mano de obra para el desarrollo de una industria incipiente estimula la migración de la población del campo a la ciudad. En condiciones sanitarias cada vez peores, las enfermedades y el hambre acompañan al hombre. Al mismo tiempo que el progreso exige procesos industriales más eficientes, la comprensión de los fenómenos naturales se vuelve indispensable para responder a las necesidades de la sociedad.

A partir de 1850 surgen nuevas áreas del conocimiento; nacen la microbiología, la inmunología, la bioquímica y la genética. La química industrial evoluciona aceleradamente y, también, aumenta la intervención de la ingeniería agrícola y de la pecuaria en la explotación del campo.

En 1914, Karl Ereky, un ingeniero agrónomo húngaro, desarrolla un gigantesco plan de cría de porcinos para sustituir las prácticas tradicionales por una industria agrícola capitalista basada en el conocimiento científico. Se le debe a Ereky (1919) la primera definición de biotecnología, como “la ciencia de los métodos que permiten la obtención de productos a partir de materia prima, mediante la intervención de organismos vivos”. Para él, la era bioquímica reemplazaría a la edad de la piedra y del hierro.

El siglo XX asiste a un desarrollo extraordinario de la ciencia y la tecnología (electrónica, informática). De la convergencia de ambas resultan logros extraordinarios en varios sectores productivos, donde los seres vivos constituyen la base de aplicaciones tan diversas como la generación de variedades vegetales más productivas, la fabricación de nuevos alimentos, el tratamiento de los residuos y la producción de enzimas y antibióticos.

2. LA BIOTECNOLOGÍA MODERNA

La propuesta de Watson y Crick (1953) de un modelo helicoidal para la molécula de ADN representa, sin duda, un hito fundamental en la historia de la biología molecular. Sin embargo, la división entre la biotecnología tradicional y la biotecnología moderna responde a una serie de experiencias, realizadas por H. Boyer y S. Cohen, que culminan en 1973 con la transferencia de un gen de sapo a una bacteria. A partir de ese momento es posible cambiar el programa genético de un organismo transfiriéndole genes de otra especie.

La importancia y los riesgos inherentes a la nueva tecnología no pasaron desapercibidos para las personas involucradas. Como un hecho inédito en la historia, los científicos reunidos en 1975 en Asilomar (Estados Unidos) establecieron una moratoria en sus trabajos hasta que se definieran las condiciones de seguridad adecuadas, lo que sucedió poco tiempo más tarde.

En el paso de la biotecnología de laboratorio a una biotecnología industrial, la ingeniería genética ocupa un lugar destacado como tecnología innovadora. En algunos casos, como los de la producción de insulina y hormona de crecimiento, la innovación consiste en reemplazar los métodos de obtención tradicionales. En otros, se trata de productos completamente nuevos, como los anticuerpos monoclonales y el arroz dorado.

Sin embargo, la manipulación genética no es la única herramienta disponible. La biotecnología abarca hoy un área amplia del conocimiento que surge de la ciencia básica (biología molecular, microbiología, biología celular, genética, etc.), de la ciencia aplicada (técnicas inmunológicas y bioquímicas, así como técnicas basadas en la física y la electrónica), y de otras tecnologías (fermentaciones, separaciones, purificaciones, informática, robótica y control de procesos). Se trata de una red compleja de conocimientos donde la ciencia y la tecnología se entrelazan y complementan.

3. LAS DEFINICIONES DE BIOTECNOLOGÍA

El impacto causado por las primeras experiencias de ingeniería genética originó numerosos intentos por redefinir el campo de la biotecnología. A través del reemplazo de la expresión “intervención de organismos vivos” por “empleo de procesos celulares y moleculares” se trató de diferenciar a la biotecnología clásica de la moderna. Sin embargo, debido a la enorme difusión de las técnicas de manipulación genética, ambas acabaron superponiéndose, y fuera del contexto histórico resulta difícil distinguir el límite entre ambas.

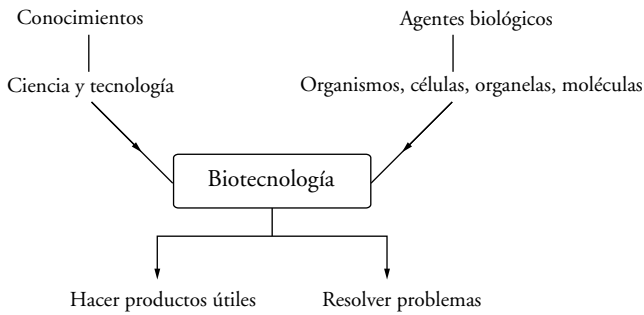
Por otro lado, como la definición de un conjunto de actividades depende de los intereses de los grupos involucrados, muchas veces refleja la visión de los sectores profesionales predominantes. Por eso, si revisamos los textos de la década de 1980, años en que la expresión “biotecnología” comienza a difundirse, hallaremos más de una docena de definiciones diferentes del término. Mencionamos a continuación algunas de las definiciones más frecuentes.

- Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE): la aplicación de los principios de la ciencia y la ingeniería al tratamiento de materias por agentes biológicos en la producción de bienes y servicios (1982).
- Oficina de Evaluación Tecnológica (OTA, Office of Technology Assessment): biotecnología, en un sentido amplio, incluye cualquier técnica que utilice organismos vivos (o parte de ellos) para obtener o modificar productos, mejorar plantas y animales, o desarrollar microorganismos para usos específicos (1984).
- Federación Europea de Biotecnología (EFB, European Federation of Biotechnology): uso integrado de la bioquímica, la microbiología y la ingeniería genética para poder aplicar las capacidades de microorganismos, células cultivadas animales o vegetales o parte de los mismos en la industria, en la salud y en los procesos relacionados con el medioambiente (1988).
- E. H. Houwink: el uso controlado de la información biológica (1989).
- Organización de la Industria Biotecnológica (BIO, Biotechnology Industry Organization): en un sentido amplio, biotecnología es “bio” + “tecnología”, es decir, el uso de procesos biológicos para resolver problemas o hacer productos útiles (2003).

Se observa que, con el tiempo, el concepto adquiere una expresión más simple. Las definiciones más recientes ya no hacen referencia a los procesos tecnológicos involucrados, tal vez porque además de ser complejos y variados, evolucionan muy rápidamente.

En este texto consideraremos a la biotecnología de una manera amplia, definida como una actividad basada en conocimientos multidisciplinarios, que utiliza agentes biológicos para hacer productos útiles o resolver problemas (Figura 1). Esta definición engloba muchas de las actividades practicadas por ingenieros, químicos, agrónomos, veterinarios, microbiólogos, biólogos, médicos, abogados, empresarios, economistas, etcétera.

FIGURA 1. El campo de la biotecnología



4. EL IMPACTO DE LA BIOTECNOLOGÍA

No se trata de promesas o de perspectivas futuras: los productos y procesos biotecnológicos forman parte de nuestra vida cotidiana, ofreciendo oportunidades de empleo e inversiones. Se trata de plantas resistentes a enfermedades, plásticos biodegradables, detergentes más eficientes, biocombustibles, procesos industriales menos contaminantes, además de centenas de ensayos de diagnóstico y medicamentos nuevos (Tabla 1).

5. BIOTECNOLOGÍA Y DESARROLLO

Por tratarse de un conjunto de tecnologías de varios tipos, el uso de las biotecnologías no se restringe necesariamente a los países desarrollados. Existe un espacio que los países emergentes pueden ocupar, en función de sus riquezas naturales, siempre que existan prioridades económicas y políticas definidas claramente. La condición fundamental es contar con instituciones competentes que formen una masa crítica de investigadores y personal técnico entrenado.

China e India cuentan hoy con una industria biotecnológica avanzada y diversificada. También América Latina, donde se concentra principalmente en Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Cuba y México. Países como Uruguay y Venezuela también tienen actividad en algunas áreas, así como, en menor escala, Ecuador, Costa Rica, Paraguay, Perú y Bolivia. En la región, unas 500 empresas inciden en varios sectores: medioambiente e industria, agroalimentos y pecuaria, salud animal y humana.

TABLA 1. Productos y servicios de origen biotecnológico, en diferentes sectores

<i>Sector</i>	<i>Tipos de productos o servicios</i>
Energía	Etanol, biogás y otros combustibles (a partir de biomasa).
Industria	Butanol, acetona, glicerol, ácidos, vitaminas, etcétera. Numerosas enzimas para otras industrias (textil, detergentes, etcétera).
Medioambiente	Recuperación de petróleo, biorremediación (tratamiento de aguas residuales y de basura, eliminación de contaminantes).
Agricultura	Abono, silaje, bioinsecticidas, biofertilizantes, plantines libres de enfermedades, plantines de árboles para reforestación. Plantas con nuevas características incorporadas (transgénicas) para mayor valor nutritivo, resistencia a plagas y a condiciones de cultivo adversas (sequía, salinidad, etcétera).
Pecuaria	Embriones, animales con características nuevas (transgénicos), vacunas y medicamentos para uso veterinario, hormonas.
Alimentación	Panificación (panes y bizcochos), lácteos (quesos, yogures y otras bebidas lácteas), bebidas (cervezas, vinos y bebidas destiladas) y aditivos diversos (salsa de soja, glutamato de sodio, edulcorantes, etc.); proteína unicelular (PUC) para raciones, alimentos de origen transgénico con propiedades nuevas.
Salud	Antibióticos y medicamentos para diversas enfermedades, hormonas, vacunas, reactivos y pruebas de diagnóstico, etcétera.

Así y todo, la biotecnología suscita opiniones y sentimientos encontrados. Mientras algunos sectores la perciben como una tecnología basada en un sólido conocimiento científico, para otros se trata de una actividad antinatural y peligrosa. El enfrentamiento de partidarios y opositores ocurre con menos frecuencia en el terreno de las razones que en el de las pasiones, sean estas políticas, religiosas o ideológicas. Al discutir si la biotecnología es progresista o reaccionaria, buena o mala, se olvida que lo que caracteriza a una tecnología es el uso que hacemos de ella.

Algunos productos y procesos que eran impensables hace treinta años entran en nuestra vida cotidiana sin que sus bases científicas y tecnológicas hayan penetrado en nuestra cultura a través de una divulgación amplia que

abarque también todos los niveles del sistema educativo. No existe ninguna posibilidad de construir una sociedad moderna si sus integrantes ignoran los aspectos más generales de la ciencia y la tecnología. El desconocimiento aumenta el riesgo de rechazar tecnologías promisorias que pueden abrir nuevas perspectivas de desarrollo sostenible en áreas tan críticas como la salud, la producción de alimentos, la energía y el medioambiente.

La propuesta de este libro es revisar los fundamentos de las biotecnologías y mostrar cómo se aplican en diversos sectores productivos de la sociedad, destacando como ejemplos algunos emprendimientos latinoamericanos exitosos. Esperamos que sea de ayuda para todos los que nos interesamos por los alcances de esta fascinante (r)evolución tecnológica.

6. HISTORIA DE LA BIOTECNOLOGÍA

Antigüedad

Preparación y conservación de alimentos y bebidas por fermentación (pan, queso, cerveza, vino y vinagre); cultivo de plantas (papa, maíz, cebada, trigo, etc.); domesticación de animales; tratamiento de infecciones (con productos de origen vegetal como el polvo de crisantemo y derivados de soja fermentada).

Edad Media

Siglo XII Destilación del alcohol.

Edad Moderna

Siglo XVI Cronistas registran que los aztecas recolectaban algas para la alimentación, en los lagos del centro de México.

Siglo XVII Inicio de la producción comercial de cerveza; extracción de metales por acción microbiana en España; cultivo de hongos en Francia; Hooke descubre la existencia de células (1665).

Siglo XVIII Invento de la máquina a vapor (1752). A partir de 1750 crece el cultivo de leguminosas en Europa y se difunde la práctica de rotación de cultivos, aumentando la productividad y mejorando el uso de la tierra.

Edad Contemporánea

- 1797 Jenner inmuniza a un niño con un virus que lo protege contra la viruela.
- 1809 Appert utiliza el calor para esterilizar y conservar comida, proceso que será utilizado en las campañas napoleónicas.
- 1835 a 1855 Schleiden, Schwann y Virchow enuncian la teoría celular.
- 1863 a 1886 Pasteur inventa un proceso, la pasteurización, para conservar alimentos sin alterar sus propiedades organolépticas (1863), derriba la teoría de la generación espontánea (1864), investiga las enfermedades del gusano de seda (1865), identifica a la levadura como el agente responsable de la fermentación alcohólica (1876), usa microorganismos atenuados para obtener vacunas contra el ántrax y el cólera (1881), realiza las primeras pruebas con una vacuna contra la rabia (1881). Paralelamente, Koch inicia el desarrollo de técnicas fundamentales para el estudio de los microorganismos (1876) y enuncia cuatro postulados sobre los agentes infecciosos como causa de las enfermedades. En 1865 Mendel presenta su trabajo “Experiencias de hibridación en plantas”.
- 1887 Se inaugura en París el Instituto Pasteur.
- 1892 Se descubre el virus del mosaico del tabaco; introducción del tractor en la agricultura.
- 1897 Büchner demuestra que las enzimas extraídas de la levadura pueden transformar el azúcar en alcohol.
- 1899 Primer trasplante de un órgano: un riñón de un perro a otro.
- 1900 Redescubrimiento de las leyes de la herencia, ya enunciadas por Mendel en 1865 y luego olvidadas.
- 1905 Se realiza el primer trasplante de córnea con éxito, porque la córnea no tiene antígenos.
- 1906 Ehrlich descubre el primer agente quimioterapéutico, llamado Salvarsan, que sería utilizado contra la sífilis.
- 1910 En Manchester, Inglaterra, comienza la introducción de sistemas de purificación de cloacas basados en la actividad microbiana.
- 1912 a 1914 Rhöm obtiene la patente de una preparación enzimática para el lavado de la ropa. Weizmann consigue producir acetona y butanol usando microorganismos.
- 1915 Morgan publica su libro *Mecanismos de la herencia mendeliana*.

1916	Se logra inmovilizar enzimas, facilitando su empleo en procesos industriales.
1918	Más de veinte millones de personas mueren de gripe española, un número de víctimas superior al de la Primera Guerra Mundial. Se construyen los primeros biodigestores para la producción de metano (China e India).
1919	El ingeniero agrónomo húngaro Ereky utiliza por primera vez la palabra biotecnología.
1927	Muller descubre que los rayos X causan mutaciones.
1928	F. Griffith descubre la transformación, es decir, la transferencia de información genética de una cepa bacteriana a otra.
1933	Comercialización de semillas de maíz híbrido, un maíz más productivo.
1936	Obtención de ácido cítrico por fermentación.
1938	En Francia, producción comercial de un bioinsecticida (<i>Bacillus thuringiensis</i>).
1940 a 1950	Avances en la mecanización del trabajo agrícola.
1944	Producción a gran escala de la penicilina (descubierta por Fleming en 1928 y desarrollada por Florey y Chain).
1951	Inseminación artificial de ganado usando semen congelado. McClintock descubre la presencia de genes saltarines en maíz.
1953	Watson y Crick proponen un modelo para la estructura del ADN.
1959	Reinart regenera plantas de zanahoria a partir de un cultivo de células (callo).
1960	Aumento de la producción de ácido láctico, ácido cítrico, acetona y butanol por fermentación.
1961	Descubrimiento del código genético. La empresa danesa Novo produce una proteasa alcalina para uso en jabones para lavar ropa.
1962	Comienza en México la siembra de nuevas variedades de trigo más productivas, iniciando lo que se conocería después como Revolución Verde.
1967	Se realiza el primer trasplante de corazón en Sudáfrica. El paciente sobrevive 18 días.

- 1968 Producción industrial de aminoácidos utilizando enzimas inmovilizadas.
- 1973 Luego de desarrollar técnicas de corte y ligación del ADN, Cohen y Boyer transfieren un gen de una especie a otra. Se lanza en Brasil el programa de producción de alcohol a partir de biomasa (Pró-Álcool).
- 1975 Kohler y Milstein desarrollan la tecnología de hibridomas y obtienen anticuerpos monoclonales. Novo produce jarabe de alta fructosa por vía enzimática, para ser usado como edulcorante alternativo a la sacarosa. La Conferencia de Asilomar solicita al Instituto Nacional de Salud (NIH, National Institute of Health) que se establezcan normas que reglamenten los experimentos con ADN recombinante, lo que sucedería meses más tarde.
- 1977 Genentech, la primera empresa biotecnológica fundada un año antes por Boyer y Swanson, obtiene la proteína somatotropina (hormona de crecimiento) mediante la tecnología de ADN recombinante.
- 1978 Nace el primer “bebé de probeta”, en Inglaterra.
- 1980 La Corte Suprema de Justicia de Estados Unidos aprueba el principio de patentes para las formas de vida de origen recombinante. Las primeras patentes son de Chakrabarty para un microorganismo para biorremediación de petróleo y de Cohen y Boyer por el proceso de 1973. Mullis inventa la técnica de “reacción en cadena de la polimerasa” (PCR) cuya patente será obtenida por Cetus en 1985 y vendida en 1991 a Hoffman-La Roche por 300 millones de dólares.
- 1981 Se obtienen las primeras células vegetales (callos) modificadas genéticamente.
- 1982 Se inicia la comercialización de la insulina humana de origen recombinante de Genentech. La empresa Eli Lilly obtiene una licencia y la vende con el nombre de Humulina. Se comercializa en Europa la primera vacuna de ADN recombinante para el ganado.
- 1983 Se obtienen las primeras plantas por ingeniería genética (tabaco y petunia). Syntex Corporation recibe la aprobación de la FDA (Food and Drug Administration) para un test para *Chlamydia trachomatis* basado en anticuerpos monoclonales. Se aísla el virus VIH en el Instituto Pasteur (Francia) y en el Instituto Nacional de Salud (NIH, Estados Unidos).

- 1984 Jeffrey introduce la técnica *Fingerprint* (huella genética), que un año después sería utilizada por los tribunales para la identificación de sospechosos. Chiron clona y secuencia el genoma del virus VIH.
- 1986 La Agencia de Protección Ambiental (EPA, Environmental Protection Agency) de Estados Unidos aprueba la liberación de plantas de tabaco transgénicas. Un grupo de expertos en bioseguridad, de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), declara que la predictibilidad de los cambios genéticos obtenidos por ingeniería genética es frecuentemente mayor que la correspondiente a las técnicas tradicionales, y que los riesgos asociados a los organismos transgénicos pueden evaluarse de la misma manera que los riesgos asociados a los otros organismos. Se aprueba la primera vacuna biotecnológica para uso humano, la Recombivax-HB, contra la hepatitis B.
- 1987 La Advanced Genetic Sciences libera a campo bacterias recombinantes que inhiben la formación de hielo en cultivos de frutilla, en California; la FDA aprueba el factor activador del plasminógeno obtenido por ingeniería genética, para el tratamiento de ataques cardíacos.
- 1988 Se patenta un ratón transgénico, desarrollado especialmente por la Universidad de Harvard para el estudio del cáncer. En la misma década los europeos obtienen la patente de otro ratón transgénico sensible a sustancias carcinogénicas. Genencor International Inc. consigue la patente de un proceso que permite producir enzimas (proteasas) resistentes a blanqueadores (proceso *bleach*) para la fabricación de jabones para lavar la ropa.
- 1989 Se inicia el mapeo del genoma humano con la creación del Centro Nacional de Investigación del Genoma Humano.
- 1990 Primera experiencia de terapia génica para una enfermedad rara (ADA), en una niña de cuatro años. Pfizer comercializa Chy-Max, una enzima recombinante para la preparación de quesos. GenPharm International, Inc. obtiene una vaca transgénica que produce en la leche proteínas humanas para alimentación infantil. La Universidad de California y la de Stanford suman 100 patentes relacionadas con la metodología del ADN recombinante.
- 1992 Científicos norteamericanos y británicos elaboran una técnica que permite detectar anomalías, como la fibrosis quística y la hemofilia, en embriones *in vitro*.

- 1993 Se aprueba el empleo de la hormona de crecimiento bovina rBGH/ rBST de Monsanto, para aumentar la producción de leche.
- 1994 Se lanza al mercado el tomate FlavSavr, que por la inactivación de un gen puede madurar en la planta.
- 1995 Se descifra el primer genoma de una bacteria, *Haemophilus influenzae*.
- 1996 Se completa la secuenciación del primer genoma de un organismo eucarionte, la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Se desarrolla el primer GeneChip (Stanford, Affymetrix).
- 1997 En el Instituto Roslin (Gran Bretaña) nace Dolly, una oveja clonada, y más tarde una segunda oveja, Polly, clonada y genéticamente modificada.
- 1998 Hay más de 1.500 empresas de biotecnología en Estados Unidos y más de 3.000 en el mundo. Se emplean células madre embrionarias para regenerar tejidos. Se secuencian el primer genoma animal, el del gusano *Caenorhabditis elegans*.
- 1999 Se completa la secuencia del primer cromosoma humano.
- 2000 F. Collins, del Consorcio del Genoma Humano, y C. Venter, de Celera, anuncian simultáneamente la obtención del borrador del genoma humano. Se completa la secuencia del genoma de la mosca *Drosophila melanogaster*, de una planta (*Arabidopsis thaliana*) y, en Brasil, de una bacteria que ataca a los cítricos (*Xylella fastidiosa*).
- 2001 Se completa el borrador de la secuencia del genoma humano, publicado simultáneamente en las revistas *Science* y *Nature*. Se secuencian los genomas de plantas de interés agronómico (arroz, banana) para los países en desarrollo. Se secuencian genomas de bacterias de importancia agronómica.
- 2002 Se completa el borrador del proteoma funcional de la levadura; secuenciación del genoma del agente y del vector que transmite la malaria; se identifican más de 200 genes involucrados en la diferenciación de las células madre; se descubre la participación de moléculas de ARN en la regulación de varios procesos celulares.
- 2003 Se vende como mascota el GloFish, un pez transgénico que brilla en la oscuridad, originalmente diseñado para detectar contaminantes. Clonan varios tipos de animales y de especies amenazadas de extinción.
- 2004 Entran al mercado nuevos ensayos de diagnóstico y medicamentos como el Avastin (bevacizumab).

- 2006 Un grupo de investigadores liderado por S. Yamanaka consigue inducir la pluripotencialidad celular (iPS).
- 2007 Las autoridades europeas de seguridad alimentaria concluyen que los genes marcadores de resistencia a los antibióticos no representan riesgos relevantes para la salud animal o humana, o para el medioambiente.
- 2008 Investigadores japoneses desarrollan la primera rosa azul, genéticamente modificada.
- 2010 Es autorizado en la Unión Europea el cultivo de la papa Amflora (BASF) para uso industrial. Investigadores del Instituto J. Craig Venter construyen la primera célula sintética.