IICA

IICA/OPS/OEA/OIE
GRUPO DE ESTUDIO INTERAMERICANO DE LA NUEVA BIOTECNOLOGIA
EN AGRICULTURA Y SALUD
El Uso y Seguridad de las Técnicas de Ingeniería Genética

26-29 Enero 1988
IICA, San José, Costa Rica

# SIGNIFICADO DE LA NUEVA BIOTECNOLOGIA PARA AMERICA LATINA Y EL CARIBE



Rodrigo Zeledón
Ministro de Ciencia y Tecnología
Costa Rica

## INTRODUCCION Y CONCEPTOS GENERALES

En los últimos años hemos asistido a una serie de revoluciones científicas que han ido sucediéndose, década con década, desde los años 50, en que el transitor hizo posible la nueva revolución de la informática, los rayos LASER y los circuitos integrados en los 60 y 70 respectivamente, hasta la década de los 80 en la que se inicia, en forma sistemática, la ingeniería genética. En relación a esta última, quizás Watson y Crick, hace ya 35 años, cuando comunicaron por primera vez la estructura tridimensional del ácido desoxiribonucleico (ADN), no sospecharon, en toda su magnitud, la anchurosa puerta que ellos mismos, en esos momentos, abrían al mundo científico. Como ya alguien lo describiera gráficamente, se había producido un terremoto de intensidad y consecuencias imprevisibles en aquel entonces, cuyo epicentro fue la Universidad de Cambridge, que ha logrado ya producir los más encontrados sentimientos humanos, tanto en el campo puramente filosófico o religioso, como en el cientifico práctico.

Tenemos entonces que la revolución biotecnológica, en su nueva dimensión celular y molecular, es la más reciente de las varias revoluciones científico-tecnológicas de los últimos tiempos, a pesar de que, como sabemos, los egipcios y babilonios conocieron de la fermentación de bebidas, miles de años antes de nuestra era. Lo cierto es que las nuevas modalidades de esta disciplina, que toma de prestado el conocimiento moderno básico de las ciencias químicas y biológicas, y el práctico de las ingenierías, ha dado lugar a un extraordinario desarrollo industrial del que se ocupan ya más de 200 firmas estadounidenses y unas 150 japonesas, por citar sólo a los dos países que van a la cabeza en este desarrollo. Se estima que éstos se aprestan a invertir, en los próximos 10 o 15 años, 100 mil y 80 mil millones de dólares, respectivamente, en la industria biotecnológica. Estimaciones conservadoras han anunciado que el monto mundial de las ventas biotecnológicas fue de 25 millones de dólares estadounidenses en 1983 y que alcanzará a más de 27 mil millones en 1990; es decir, tendrá un incremento mayor de mil veces en menos de 7 años. Por otro lado, los nuevos productos de mercado, derivados de la ingeniería genética, se espera que producirán unos 400 mil millones de dólares en ventas en el año 2000. Si bien se ha dado no menos de una docena de definiciones de lo que es la biotecnología, o "tecnología de la vida", como la denominan algunos, es evidente que esta disciplina, ahora apoyada en la ingeniería genética, está produciendo una gran cantidad de nuevas creaciones y modelos, de una extraordinaria aplicación en un futuro cercano.

La biotecnología constituye un ejemplo más del proceso de integración vertical al que asistimos modernamente, en el que se

trata de obtener el conocimiento nuevo, recién salido del laboratorio, para convertirlo en un producto manufacturado con altas posibilidades de mercado. Es decir, representa muy bien el fenómeno de la innovación tecnológica en el que la investigación, aun la más básica, y el desarrollo, se traslapan en sus límites en una serie de pasos secuenciales que conducen a un mismo fin. Este proceso ha caído en manos principalmente de poderosas compañías privadas que han creado fuertes expectativas de lucro, con muy buen éxito, hasta hace poco, en cuanto a sus acciones en el mercado de valores. No obstante, de acuerdo con una publicación reciente de John Elkington, producida para el Instituto de Recursos Mundiales, la realidad no ha sido fácil para muchas de estas compañías, que han comprendido que habrá que esperar más, para un retorno económico significativo, toda vez que, en no pocos casos, las inversiones que se han hecho son cuantiosas. Esto explica el fuerte viraje de algunas de ellas, que han enfocado sus intereses hacia productos que puedan traer una recuperación de la inversión en forma más inmediata. Se acentúa así, según Elkington, el poco interés que la industria biotecnológica estadounidense muestra por los países subdesarrollados como mercados potencial para sus productos.

Es significativo que el 40% de las ventas de una compañía como la DuPont proviniera de la "alta tecnología" en 1984, y que esto convenciera a esta compañía a invertir 85 millones de dólares en un laboratorio de investigaciones biotecnológicas en Delaware en ese mismo año. Esta compañía gastaba, en ese momento, 200 millones de dólares de su presupuesto de investigación y desarrollo (I + D) en investigaciones básicas, y 250 millones más serán dedicados a proyectos relacionados con las "ciencias de la vida". Por otro lado, Monsanto inauguró un laboratorio de biotecnología en Missouri por valor de 160 millones de dólares en 1984 que dará empleo a más de 1000 personas y en ese mismo año decidió dedicar alrededor de 200 millones de dólares para investigaciones en biotecnología. También fue significativa la compra, por parte de Monsanto, de la compañía G. D. Searle, con intenciones de abrir un mayor mercado a los productos biotecnológicos de ambas firmas.

## PERSPECTIVAS PARA AMERICA LATINA Y EL CARIBE

Ante esta realidad, y a manera de contraste, pese a las perspectivas que la biotecnología abre para la América Latina y el Caribe, la región se encuentra agobiada por una serie de problemas entre los que destaca una enorme deuda externa que alcanza a los 600 mil millones de dólares e inflaciones aparentemente incontrolables. Por otro lado, los países desarrollados presentan una perspectiva de lento crecimiento económico y, a pesar de los esfuerzos que se hacen por disminuir

el armamentismo, paradójicamente gastan alrededor de 900 mil millones de dólares anuales en armas y defensa. Todo esto produce un panorama poco constructivo y poco optimista acerca del futuro de nuestros países, y pone en serias dudas sus aspiraciones de alcanzar un verdadero desarrollo, basado en su inserción en la economía internacional. Además, todo parece indicar que las nuevas tecnologías, lejos de ser instrumentos que nos van a redimir automáticamente de calamidades, servirán fácilmente para crear nuevos mecanismos para una mayor dependencia. No obstante, queda aun una solucion y un camino de esperanza: la unión solidaria de los países de la región que deberían aspirar a su desarrollo y a un mayor bienestar de sus gentes, con base en un esfuerzo cooperativo y tesonero que conduzca al dominio de algunos aspectos de estas tecnologías de avanzada. Además, se requiere la comprensión de los países industrializados --a quienes no conviene un mayor empobrecimiento de una considerable parte del mundo-- que deberían estar dispuestos a un nuevo régimen y modalidad de cooperación internacional. Esto, que suena a discurso político --y que no oculto que pretende serlo en el buen sentido del término-- se justifica en un científico del mundo subdesarrollado que salió del laboratorio para usar, momentaneámente, el "sombrero" del "político de turno". Además, su razón de ser se evidencia cuando se mira el problema con un sentido "macro" y no "micro" como insisten algunos en mirarlo. Y es que estoy convencido de que en última instancia las decisiones que se tomen en este campo, por parte de nuestros países, deberán ser de índole política.

**Ventajas de la biotecnología y acciones necesarias**

Veámos ahora algunas de las ventajas --y por que no, también desventajas-- que pienso que la biotecnología bien manejada y administrada, tendrá para los países latinoamericanos; creo, además, que renunciar a esta disciplina o relegarla, en nuestros países, a un ejercicio intelectual de carácter "esnobista" podría significar un precio histórico muy alto, que nos será cobrado por las generaciones futuras.

A pesar de todo, pareciera evidente que la biotecnología, con su amplia gama de aplicaciones, ofrece una serie de oportunidades a los países pobres que no puede menospreciarse. También parece claro que no es fácil poner a los países de acuerdo en cuanto a los aspectos puntuales de la biotecnología que deben impulsarse, puesto que aparecen en ellos variadas prioridades. No obstante, hay aspectos en los que los países de América Latina y el Caribe podrían sumar fuerzas y buscar juntos soluciones biotecnológicas, ya sea por esfuerzos mancomundados o bien por transferencia tecnológica amplia entre ellos. Aquellos aspectos que se refieran a mejorar la salud y la calidad del

medio ambiente son, sin duda alguna, prioritarios para todos, lo mismo que la búsqueda de más y mejores alimentos y la utilización o "reciclaje" adecuado de todos aquellos productos, especialmente provenientes del agro, que en estos momentos se pierden o se desperdician. Asimismo, los nuevos y más eficientes métodos para producir energía renovable, es cosa que debe interesar a muchos.

Al mencionar todo esto, lo que pretendo demostrar es que se hace necesario que los países de América Latina y el Caribe abran sus puertas a la biotecnología que pueda ser utilizada en el alivio de sus problemas. Y en este sentido me refiero tanto a aquélla que nos viene de fuera de la región, como a la que pueda producirse por contribución autóctona. En el primer caso, es menester unir voluntades y esfuerzos para hacer ver a los países ricos nuestro interés en tener acceso al conocimiento biotecnológico en términos equitativos, sin crear nuevas formas fuertes de dependencia, sino que, por el contrario, evitándolas o disminuyéndolas en el tanto en que se logre consolidar la capacidad autóctona de I + D y de gestión tecnológica. Es necesario también definir las consecuencias sociales y económicas de las nuevas tecnologías y diseñar estrategias para mitigar cualquier efecto negativo y buscar mecanismos de cooperación, en todos estos aspectos, más justos y equilibrados. En lo que se refiere a la necesidad de desarrollar capacidad endógena para utilizar los beneficios de la biotecnología, no cabe duda de que ello resulta evidente para cada país y que la suma de recursos entre los países latinoamericanos y del Caribe es importante y necesaria para una gran cantidad de acciones comunes que se requieren. Esto se puede lograr a través de redes biotecnológicas entre los centros de investigación como la ya existente entre nueve países, impulsada por UNESCO y ONUDI con el patrocinio del PNUD, por medio de proyectos específicos bi o multilaterales, con el intercambio de investigadores y estudiantes de postgrado, y con la ayuda decidida de organismos internacionales y de grupos interesados en nuestro progreso.

Un estudio reciente de Cristian Orrego para la OEA, señala que al menos 16 organizaciones diferentes tratan de colaborar con la región en el desarrollo de diversos aspectos de la biotecnología y en la formación de recursos humanos. Considero necesario armonizar y canalizar adecuadamente estos intentos para que, en vez de restarse o duplicarse, logren sumarse como complemento valioso a los esfuerzos nacionales que ya se hacen.

Es evidente que se requieren también acciones conjuntas en cuanto a los aspectos legales relacionados con el derecho de propiedad y lo relativo a normas de seguridad y de alteración del medio ambiente, en todo lo relacionado con organismos

quiméricos. Si bien nadie hasta ahora puede afirmar o negar los efectos contraproducentes de microorganismos "arreglados" genéticamente, lo cierto es que en países como los Estados Unidos, se vela cuidadosamente para evitar consecuencias indeseables al liberarlos en el medio. Como mínima medida, nuestros países deben atender las normas de aquéllos en donde se producen estas nuevas "criaturas" para que no se nos someta en el futuro a un sistema de "doble estandard" como sucedió en el pasado con algunos plaguicidas y productos farmacéuticos.

También es necesario desarrollar los mecanismos de mercado y de distribución del ingreso, que permitan estimular la producción y consumo de una serie de bienes de interés social en la región, tomando en cuenta que ésta está habitada por 325 millones de personas. Es indispensable crear los estímulos e incentivos fiscales necesarios, y los mecanismos arancelarios convenientes que den trato especial a los bienes que se produzcan en la región con un alto valor agregado y un contingente de conocimiento local importante. A este respecto deberá utilizarse el poder de compra del Estado como factor de apoyo a la producción nacional y regional de productos biotecnológicos bajo regulaciones convenientes que estimulen una cooperación regional, según una política clara al respecto.

**Algunos factores desfavorables**

Un factor que aparece negativo en todo este escenario, es el hecho, ya señalado, de que cada vez más la biotecnología, en los países industrializados, cae en manos de grupos privados que están cerrando el acceso al conocimiento y que parece que quieren hacer realidad aquello de que "el que paga la música manda en el baile". Elkington cita el caso de la Compañía Genentech que tramita en el momento 2500 patentes biotecnológicas (recordemos que hasta 1981 sólo había registradas 1372 patentes en el campo de la biotecnología en el mundo entero). La puerta que se está cerrando con el patentamiento de características genéticas de plantas o semillas que garantizan un cierto fenotipo, en los Estados Unidos (resolución 35 U.S/C.-101 de 1985) --sobre todo si pensamos que el germoplasma puede provenir de nuestra región-- no deja de ser preocupante. Ello, especialmente, si consideramos que este fenómeno podría representar el comienzo de la creación de una casta de "terratenientes del saber tecnológico", como la llama Jorge Yanovsky, lo que traería como consecuencia una monopolización de ese conocimiento, **vis á vis** su democratización. Igualmente preocupante desde el punto de vista de la creación del nuevo conocimiento, podría ser la dirección que cierta investigación básica está tomando, dirigida por grupos cuyo único o principal afán es el lucro o el beneficio propio. El panorama también se complica cuando pensamos que

algunos de nuestros productos primarios de exportación podrían ser desplazados del mercado por nuevos productos sustitutivos, originados en procesos biotecnológicos. Esto de hecho está sucediendo con los nuevos edulcorantes (aspartamo y fructuosa) en donde, en el caso de la fructuosa, se asegura que se tiene un microorganismo "arreglado" por ingeniería genética que reune las tres enzimas necesarias para llevar el almidón del maíz a fructuosa en un mismo reactor. Por lo menos dos empresas, una estadounidense y otra japonesa han patentado sendos mecanismos microbianos para producir manteca de cacao que por el momento no son rentables económicamente.

**Areas específicas de gran promesa**

Volvamos ahora a la puntualización de aquellos aspectos positivos de la biotecnología en los que creo que nuestros países pueden beneficiarse adecuadamente, o al menos obtener algunas ventajas.

Salud

En el campo de la salud, necesitamos preparar algunas vacunas contra aquellas enfermedades tropicales que afectan tanto al hombre como a los animales domésticos, usando los mecanismos de ingeniería genética que hay ya disponibles. Estos deben incluir no sólo aquellos métodos en que un gen sintético puede ser incluido en un plásmido bacteriano para lograr una expresión deseada, sino también procesos de síntesis del inmunógeno determinante que, como se sabe, en el caso de algunas virosis pueden resultar ser péptidos de cadena corta. A manera de ejemplo, y para no citar las enfermedades tropicales producidas por parásitos, recordemos que un grupo de afecciones que son causa de una alta morbilidad y mortalidad humana en América Latina, son las infecciones respiratorias agudas y crónicas producidas por diversos grupos de virus. Estas afecciones --que tienen mucho menor importancia en los países ricos-- además de cobrar un contingente de vidas importante exigen un tributo asistencial muy alto, por lo que la producción de una vacuna eficaz, entre varios de nuestros países, resultaría altamente deseable.

Asimismo, deberán producirse más y mejores métodos para el diagnóstico de diversas enfermedades del hombre y de los animales, haciendo uso de mejores antígenos y de anticuerpos monoclonales que permitan una superior sensibilidad y especificidad de las reacciones (kits diagnósticos). Algunos esfuerzos se hacen ya en este sentido en países como Brasil y Argentina, y no resulta conveniente que estos intentos sean imitados en forma duplicativa sino, más bien, debe buscarse algún tipo de concertación para que el trabajo pueda ser

dividido y los esfuerzos se complementen, de acuerdo con las capacidades de cada país. Algo similar podría decirse para la producción de sustancias como insulina, interferones e interleucinas, en las que también se hacen algunos intentos importantes en la región. Asimismo, debemos prestar atención a la producción de ciertos fármacos y otras sustancias por vías biotecnológicas, incluyendo la purificación y la síntesis de ciertas moléculas de gran interés en medicina humana y veterinaria o bien, de valor industrial en general, tales como aminoácidos, nucleótidos, esteroides, enzimas y hormonas. Todo este esfuerzo debe tomar en cuenta las condiciones de mercado y de comercialización de nuestra región y el factor de economía de escala que estaría involucrado.

**Agricultura**

En el área de la agricultura y la pecuaria, por tratarse de asegurar el alimento, tanto de la población actual como de la del futuro, pareciera que es donde la biotecnología ofrece, en un período más corto, los mejores dividendos para las poblaciones de América Latina y el Caribe. Pese a las limitaciones que todavía existen, especialmente por falta de un mayor conocimiento básico en algunos campos, las técnicas empíricas disponibles son útiles, inclusive para abaratar la producción de una serie de productos derivados del agro que resultan cada vez más indispensables, tanto para nuestra alimentación como para la captación de divisas fuertes. Esta nueva posibilidad de obtener alimentos más baratos y de mejor calidad por medios biotecnológicos, contrasta con las tecnologías de la Revolución Verde que resultan onerosas y muchas veces ecológicamente inconvenientes.

Algunas instituciones regionales de agricultura, ya hacen un intento importante por introducir técnica biotecnológicas con buenos resultados, lo que amerita una política bien definida de cada país en este aspecto, para obtener mejor provecho de ellas y su mayor difusión. Entre los aspectos que deberán incrementarse en los próximos años en agricultura de los trópicos tenemos dos categorías: (a) el mejoramiento de las características genéticas de las plantas, ya sea por ingeniería genética o por métodos más convencionales de micropropagación somaclonal, cultivos haploides de anteras, hibridación celular y otros; esto, con el fin de incrementar su resistencia a enfermedades o a factores ambientales desfavorables que producen estrés, o simplemente para limpiarlas de virus perjudiciales como sucede con el cultivo de meristemos, o bien, para incrementar su capacidad fotosintética, productiva o nutritiva; y (b) la manipulación de diversos microorganismos para mejorar la fijación de nitrógeno atmosférico o la absorción de fósforo, para producir insecticidas biológicos, para el control de ciertas enfermedades, y para promover el crecimiento.

Resulta fácil predecir, sobre todo a la luz de los rápidos avances que se hacen a diario en los laboratorios de varios países, que la agricultura dentro de 5 ó 10 años será totalmente dominada por la biotecnología, y que nuestros países no pueden quedar al margen de estos importantes avances. Además, por tratarse, en nuestro caso, de una agricultura tropical, y por nuestras costumbres alimentarias propias, es evidente que mucha de la investigación básica y aplicada y desarrollo tecnológico, deberá hacerse en nuestra propia región. Un ejemplo de estos esfuerzos, con base en una necesidad nutricional de la región, lo constituye la experiencia que se lleva a cabo en el Centro Internacional de la Papa, en Perú, por parte de investigadores de ese Centro en colaboración con otros de la Universidad Estatal de Louisiana. Usando mecanismos de ingeniería genética, lograron sintetizar un gen, que induce a la producción de una proteina rica en aminoácidos esenciales que han logrado insertar en el genoma de la papa por medio de **Agrobacterium rhizogenes,** como vector del plásmido "arreglado". La experiencia tiene por fin último, el obtener un alto contenido de la proteína directamente en el tubérculo con las consecuencias sociales imaginables.

Asimismo, en el campo pecuario, deberán hacerse esfuerzos locales insustituibles, y bajo nuestras propias condiciones, tanto en el campo del diagnóstico, prevención y control de enfermedades de los animales, como ya se dijo, como en el área de la nutrición, promoción del crecimiento y mejoramiento genético, por técnicas que incluyen transplantes o multiplicación de embriones y transferencia de genes.

Otro aspecto importante es la utilización de técnicas como las de cultivos celulares y la clonación, para la repoblación de nuestros bosques, tan devastados en algunas regiones. Esto daría oportunidad no solo a abreviar los períodos de tiempo de crecimiento en la silvicultura, sino también la selección y reproducción adecuada de especimenes de gran valor genético.

Debemos, recordar que todas estas técnicas ofrecen oportunidades valiosas para la conservación y protección tanto de la flora domesticada y silvestre, como de la fauna silvestre que se encuentra en peligro de extinción.

La conservación de germoplasma vegetal por procesos biotecnológicos y criopreservación, con ventajas evidentes de espacio, es algo a lo que debe prestarse especial atención, sobre todo a la luz de lo que se ha dado en llamar "la guerra de las semillas" o el imperialismo genético. El problema del germoplasma originado en nuestros países, y que es parte de nuestro patrimonio, deberá ser enfocado de una manera diferente y en conjunto, en procura de una racionalización y una mayor

equidad de su uso, buscando nuestro propio beneficio. En este sentido también, debemos tener cuidado de preservar aquellas especies silvestres que sean necesarias para el mejoramiento de otras ya existentes o de nuevas variedades; con ello, se trata de evitar una "erosión genética" en aras de las "plantas nuevas" que podrían fácilmente sucumbir ante el combate de algunas plagas.

**Otras áreas**

Numerosas agroindustrias pueden verse favorecidas por procesos biotecnológicos aumentándose la eficiencia y calidad de muchos productos. Por otro lado, se pueden aprovechar una serie de materiales derivados del agro y que en el presente incluyen desechos que no pocas veces producen serias contaminaciones ambientales. Dentro de este ámbito, está la producción de sustancias energéticas de gran valor, como los diversos alcoholes, el metano e hidrocarburos líquidos.

Un tema importante es el de la biodegradación de productos tóxicos o indeseables por medio de microorganismos "arreglados" por ingeniería genética. Algunas experiencias para biodegradar sustancias tales como pétroleo derramado, herbicidas, residuos tóxicos y otras, han sido promisorias. No obstante, sabemos que estas experiencias se enfrentan a las implicaciones que el liberar este tipo de organismos tiene, como ya quedó dicho. En este mismo ámbito, sin embargo, el uso de microbios muy específicos contra insectos dañinos o bien para combatir algunas enfermedades de las plantas sustituyendo a los plaguicidas químicos, es algo que tiene gran interés para nuestros países, en virtud de su diversidad y complejidad ecológica. Nada despreciables para América Latina y el Caribe son las aplicaciones biotecnológicas en metalurgia, especialmente en lo que se refiere a lixiviación de algunos metales de gran interés para varios países de la región. Algo similar podría decirse de las posibles aplicaciones de la biotecnología a las diversas riquezas marinas, en donde ya se hacen progresos importantes de investigación en algunos países.

## CONSIDERACIONES FINALES

Parece entonces quedar claro en el panorama de la biotecnología en la América Latina y el Caribe, que nuestros países deben abocarse, dentro de una política clara y definida, a utilizar aquellas técnicas disponibles en áreas seleccionadas de gran interés común. Al mismo tiempo, es evidente que deberán desarrollar, aun más, su capacidad endógena para dominar esas técnicas y para producir las propias, con base en una amplia investigación multidisciplinaria que incluya aspectos básicos,

especialmente en el campo de la agricultura tropical y disciplinas básicas relacionadas. Gran parte de esa investigación deberá hacerse, o reforzarse, en institutos multinacionales como los ya localizados en nuestra región, y deberá complementar --que no sustituir-- la buena investigación agrícola que ya se hace. Además, debemos interesar más a las universidades latinoamericanas en fortalecer sus cuadros de investigadores en aquellas ciencias básicas que alimentan a la biotecnología, a formar personal debidamente entrenado, y a participar, más directamente, junto con el gobierno y el sector productivo, en programas de desarrollo tendientes a la producción de bienes tecnológicos. La acción concertada del gobierno, con las universidades para crear o reforzar los institutos de biología molecular e ingeniería genética, y el mismo tipo de acción entre gobierno, universidades y sector privado para integrar esfuerzos en la creación de nuevas empresas en parques tecnológicos (Science Parks), bajo la coordinación del Estado, parece algo muy conveniente para la región. Estos últimos tendrían a su cargo, entre otras funciones, la elaboración de productos biotecnológicos de alta calidad y con un alto valor agregado que tomen en cuenta las necesidades económico-sociales de la región.

Parte de la transferencia científico-tecnológica en estos casos, puede hacerse por medio de "joint-ventures", con grupos de la misma región o fuera de ella, bajo ciertas condiciones de equidad y de asimilación, dentro de los intereses y prioridades de la región. Los gobiernos deberán crear también los incentivos necesarios, incluyendo capital para innovación "venture capital", para los inversionistas que quieran participar en este tipo de empresas o nuevas oportunidades; deben compatibilizarse y equilibrarse, en todo momento, los intereses de lucro con las demandas y necesidades de nuestras sociedades.

El reciente "Compromiso de Acapulco para la Paz, el Desarrollo y la Democracia", firmado por diez Jefes de Estado de Latinoamérica, que constituyen los países miembros del "Mecanismo Permanente de Consulta y Concertación Política", a su vez nacido de los Grupos de Contadora y de Apoyo, establece que: "La integración regional es un compromiso político de capital importancia para nuestros países y un instrumento de cambio y modernización que debe comprometer la activa participación de todos los agentes económicos y sociales". A continuación los Presidentes se refieren a una serie de medidas económicas en la región que, en última instancia, y en conjunto, tendrán como objetivo fundamental converger hacia un mercado común latinoamericano. Finalmente dedican dos cláusulas a la ciencia y tecnología, estableciéndose la necesidad de: "impulsar un programa de asociación y cooperación en ciencia y

tecnología...para avanzar hacia la disposición autónoma de tecnologías en áreas prioritarias, en particular la de tecnologías avanzadas".

Es entonces sumando esfuerzos como podríamos utilizar la biotecnología amplia y adecuadamente, como ejemplo de tecnología avanzada para favorecer las necesidades de nuestros pueblos; para tender puentes de unión entre nuestros países, en beneficio de las mayorías más necesitadas. El lenguaje común que ofrece la biotecnología nos permitiría atacar unidos los problemas comunes propios en procura de una mejor calidad de vida para todos. Por eso cabe esta pregunta: Será la biotecnología el nuevo Simón Bolívar que nos hará comprender la necesidad de una unión material e intelectual fuerte, que nos permita vencer algunas de las principales lacras sociales que lamentablemente aun arrastramos? O bien esta otra: Dejaremos pasar esta oportunidad, por nuestra incapacidad de llevar a cabo una unión solidaria e integradora entre nuestros países, en pro del bienestar de nuestros pueblos, aun aceptando que el juicio de la historia de manera inexorable caerá sobre nosotros? El tiempo se encargará de darnos la respuesta!

IICA

IICA/OPS/OEA/OIE
GRUPO DE ESTUDIO INTERAMERICANO DE LA NUEVA BIOTECNOLOGIA
EN AGRICULTURA Y SALUD
El Uso y Seguridad de las Técnicas de Ingeniería Genética

26-29 Enero 1988
IICA, San José, Costa Rica

# LA NUEVA "BIOTECNOLOGIA" FRENTE A LA CONVENCIONAL: LA PERSPECTIVA CORRECTA

**David T. Kingsbury**
**Subdirector de Ciencias Biológicas, Sociales y del Comportamiento**
**Fundación Nacional para la Ciencia**
**Washington, D.C.**

En la prensa, las revistas científicas y los medios gubernamentales se expresa la opinión de que hemos entrado en la era de la "revolución biológica". Ese punto de vista ha predominado en los últimos años y refleja la puesta en práctica y la comercialización de un conjunto de nuevas y poderosas tecnologías, que se agrupan popularmente bajo el nombre de biotecnología. La verdadera revolución no está tanto en la capacidad de manipular la genética de una amplia variedad de organismos, ya que por muchos años los científicos han tenido la facultad de hacerlo, sino más bien en la rapidez y precisión logradas en esa manipulación por medio de nuevas tecnologías. Esto ha iniciado una era que nos lleva más a recurrir al biólogo molecular para resolver nuestros problemas, sobre todo los relativos a salud y agricultura, que a tomar la vía tradicional de la química sintética. Esta "revolución biológica" ha venido del crecimiento explosivo de los conocimientos fundamentales de biología molecular y de la aplicación extensiva de sistemas y procesos biológicos, que en conjunto se llaman "biotecnología".

En 1984, la mayoría de las instituciones del Gobierno de los Estados Unidos adoptaron una definición de biotecnología establecida por la Oficina de Evaluación Tecnológica del Congreso, según la cual, "la biotecnología, ampliamente definida, incluye cualquier técnica en la que se emplean organismos vivos (o partes de éstos) para fabricar o modificar productos, mejorar plantas o animales o crear microorganismos para usos específicos". Esta definición es extremadamente amplia y, por su propia naturaleza, abarca gran parte de las ciencias biológicas. Sin embargo, a causa del interés cada vez mayor del público y de la preocupación que ha existido siempre por la tecnología del ADN recombinante, que es la tecnología clave de la "nueva biología", debemos concentrar nuestra atención en el empleo del término "biotecnología". Varias personas han alegado en épocas pasadas que esta palabra se ha convertido en una pesada piedra de molino alrededor del cuello de la industria y de los gobiernos. La biotecnología no es una entidad unitaria, sino más bien una tecnología capacitante; tiene extensas aplicaciones en diversos aspectos de la industria y del comercio. El término biotecnología, de la forma en que lo empleamos hoy en día, es el establecimiento de hibridomas para la producción de anticuerpos monoclonales utilizables en kits de diagnóstico o en terapéutica. En forma análoga, es el uso de la tecnología de ADN recombinante para la producción de vacunas contra la hepatitis B en levadura, la producción de interleucina II en **Escherichia coli** o la introducción de variedades de soya con proteína acumulable en elevadas concentraciones o de un mayor valor nutritivo. Además, el uso de la tecnología de ADN recombinante para la elaboración de nuevos plaguicidas microbianos o de microbios para la recuperación de minerales metalíferos será un asunto importante para la fabricación de

productos en el futuro. Sin embargo, a medida que se ha ampliado el éxito de esta tecnología ha crecido el interés de las autoridades públicas y de la comunidad financiera. El resultado de este punto de especial interés ha sido la gradual ampliación de la definición de "biotecnología" para incluir varias técnicas que se han empleado por decenios sin que se les haya dado la atención particular que reciben hoy en día. Los productos derivados de la mutagénesis química u ocasionada por la luz ultravioleta, las plantas híbridas y los microorganismos producidos por intercambio genético tradicional se consideran a menudo asuntos que deberían estar sujetos a nuevos grados de reglamentación relacionada con la "biotecnología". Hemos experimentado esta "metástasis biotecnológica" como resultado de varios factores, pero creo que el principal es el uso de un solo término impreciso para explicar un conjunto diverso de actividades, y la "culpabilidad por asociación" ha llevado al público a preocuparse por muchos productos de los que se ha hecho caso omiso en el pasado. Debemos encontrar un medio de describir los productos que deben reglamentarse a la luz de las propiedades específicas que llevaron a examinarlos, en lugar de limitarnos simplemente a emplear el término biotecnología. La práctica de épocas pasadas (por ejemplo, las pautas de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos) nos han llevado a trabajar con un patrón reglamentario basado en procesos, con lo que se han enviado señales equívocas al público sobre la seguridad de los productos elaborados. En los Estados Unidos hemos tratado de evitar esa clase de sistema y nuestras autoridades reglamentarias se mantienen siempre vigilantes. Sin embargo, algunas de nuestras autoridades gubernamentales no entienden la tecnología de la nueva biología y reaccionan a inquietudes vagas basadas en conceptos mal entendidos.

El asunto de la definición apropiada de biotecnología es esencial puesto que la definición desempeña una función importante en la forma en que el público percibe la biotecnología y es la base de las decisiones de política pública, incluso de la reglamentación. Debemos aprender a equilibrar nuestras preocupaciones por la nueva biotecnología con la vasta experiencia adquirida durante los muchos siglos de manipulación genética de las plantas y los animales (la "antigua" biología). En muchos aspectos, la biotecnología no es nueva y la aplicación de la microbiología a los alimentos y a la agricultura se remonta a una época anterior al año 6.000 antes de Cristo, cuando se registró por primera vez el uso de levadura para hacer cerveza. El empleo directo de la mutación genética y la selección para modificar las plantas cultivadas y los animales domesticados comenzó cuando las primeras civilizaciones pasaron de la caza y la recolección a la producción de cultivos alimenticios. En esta forma "tradicional" de ingeniería genética, el material genético de las plantas se intercambia por

medio de polinización cruzada y de la mezcla de millares de genes. Los cambios resultantes son amplios y afectan a muchas características de todo el organismo, y la selección de los fenotipos preferidos ocurre en forma concomitante con los cambios genotípicos. En el último decenio se crearon nuevas tecnologías genéticas que permiten que los investigadores o los fitomejoradores modifiquen los genotipos de plantas, con efectos en la estructura celular y molecular. Las nuevas técnicas son más precisas y permiten aplicar formas deliberadas de ingeniería genética que, en general, ofrecen un producto mejor caracterizado y de efecto más previsible.

En una entrevista reciente, Hardy y Glass[1] hicieron una cuidadosa distinción entre tres procesos de ingeniería genética que constituyen un continuo de complejidad científica y precisión: ingeniería genética celular, molecular y de todo el organismo. Señalaron que en los tres casos, el ADN se modifica o se recombina para incrementar la variación genética, ampliando de ese modo el conjunto de características potencialmente útiles. Los tres procesos difieren no en el producto acabado sino en el proceso empleado para generar la variabilidad genética.

En la ingeniería genética de todo el organismo, o la reproducción tradicional, el proceso es principalmente aleatorio, ya que hay una unión de conjuntos completos de genes de dos animales o plantas, se selecciona el fenotipo deseado y los cambios genéticos concomitantes son complejos y a menudo mal caracterizados. Pese a la relativa lentitud y a la intensidad de mano de obra de esta técnica, los éxitos han sido monumentales tanto en la hibridación interespecífica como en la transferencia intergenérica de genes. La explotación de la hibridación interespecífica para mejoramiento de cultivos se resume en los adelantos logrados en el fitomejoramiento de trigo.[2] La transferencia de genes de especies relacionadas con el trigo cultivado comenzó en 1920, cuando McFadden declaró que había transferido características de resistencia a la roya del tallo y al tizón volador de escandia (**Triticum tauschii**) tetraploide a una variedad hexaploide de trigo de panificación.[3] La variedad resultante de trigo de panificación se cultivó ampliamente en los Estados Unidos y produjo uno de los mayores períodos de ausencia de roya en la historia del cultivo de trigo en el país. Desde entonces se han incorporado a múltiples variedades de trigo de panificación otros genes de resistencia a la roya del tallo, al moho polvoriento y a la mosca de Hesse (**Mayetiola destructor**). Las aplicaciones recientes de la transferencia interespecífica de genes incluyen la amplia hibridación de la soya cultivada con especies perennes silvestres afines, realizada con buenos resultados.[4] Esa fructífera transferencia interespecífica de características de

una especie silvestre a una domesticada del mismo género sirvió de inspiración para intentar cruces aun más distantes, incluso entre miembros de diferentes géneros. Se ha comprobado que algunas de nuestras especies cultivadas modernas, como la colza, el tabaco y el trigo, se originaron en la naturaleza por hibridación de diferentes especies o géneros, y los cruces intencionales entre especies de distintos géneros también han permitido transferir con éxito características específicas a las especies cultivadas. Son ejemplos de ello la hibridación del trigo cultivado con ciertas especies de pastos silvestres de los géneros **Aegilops**, **Agropyron** y **Secale** para transferir al cultivo características como la tolerancia a la sal y la resistencia a las enfermedades.[5]

Los éxitos de la ingeniería genética de todo el organismo no han pasado inadvertidos. La ingeniería genética de las plantas de maíz para consumo humano fue reconocida en 1970 con la adjudicación del Premio Nobel de la Paz y la del arroz, en 1987 con la del Premio del Japón.[6]

Las tecnologías celulares y moleculares, que representan una gran mejora al compararlas con la ingeniería genética de todo el organismo, ofrecen oportunidades de lograr precisión y especificidad sin precedentes, porque permiten transferir pequeñas cantidades de información genética mejor caracterizada que la que se puede obtener en un cruce tradicional de plantas o de animales.

La ingeniería genética celular, en la que se emplean técnicas de cultivo y de fusión celular para crear variación genética, es menos aleatoria que la ingeniería de todo el organismo. Por tanto, se necesita un menor número de variantes para producir organismos con las propiedades deseadas, y su selección es más fácil que la que se debe hacer con todo el organismo. Sin embargo, la ingeniería genética celular también tiene limitaciones: quizá se desconozcan los cambios **genéticos** (genotípicos) específicos resultantes de la ingeniería genética y puede haber cambios distintos de los que confieren las propiedades deseadas. Se espera que el cultivo celular tenga un gran efecto muy provechoso para la agricultura; los cultivos de valor comercial como la caña de azúcar pueden regenerarse a partir de cultivos celulares, aunque ese todavía no es el caso de otros productos importantes como el trigo, el maíz y la soya.[7]

En la ingeniería genética molecular se emplean ADN recombinante y otras técnicas relacionadas para construcciones genéticas. La transferencia real del ADN a las plantas puede lograrse de varias formas: por mediación del plásmido Ti de **Agrobacterium tumefaciens**, por transferencia directa de ADN del medio de cultivo, por microinyección a los protoplastos vegetales o por mediación de sistemas de expresión de genes basados en virus.

Estas técnicas permiten emplear un sistema de gran especificidad y precisión para efectos de la ingeniería genética; por lo general, el material genético transferido de un organismo a otro está completamente caracterizado y a menudo consiste en una codificación de una hormona o de otra proteína, hecha por un solo gene. La ingeniería genética molecular tiene varias ventajas en relación con la celular o la de todo el organismo: especificidad y precisión del cambio genético, creación de un menor número de variantes con el fin de obtener un organismo con las características deseadas y capacidad de realizar experimentos en poco tiempo y de insertar genes sintéticos (que quizá no existan en la naturaleza).

La mejor comprensión de la genética molecular lograda en el siglo pasado ha contribuido a la complejidad de la ingeniería genética de los microorganismos. Un excelente ejemplo en el caso de los microbios es la mejora genética de **Penicillium chrysogenum**, el moho que produce la penicilina. Empleando varios métodos, incluso selección de millares de aislados y mutagénesis, ha sido posible aumentar los rendimientos de penicilina más de 100 veces en los tres últimos decenios. Hay muchos ejemplos similares; hoy en día se emplea la fermentación microbiana en todo el mundo para producir una variedad de sustancias, incluso detergentes industriales, antibióticos, disolventes orgánicos, vitaminas, aminoácidos, polisacáridos, esteroides y vacunas.[8] El valor de esos productos pasa de US$5.000 millones anuales.

Además de esas limitadas aplicaciones industriales, ha habido "liberación intencional" de otros organismos, incluso insectos, bacterias y virus. Hay innumerables ejemplos de "liberaciones" o empleos fructíferos y provechosos de organismos vivos en el medio ambiente. La liberación de insectos fue una práctica empleada con éxito para controlar algunas malezas de difícil erradicación en Hawaii a comienzos del presente siglo.[9] Otros ejemplos son el fructífero programa de control biológico de la hierba de San Juan (**Hypericum perforatum**) en California por medio de insectos en los años 40 y 50 y el uso más reciente de un agente patógeno de la roya para controlar la ajonjera juncal (**Lygodesmia pincea**) en Australia. Este sigue siendo un campo de activa investigación promovida por los Estados Unidos, por medio de un Grupo de Trabajo en Control Biológico de las Malezas, establecido con carácter permanente y supervisado conjuntamente por los Departamentos del Interior y de Agricultura de los Estados Unidos.[9]

Hoy en día, el Organismo de Protección Ambiental de los Estados Unidos ha autorizado y registrado más de una docena de agentes plaguicidas microbianos, y esos organismos se venden en 75 productos diferentes para empleo en agricultura, silvicultura

y control de insectos.[10] Las preparaciones bacterianas que contienen **Rhizobium** para mejorar el crecimiento de las leguminosas (como soya, alfalfa y fríjol) se han vendido en este país desde finales del siglo XIX; estos productos permiten que las plantas fijen el nitrógeno del aire y lo empleen como fertilizante.

Las "liberaciones intencionales" más comunes de organismos modificados con técnicas de ingeniería genética ocurren durante la vacunación de poblaciones humanas y animales con virus vivos atenuados. Los virus vivos modificados con varias técnicas y autorizados en los Estados Unidos incluyen los de la parotiditis, el sarampión, la rubéola, la poliomielitis y la fiebre amarilla. La inoculación de una vacuna de virus vivo implica no solo infección del receptopr inmediato, sino posibilidad de transmisión del virus y propagación en serie en la comunidad. Es notable que ninguno de los virus vacunales se haya establecido en el medio ambiente, pese a que existen ahí. Por ejemplo, la presencia de cepas vacunales del virus de la poliomielitis en las aguas negras estudiadas en los Estados Unidos y el Reino Unido refleja la continua administración y excreción de la vacuna de virus vivo más que su propagación en serie en la comunidad.[11]

Las técnicas biotecnológicas más modernas, incluso el ADN recombinante, ofrecen métodos todavía más precisos, mejor entendidos y de efecto más previsible para manipular el material genético de microorganismos en forma útil.

Se ha exagerado mucho el grado de novedad de los microorganismos o macroorganismos creados con las nuevas técnicas de ingeniería genética. Una planta de maíz en la que se ha incorporado el gene que produce y sintetiza la toxina **Bacillus thuringiensis** sigue siendo, después de todo, una planta de máiz. La bacteria **E. coli** K-12 que se ha programado para sintetizar el interferón alfa humano con técnicas de ADN recombinante, en realidad difiere muy poco de sus organismos hermanos sin manipular que fabrican solo moléculas bacterianas. Además, la naturaleza ya ha ensayado innumerables recombinaciones de organismos que guardan una relación muy distante, por medio de varios mecanismos (véase, por ejemplo, la ref. 12). Las bacterias existentes en la naturaleza han estado expuestas por mucho tiempo al ADN de células de mamíferos en proceso de lisis, por ejemplo, en el intestino, en cadáveres en descomposición y en heridas infectadas. La población humana sola excreta un volumen del orden de $10^{22}$ bacterias diarias; por tanto, en los últimos 106 años, es posible que se hayan formado muchos híbridos de mamíferos y bacterias y que se hayan sometido a ensayo por selección natural. Por supuesto, se puede presentar un argumento análogo sobre la recombinación de muchos hongos, bacterias, virus y plantas. Kilbourne[11] ha acentuado

que las restricciones genéticas y ecológicas tienen el efecto de prevenir la creación de variantes víricas hipervirulentas, aunque las mutaciones únicas puedan modificar la virulencia. Aunque la naturaleza produce de vez en cuando algún agente patógeno modificado (como un virus de la influenza con mayor virulencia, o HIV-1), en una escala cronológica observable, debemos preguntarnos qué posibilidades existen de que lo haga en una sola etapa a partir de un agente **no patógeno**; las posibilidades de que ello ocurra sobre la base de los cambios en pequeña escala hechos por el hombre deben compararse con la tremenda "actividad" de fondo que tiene lugar en la naturaleza.

Ninguna persona responsable negaría que determinadas prácticas, procesos o productos nuevos de biotecnología pueden ser peligrosos en cierto modo. Algunos de estos son bien conocidos: los trabajadores que purifican los antibióticos han experimentado reacciones alérgicas, los apicultores sufren picaduras, los trabajadores de laboratorio han aspirado bacterias en forma inadvertida por medio de una pipeta y han sufrido gastroenteritis y las vacunas causan a veces reacciones adversas. Han habido otros ejemplos, como la introducción de gorriones domésticos (**Passer domesticus**) y de orugas de Portheria dispar, que han causado graves consecuencias económicas y, por supuesto, debemos tener cuidado de que no se repitan. Sin embargo, en los Estados Unidos se ha establecido un mecanismo reglamentario complejo y amplio, basado en numerosos órganos federables, con el que se ha supervisado por mucho tiempo la seguridad de los animales y las plantas, los productos farmacéuticos, los plaguicidas y otros productos que se pueden elaborar con biotecnología, y eso equivale a haber realizado esa tarea.

En resumen, conviene concentrarse en la preocupación por el impacto social y ambiental de la nueva biología. El año pasado se celebró una serie de discusiones científicas sobre el posible impacto de esas tecnologías. Esas reuniones se han realizado en varios medios y se han concentrado en diferentes problemas. El Comité Científico de Problemas del Medio Ambiente (conocido como SCOPE por su sigla inglesa) y el Comité de Experimentación Genética (COGENE) del Congreso Internacional de Gremios Científicos (ICSU) publicaron hace poco un documento explicativo de su postura, que se cita a continuación:

> "En vista del gran potencial que tienen las nuevas tecnologías para abordar los problemas del medio ambiente y de otra índole, y puesto que la mayoría de las introducciones de organismos modificados puede representar un riesgo ecológico bajo o insignificante, es preciso rechazar los argumentos contra el uso de nuevas metodologías genéticas, en razón de sus

repercusiones genéricas. En realidad, la gama de instrumentos disponibles representa un continuo en evolución y expansión, que incluye métodos convencionales, técnicas de ADNr y otras. Aunque se ha concentrado mucha atención en los métodos empleados para modificar organismos, el interés deberá centrarse en los productos de estas tecnologías y los usos que se les darán y no en las técnicas particulares empleadas para lograr esos fines".

"En forma similar, se deben rechazar los argumentos sobre la seguridad genérica basados en la afirmación de que todas las introducciones deben haber ocurrido en algún momento de la evolución. Por tanto, cada introducción de un organismo, modificado o no, debe juzgarse por sus propios méritos, dentro del contexto de la escala de aplicación y los posibles costos y beneficios para el medio ambiente".

"El tamaño, la escala geográfica y la frecuencia de introducción están entre los factores de importancia para determinar si se puede establecer o propagar una introducción particular. Por ende, los ensayos prácticos en pequeña escala implican consideraciones diferentes de las que exige la aplicación en gran escala (por ejemplo, la comercial). Eso no significa que los ensayos en pequeña escala deben estar exentos del examen para fines de reglamentación, sino sencillamente que es posible que cualquier riesgo sea menor y más fácil de manejar que cuando la aplicación se hace en gran escala. Tampoco indica que las aplicaciones en gran escala son problemáticas, ya que tenemos muchos ejemplos de lo contrario, incluso vacunas, métodos de control biológico y uso de **Rhizobium** en la agricultura".

"Hay que tener presente que el mayor impacto en la biosfera se produce por medio de la actividad humana. Por ejemplo, la deforestación, el uso generalizado de antibióticos, vacunas, herbicidas y plaguicidas y la introducción generalizada de un solo tipo de organismo en la agricultura han llevado a pérdida de diversidad genética. Esa pérdida ha tenido consecuencias desastrosas y lamentables para la supervivencia humana porque ha causado degradación del medio ambiente, falta de estabilidad y agotamiento de recursos biológicos, que son una valiosa fuente de alimentos, fibra y medicamentos y pueden emplearse para otros fines".

"A medida que aumenta la capacidad para manipular el medio ambiente que nos rodea, deberemos estar más conscientes de estos problemas y de la necesidad de ejercer nuestro poder de una manera sensata".

## REFERENCIAS


1. Hardy, R. F. W. y D. J. Glass. **Issues in Science and Technology**, Vol. 1 (1985). U.S. National Academy of Science Press.

2. Goodman, R. M., H. Hauptli, A. Crossway y V. C. Knauf. **Science** 236:48 (1987).

3. McFadden, E. S. **J. Am. Soc. Agron.** 22:1050 (1930).

4. Newell, C. A. y E. Hymowitz, **Crop Sci.** 22:1062 (1982).

5. Rick, C. M., J. W. DeVerna, R. T. Chetelat y M. A. Stevens. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 83:3580 (1986).

6. Miller, H. I. y F. E. Young. **JAMA** 257:2334 (1987).

7. Demain, A.L. y N.A. Soloman, **Sci. Amer.** 245:66 (1981).

8. Health Impact of Biotechnology: Report of a WHO Working Group. **Swis Biotech.**2:7 (1985).

9. Klingman, D. L. y J. R. Coulson. **Plant. Dis.**66:1205 (1982).

10. Betz, F., M. Levin y M. Rogul. **Recomb. DNA Tech. Bull.**6: 135 (1983).

11. Kilbourne, E.D. Epidemiology of Virus Genetically Altered by Man-Predictive Principles. En: **Branbury Report 22, Genetically Altered Viruses and the Environment**, Cold Spring Harbor Laboratory (1985).

12. Davis, B. D. **Science** 193:442 (1976).

IICA

IICA/OPS/OEA/OIE
GRUPO DE ESTUDIO INTERAMERICANO DE LA NUEVA BIOTECNOLOGIA
EN AGRICULTURA Y SALUD
El Uso y Seguridad de las Técnicas de Ingeniería Genética

26-29 Enero 1988
IICA, San José, Costa Rica

# LA "VIEJA" BIOTECNOLOGIA Y LA "NUEVA" BIOTECNOLOGIA EN PERSPECTIVA



**Henry I. Miller, M.D.**
**Asistente Especial del Comisionado de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos**

**Frank E. Young, M.D., Ph.D.**
**Comisionado de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos**

## INTRODUCCION

El propósito de este proyecto del Grupo de Estudio Interamericano titulado "Nueva biotecnología en agricultura y salud: el uso y seguridad de las técnicas de la ingeniería genética" es, en parte, considerar el "análisis de los riesgos", o la "valoración de los riesgos" de la liberación de organismos vivos en el medio ambiente. Esa valoración de los riesgos tiene como propósito proporcionar a los científicos, reguladores estatales y demás una medida de la seguridad concomitante de la prueba o el uso de un producto y ofrecer orientación respecto del manejo del riesgo que pueda existir.

De acuerdo con Fiksel y Covello[1], en la literatura referente a la valoración de riesgos, "riesgo" se define generalmente como la potencialidad de un episodio o actividad de producir consecuencias adversas. La valoración o análisis de los riesgos es el proceso de obtener medidas cuantitativas o cualitativas de los niveles de riesgo, inclusive las estimaciones de las posibles consecuencias para la salud y de otra naturaleza. Esto involucra, por supuesto, la aproximación de la incertidumbre de esas estimaciones.

Los componentes de las técnicas de valoración de los riesgos pueden encontrarse en la literatura.[2] Trataremos aquí de poner a la nueva y a la vieja biotecnología en perspectiva, destacando que:

- La biotecnología no es una entidad discreta y unitaria
- La nueva biotecnología no es tan radicalmente nueva como suele describírsela
- La vasta experiencia adquirida con macroorganismos y microorganismos manipulados por la naturaleza o por el hombre nos proporciona una importante y valiosa perspectiva para las aplicaciones presentes y futuras, tanto científicas como comerciales
- La seguridad ofrecida por la regulación estatal debe pagarse, y hay un punto en el cual una regulación más estricta y un mayor desembolso de recursos no confieren más seguridad
- Ciertas clases de ensayos propuestos--y de experimentos individuales--no requieren valoraciones de riesgos por parte de las autoridades estatales cada vez que se presenta una propuesta.

La meta de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)--y por cierto de todo el sistema coordinado del gobierno

de los Estados Unidos para regular los productos de la biotecnología--es limitar los riesgos potenciales, estimulando al mismo tiempo las innovaciones, el desarrollo y la disponibilidad de nuevos productos biotecnológicos. Debemos reconocer, sin embargo, que los productos no sólo deben ser seguros, sino que el público debe tener confianza en que son seguros. En este sentido, el advenimiento de la nueva biotecnología plantea un importante problema, problema en el que intervienen en la misma medida las percepciones y la realidad. Solo si logramos corregir los conceptos erróneos y eliminar los mitos perjudiciales que han brotado en torno del término "biotecnología" podrá realizarse el nuevo potencial tecnológico.

## LOS MITOS

### Mito No. 1: Que la biotecnología es una entidad discreta

Uno de los mitos es que la biotecnología es algo discreto u homogéneo, el coralario de lo cual es que existe una "industria biotecnológica" que puede o deberá ser rígidamente controlada. Se trata de una opinión fácil de entender, pero incorrecta. El término biotecnología comprende un extenso grupo de tecnologías útiles con amplias y diversas aplicaciones en la industria y el comercio. Una definición útil y práctica empleada por diversas dependencias del gobierno de Estados Unidos es: "la aplicación de sistemas y organismos biológicos en procesos técnicos e industriales". Esta definición comprende procesos tan diferentes como la piscicultura; la silvicultura; la producción de enzimas para los detergentes para lavar la ropa, y la ingeniería genética de bacterias para las operaciones de limpieza de petróleo derramado, para matar larvas de insectos o para producir insulina. La biotecnología consiste en una miríada de procesos distintos que producen cantidades aún más grandes de productos diferentes para aplicaciones enormente disímiles. Los procesos y productos de la biotecnología son incuestionablemente tan diversos y tienen tan poco en común entre ellos que es difícil formular, para cualquier fin, generalizaciones válidas acerca de ellos. En otras palabras, la biotecnología no posee características sistemáticas y uniformes que permitan legislarla o fiscalizarla de la misma manera, por ejemplo, que en el caso de la industria de las minas subterráneas de carbón.

La diversidad de la biotecnología tiene importantes consecuencias. Dicta, por ejemplo, que la regulación de tantas aplicaciones finales esté a cargo de numerosas dependencias estatales. Como las características y usos definitivos de los productos de la biotecnología varían, también varía la jurisdicción de la dependencia sobre esos productos (véanse, por

ejemplo, las referencias 3-4). Y como es natural, lo mismo ocurre con la naturaleza y profundidad de la evaluación de los productos por parte de las respectivas dependencias: es evidente que el examen que realice la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de una enzima que se usa para limpiar las cañerías de desague será diferente del examen que realice la FDA de la misma enzima inyectada en pacientes para disolver coágulos sanguíneos. La diversidad de los productos y sus aplicaciones contradice la utilidad que puedan tener la legislación o los reglamentos con que se intenta abarcar agrupaciones artificiales tales como "biotecnología", "ingeniería genética", o "liberaciones deliberadas".[5]

**Mito No. 2: Que la biotecnología y la ingeniería genética son una novedad**

El segundo mito es que la biotecnología es una novedad. Por el contrario, por miles de años se han aplicado numerosas formas de biotecnología. En una época anterior al año 6000 a. de J.C., sumerios y babilónicos aprovechaban la capacidad de la levadura para producir alcohol en la fabricación de cerveza. En un jeroglífico se ha conservado para la posteridad un "cuadro" de los antiguos fermentando el cereal y almacenando la bebida.[6]

Quizá el subgrupo de biotecnologías que más publicidad ha recibido--y también uno de los más antiguos--es la "ingeniería genética", o sea, la manipulación directa o indirecta del ADN de un organismo. La ingeniería genética se remonta al momento en que el hombre reconoció que los animales y las plantas cultivadas pueden seleccionarse para mejorar las características más convenientes. En la reproducción y selección tradicional o "convencional" de plantas mejoradas, por ejemplo, el material genético de las plantas se combina para crear nuevas características útiles. En esta forma bien establecida de ingeniería genética, las modificaciones se efectúan a partir del organismo entero; se seleccionan los fenotipos deseados y en forma concomitante se producen las alteraciones genéticas, por lo general deficientemente caracterizadas. Durante el último decenio aproximadamente, se han desarrollado nuevas tecnologías que permiten modificar el material genético a nivel celular y molecular y son variantes más precisas y deliberadas de la ingeniería genética; merced a la precisión de estas técnicas el producto obtenido suele estar mejor caracterizado y ser más fácil de predecir.

Hardy y Glass[7] han distinguido tres sistemas de ingeniería genética que constituyen una secuencia continua de complejidad y precisión científica: ingeniería genética del organismo entero, celular y molecular. Dichos autores señalan que en los tres sistemas el ADN se modifica o combina para aumentar la variación

genética, ampliando así la combinación de características potencialmente útiles. Los tres sistemas difieren, no en el producto final, sino en el proceso empleado para generar la variabilidad genética.

En la manipulación de organismos enteros, o reproducción tradicional, la genética del proceso es en su mayor parte aleatoria--se combinan series enteras de genes de dos animales o plantas, haciéndose la selección para encontrar el fenotipo deseado; los cambios genéticos son complejos y con frecuencia deficientemente caracterizados. Pese a que se trata de una técnica relativamente lenta y trabajosa, se han obtenido excelentes resultados, tanto para la hibridación interespecífica como para las aplicaciones intergenéricas de transferencia de genes. La explotación de la hibridación interespecífica para el mejoramiento de cultivos está ejemplificada por los adelantos en la producción de nuevas variedades de trigo.[8] La transferencia de genes de especies relacionadas en el trigo cultivado comenzó en 1930, cuando McFadden comunicó haberse transferido a la variedad hexaploide de trigo para el pan la resistencia a la roya del tallo y al añublo de los granos del trigo escandia tetraploide.[9] La variedad resultante de trigo para pan se cultivó extensamente en los Estados Unidos y gracias a ella se tuvo uno de los períodos más largos sin roya en la historia del cultivo de trigo en este país. Desde entonces se han incorporado en diversas variedades de trigo para pan otros genes que imparten resistencia a la roya y al mildiu pulverulento y a los cecidomios. Entre las recientes aplicaciones de transferencia interespecífica de genes cabe destacar la satisfactoria hibridación entre la soya cultivada y las variedades perennes de la misma familia.[10] Esa feliz transferencia interespecífica de características de la especie silvestre a las variedades domesticadas del mismo género inspiró intentos de cruces aun más distantes, incluidos los realizados entre miembros de géneros diferentes. Existen ciertamente pruebas de que algunas de nuestras modernas especies cultivadas como la nabina, el tabaco y el trigo, que se originaron en la naturaleza por hibridación entre diferentes especies o géneros, y los cruces intencionales entre especies de géneros diferentes también han dado lugar a que se transfieran ciertos caracteres a las especies cultivadas. Son ejemplos la hibridación entre el trigo cultivado y algunas especies de pastos silvestres de los géneros **Aegilops**, **Agropyron** y **Secale**, para transferir a la planta de cultivo características tales como la tolerancia a la sal y resistencia a las enfermedades.[11] No se conocen ejemplos de especies de cultivos comerciales que como consecuencia de la manipulación genética se hayan transformado en pastos perjudiciales.

Las conquistas logradas con la ingeniería genética de organismos enteros no han pasado inadvertidas. El Premio Nobel

de la Paz de 1970 se adjudicó en reconocimiento del trabajo de ingeniería genética realizado en el trigo destinado al consumo humano, y en 1987, el Premio de Japón reconoció el valor de la aplicación de esas mismas técnicas en el arroz.[12]

Las tecnologías celulares y moleculares de ingeniería genética representan un considerable perfeccionamiento en comparación con las de organismos enteros por ofrecer posibilidades de precisión y especificidad sin precedentes, puesto que posibilitan la transferencia de cantidades más pequeñas de información genética mejor caracterizada que en los cruzamientos tradicionales de animales o plantas.

La ingeniería genética celular, en la cual se aplican técnicas de cultivo celular y de fusión de células para crear variaciones genéticas, es menos aleatoria que la manipulación del organismo entero. De allí que se necesiten menos variantes para producir organismos con las propiedades deseadas, y la selección es más fácil que cuando se trabaja con el organismo entero. Por otra parte, la ingeniería genética celular también presenta limitaciones: quizá no se conozcan las alteraciones genéticas específicas resultantes de la manipulación y puede que se produzcan alteraciones distintas de las que confieren las propiedades deseadas. Se espera que el cultivo celular produzca importantes efectos beneficiosos en la agricultura: cultivos comercialmente valiosos como la caña de azúcar pueden regenerarse a través de las técnicas de cultivo celular, aunque todavía queda por lograrse esto en otros importantes cultivos como el trigo, el maíz y la soya.[6]

En la ingeniería genética molecular se emplean el ADN recombinante y técnicas afines para las construcciones genéticas. La transferencia del ADN a las plantas puede realizarse de varias maneras: mediante el plásmido Ti de **Agrobacterium tumefaciens**; por transferencia directa del ADN del medio de cultivo; por microinyección en protoplastos vegetales, o mediante sistemas de expresión de genes de virus.

Las técnicas moleculares posibilitan la aplicación de métodos de ingeniería genética sumamente específicos y precisos; el material genético transferido de un organismo a otro está por lo general completamente caracterizado, y consiste a menudo en un solo código genético para una hormona u otra proteína. La ingeniería genética molecular presenta varias ventajas en comparación con la ingeniería genética de organismos enteros o la celular: especificidad y precisión de la modificación genética; deben crearse menos variantes a fin de obtener un organismo con las características deseadas; la posibilidad de realizar experimentos en poco tiempo, y la posibilidad de insertar genes sintéticos (quizá totalmente inexistentes en la naturaleza).

La mejor comprensión lograda estos últimos cincuenta años en materia de genética molecular ha permitido perfeccionar las técnicas de manipulación genética de microorganismos. Constituye un excelente ejemplo en este sentido el mejoramiento genético del moho **Penicillium chrysogenun**, que produce la penicilina: por medio de varios métodos, e inclusive mediante pruebas selectivas de miles de elementos aislados y mutagénesis, en los últimos decenios se ha logrado aumentar más de cien veces la producción de penicilina. Existen numerosos ejemplos parecidos: la fermentación microbiana se emplea en todo el mundo para producir una variedad de sustancia, entre otras, detergentes industriales, antibióticos, solventes orgánicos, vitaminas, aminoácidos, polisacáridos, esteroides y vacunas.[12] El valor de estos productos supera los $5.000 millones anuales.

Además de dichas aplicaciones industriales contenidas, se han efectuado "liberaciones deliberadas" de otros organismos como insectos, bacterias y virus. Existen innumerables ejemplos de "liberaciones" o usos productivos y beneficiosos de organismos en el medio ambiente. La liberación de insectos se empleó con felices resultados para controlar los pastos perjudiciales en Hawai a principios del siglo XX.[14] Otros ejemplos son el excelente programa realizado en California con insectos para el control biológico de la hierba de San Juan (**Hypericum perforatum**) en las décadas de 1940 y 1950, y el uso más reciente de un agente patógeno de la roya para controlar la ajonjera juncal en Australia. Este sigue siendo un campo activo de investigación promovido por un Grupo de Trabajo sobre Control Biológico de Malezas permanente supervisado en forma conjunta por los Departamentos del Interior y de Agricultura de los Estados Unidos.[14]

Actualmente se han aprobado y registrado en la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos más de una docena de agentes microbianos plaguicidas, y estos organismos se hallan en el mercado en 75 diferentes productos destinados a la agricultura, la silvicultura y el control de insectos.[15] En otra área importante, las preparaciones bacterianas que contienen **Rhizobium**, estimulante del crecimiento de las leguminosas (v.g., soya, alfalfa, habichuela) se han vendido en este país desde fines del siglo XIX; estos productos facilitan la producción de fertilizantes por las plantas partiendo del nitrógeno del aire.

Las "liberaciones deliberadas" más ubicuas de organismos genéticamente modificados han tenido lugar durante la vacunación de poblaciones humanas y animales con virus vivos atenuados. Los virus vivos modificados por diversas técnicas y autorizados en los Estados Unidos son los de parotiditis, sarampión, rubéola, poliomielitis, y fiebre amarilla. La inoculación de

una vacuna de virus vivo trae aparejadas no solo la infección del receptor inmediato, sino también la posibilidad de transmisión del virus y su propagación en serie en la comunidad. Es notable que ningunos de los virus de las vacunas se hayan establecido en el medio ambiente, pese a estar presentes en éste. La presencia, por ejemplo, de cepas de virus de la vacuna antipoliomielítica en las aguas cloacales en los Estados Unidos y el Reino Unido, refleja la administración excreción contínuas del virus vivo de la vacuna, y no su propagación en serie en la comunidad.[16]

Las vacunas virales producidas con las técnicas más antiguas de ingeniería genética han sido notablemente eficaces en todo el mundo; solo puede comparárselas a la "revolución verde" agrícola como promotoras de la longevidad humana y mejores condiciones de vida. Las técnicas biotecnológicas más nuevas, con inclusión del ADN recombinante, están ya proporcionando métodos aun más precisos, mejor conocidos y más fáciles de predecir para manipular el material genético de los microorganismos para las vacunas.

A veces se hace una analogía entre las posibles consecuencias de la introducción en el ambiente de organismos manipulados con las nuevas técnicas de la ingeniería genética y los trastornos ecológicos que ha causado la introducción de ciertos organismos no nativos (extraños o "exóticos"); suelen citarse como ejemplo de esto la lagarta, el estornino y el kudzu. Pero se trata de una comparación engañosa, pues se basa en gran parte en el supuesto de que las manipulaciones del ADNr pueden alterar las propiedades de un organismo de manera imposible de predecir y capaz de afectar en forma adversa el medio ambiente. Como se señala más adelante, tanto la teoría como la experiencia indican que es muy improbable que esto ocurra. Los organismos genéticamente manipulados, ya sea mediante técnicas convencionales o por medio de nuevas técnicas moleculares, se parecen mucho al organismo padre, y en realidad suelen estar en desventaja, desde el punto de vista de la evolución, con respecto a sus progenitores y cohortes.

**Mito No. 3: "Lo desconocido pesa mucho más que lo conocido en lo concerniente a la propiedades ecológicas de los microbios".**[17]

Esta es una afirmación excesivamente negativa, y es especialmente dudosa respecto de muchos microorganismos de interés comercial, entre los cuales se hallan, para nombrar unos pocos, **Pseudomonas syringae**, la especie **Thiobacillus**, **Bacillus thuringiensis**, Bacillus subtillis, Rhizobium y **Baculovirus**. Cabe notar también que muchos microbios son indispensables para los procesos del ecosistema, o de alguna manera beneficiosos

para el hombre, y que solo una fracción minúscula de microbios es patógena o de otra manera perjudicial.

En el encabezamiento anterior se podría sustituir fácilmente "las propiedades ecológicas de los microbios" por "las funciones de las mutaciones en la vacuna de virus poliomielítico"; estas incógnitas no nos han impedido usar virus poliomielítico vivo atenuado en forma inocua y eficaz por tres decenios. De manera parecida, no han impedido realizar en el medio ambiente pruebas **no reglamentadas** en pequeña escala de innumerables microbios diferentes--los ensayos sobre el terreno en pequeña escala estaban eximidos hasta recientemente de los estatutos a que están sujetos en los Estados Unidos los plaguicidas y sustancias tóxicas--que han demostrado en todo este tiempo ser completamente inocuas. El método científico y la experiencia adquirida aplicados con lógica para valorar los riesgos nos permiten formular pronósticos útiles.

**Mito No. 4: Que las nuevas técnicas de la ingeniería genética han de crear nuevos organismos peligrosos**

Mucho se ha exagerado el grado de novedad de los microorganismos o macroorganismos creados por las nuevas técnicas de ingeniería genética. Una planta de maíz en la que se haya incorporado el gen para la toxina de **Bacillus thuringiensis** y que por tanto la sintetiza, sigue siendo, después de todo, una planta de maíz. La bacteria **E. coli** K-12 programada para sintetizar interferón alfa humano por medio de técnicas del ADN recombinante difiere realmente muy poco de las especies hermanas no manipuladas que fabrican solo moléculas bacterianas. Además, la naturaleza ya ha probado innumerables recombinaciones entre organismos relacionados en forma muy lejana a través de varios mecanismos (véase, por ejemplo, la referencia 17). Las bacterias han estado largamente expuestas, en la naturaleza, al ADN de células mamíferas lisadas--por ejemplo, en el intestino, en los cadáveres en descomposición, en las heridas infectadas. La población humana sola excreta en el orden de $10^{22}$ bacterias por día; por lo tanto es probable que durante los últimos $10^{6}$ años hayan aparecido y se hayan probado por selección natural muchos híbridos mamíferos-bacterianos. También puede presentarse, naturalmente, un argumento análogo con respecto a la recombinación entre los hongos, bacterias, virus y plantas. Kilbourne[16] ha destacado que las limitaciones genéticas y ecológicas contribuyen a prevenir el surgimiento de variantes virales hipervirulentas, aunque las mutaciones de un solo punto pueden modificar la virulencia. Y si bien la naturaleza produce ocasionalmente, en períodos de tiempo posibles de observar, un patógeno modificado (como un virus de influenza con mayor virulencia, o el VIH-1), debemos preguntar cuán probable es que lo haga de una sola arremetida contra un

**organismo no patógeno** (véase más adelante); las probabilidades de que surja algo semejante de las modificaciones en pequeña escala introducida por el hombre deben compararse con el tremendo "ruido" de fondo observado en la naturaleza.

**Mito No. 5: Que la manipulación genética ha de convertir en patógeno un organismo no patógeno**

Un motivo de preocupación que suele mencionarse es que la manipulación genética puede inadvertidamente transformar un organismo no patógeno en patógeno. Pero esta suposición ignora la complejidad y naturaleza multifactorial de la patogenicidad. La patogenicidad no es una **característica** producida por algún gen omnipotente; más bien requiere la evolución de un conjunto especial de propiedades en las que interviene un número de genes. Un organismo patógeno debe poseer dos características generales, ellas mismas multifactoriales. Primero, debe ser capaz de metabolizarse y multiplicarse en los tejidos del huésped; es decir, la tensión del oxígeno y el pH deben ser satisfactorios, la temperatura apropiada, y disponerse de un medio nutricional favorable. Segundo, suponiendo que los límites sean aceptables para las numerosas condiciones necesarias para el metabolismo y la multiplicación, el organismo patógeno debe ser capaz de resistir los mecanismos de defensa por un período suficiente para alcanzar los números que realmente se requieren para producir la enfermedad. Por lo tanto, el organismo debe estar meticulosamente adaptado a su modo patógeno de vida, y aun un gen que especifique una toxina potente no convertirá a una bacteria inocua en fuente efectiva de epidemia--o incluso de enfermedades localizadas--a menos que muchas otras características requeridas estén presentes. Entre ellas deben estar, por lo menos, la resistencia a las defensas del huésped, la capacidad para adherirse a determinadas superficies, y la capacidad para medrar con los nutrientes provistos por el huésped. Y aunque ninguna de estas características confiere patogenicidad, una mutación que afecte a cualquiera que sea esencial puede eliminarla. Además, la patogenicidad **grave** es más exigente, y mucho más rara en la naturaleza que los grados leves de patogenicidad, de modo que la probabilidad de crear inadvertidamente un organismo capaz de producir una catástrofe médica es sumamente pequeña.

**Mito No. 6: Que toda la tecnología es intrínsicamente peligrosa**

Otro de los mitos es que la aplicación de toda nueva tecnología es peligrosa. Semejante idea tal vez esté fundada en el miedo atávico de perturbar el orden natural y de destruir tabúes primitivos, a lo que se agrega la complejidad de los aspectos estadísticos de los riesgos para los que no son científicos. Los que promulgan este mito y tratan de

desacreditar a la biotecnología se afanan en citar los peligros de los vertederos de desechos de sustancias químicas tóxicas, pero ignoran convenientemente los felices resultados de las comunicaciones telefónicas, la vacunación, las transfusiones de sangre, los microcircuitos electrónicos y la domesticación de animales, plantas y microbios. Vale la pena recordar que hubo quienes pronosticaban electrocuciones cuando se introdujeron los primeros teléfonos, la creación de monstruos humanos cuando Jenner intentaba aplicar por primera vez la vacuna antivariólica, y la imposibilidad de encontrar sangre compatible para las transfusiones. Lo que estaban diciendo era, en realidad, "El precio será demasiado alto; nada se obtiene gratis".

Ninguna persona responsable diría que algunas prácticas, métodos o productos nuevos de la biotecnología no pueden ser, de alguna manera, peligrosos. Algunos de esos peligros ya son bien conocidos: los trabajadores encargados de purificar antibióticos han experimentado reacciones alérgicas; los apicultores han sufrido picaduras; los que trabajan en el laboratorio han aspirado inadvertidamente bacterias a través de una pipeta y se han enfermado de gastroenteritis o algo peor, y las vacunas ocasionalmente causan reacciones adversas.

Además, ha habido ejemplos de introducción de especies exóticas, como los gorriones de Inglaterra y las lagartas, que han tenido serias consecuencias económicas. Por otra parte, la introducción de especies exóticas no es un modelo útil para los tipos de organismos contemplados por la nueva biotecnología. Generalmente, las introducciones serán de organismos **indígenas** que difieren en forma mínima (a menudo solo por la inserción o supresión de un solo gen estructural) de los organismos ya presentes en el medio ambiente, y que no han de gozar de una ventaja selectiva con respecto a sus cohortes silvestres. Al igual que sus progenitores no modificados, estarán sujetos a las mismas limitaciones físicas y biológicas del medio ambiente. Como ya se observó anteriormente, una planta de maíz en la que se ha incorporado el gen para la toxina de **Bacillus thuringiensis** y que por tanto la sintetiza, sigue siendo, después de todo, una planta de maíz. Por lo tanto, un modelo más aplicable para los organismos modificados por las técnicas de la nueva biotecnología es la reproducción selectiva y las pruebas a que se someten plantas, animales y microbios domesticados con los que se tiene vasta experiencia y que han demostrado repetidamente ser completamente inocuas.

De todas maneras, un aparato regulatorio complejo y global basado en numerosas dependencias federables de los Estados Unidos se ha ocupado por largo tiempo de verificar la inocuidad de las plantas y los animales comestibles, los productos farmacéuticos, los plaguicidas y otros productos que pueden

producirse por medio de la biotecnología. Este mecanismo deberá continuar funcionando adecuadamente y actuar de manera de no ahogar las innovaciones. Quizá nunca se obtenga nada gratis, pero a menudo podemos sacar excelente provecho de algo.

**POSIBILIDAD DE APLICAR METODOS DE VALORACION DE RIESGOS EN LAS APLICACIONES AMBIENTALES DE LA BIOTECNOLOGIA**

Entre los científicos conocedores de los nuevos métodos de manipulación genética, existe el consenso general de que los métodos existentes de valoración de riesgos son adecuados y aplicables en las aplicaciones ambientales de la biotecnología moderna. Se dispone de varias alternativas apropiadas de valoración de riesgos, incluidos el análisis de determinación de las consecuencias con límites de confianza; la comprobación selectiva de la calidad, y la estimación de los riesgos probables.[2] Si bien es cierto que la valoración de riesgos no es una disciplina exacta, cuantitativa y capaz de hacer pronósticos, estamos de acuerdo con la conclusión de un informe de la Fundación Nacional de Ciencias de que los métodos disponibles ofrecen una base valiosa y "un medio sistemático de organizar una variedad de conocimientos pertinentes acerca del comportamiento de microorganismos en el medio ambiente".[2] La necesidad de valorar los riesgos que presenta la biotecnología moderna no requiere nuevos métodos sino la indagación de los supuestos básicos correctos. Para la valoración de los riesgos, como para muchos otros aspectos de la biotecnología moderna, los nuevos productos fabricados con nuevos procesos no requieren necesariamente nuevos paradigmas regulatorios o científicos. El punto de vista precedente está avalado por el reciente informe de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos titulado "Introducción en el ambiente de organismos modificados mediante las técnicas del ADN recombinante: varios puntos fundamentales."[19] Este memorable informe tiene amplias implicaciones en la comunidad internacional al brindar un punto de vista autorizado sobre las introducciones planeadas. He aquí algunas de sus más importantes conclusiones y recomendaciones:

- Las técnicas del ADN-R constituyen un nuevo medio poderoso y seguro de modificación de organismos;

- Los organismos genéticamente modificados contribuirán considerablemente a mejorar la atención de la salud, la eficiencia agrícola y la mitigación de muchos urgentes problemas ambientales surgidos a raíz de la dependencia generalizada de la agricultura y la industria en los productos químicos.

- No existen indicios de que se corran riesgos excepcionales ya sea con el empleo de técnicas del ADNr

o con la transferencia de genes entre organismos no relacionados;

- Los riesgos asociados con la introducción de organismos modificados con las técnicas del ADNr son del mismo tipo que los asociados con la introducción en el ambiente de organismos no modificados y de organismos modificados mediante otros métodos, y

- La evaluación de los riesgos relacionados con la introducción en el ambiente de organismos modificados mediante las técnicas del ADNr deberá basarse en la naturaleza del organismo y el ambiente en el que se ha de introducir, e independiente del método por el cual se modificó.

Las conclusiones y recomendaciones del informe de la Academia Nacional de Ciencias han tenido eco en otras partes. Son ejemplos el informe sobre un Taller de Investigaciones Avanzadas de OTAN (Organización del Tratado del Atlántico Norte) reunido en Roma en junio de 1987 ("Recomendaciones para un método científico de seguridad para las introducciones ambientales de organismos modificados mediante técnicas de ingeniería genética", presentado con fines de publicación); y los resultados de una conferencia celebrada en Bellagio en septiembre de 1987 ("Introducción en el medio ambiente de organismos genéticamente modificados: Declaración del Comité Científico sobre Problemas del Medio Ambiente (SCOPE) y del Comité sobre Experimentación Genética (COGENE)".

Podemos resumir la situación actual referente a la regulación de nuevos productos resultantes de la ingeniería genética en un silogismo. La industria, el gobierno y el público ya tienen considerable experiencia respecto de la "liberación deliberada" de los productos modificados mediante métodos genéticos tradicionales, como por ejemplo **Rhizobia** para la agricultura y las vacunas de virus vivos como la antisarampionosa y la antipoliomielítica. Los esquemas regulatorios existentes han protegido la salud humana y el ambiente, estimulando al mismo tiempo las innovaciones industriales. Como ya se hizo notar, no existen indicios de que existan peligros excepcionales ya sea por el uso de técnicas del ADNr o por la transferencia de genes entre organismos no relacionados. **Por ende, no hay necesidad de que a la regulación previa al ADN recombinante se superpongan otros mecanismos regulatorios.**

## IMPLICACIONES PARA LAS AUTORIDADES PUBLICAS

A los profesionales y reguladores de la biotecnología les interesan dos cuestiones no científicas que podrían desempeñar

una función destacada en el futuro del desarrollo y utilización de la biotecnología en los Estados Unidos y en el exterior. Primero, el clima regulador podría impedir, si no se racionaliza o si es inadecuadamente adverso a los riesgos, la eventual introducción por parte de la industria de productos que ahora se están desarrollando. Esto podría llevar al retiro futuro o a la disminución del desarrollo de nuevos productos, para seguir dependiendo de otras tecnologías menos perfeccionadas--y a menudo más peligrosas. Segundo, la inquietud de la comunidad financiera acerca de la estabilidad y el éxito a largo plazo de las compañías que desarrollan actividades comerciales en campos donde rigen reglamentos ambientales podría contribuir a deprimir los valores de las compañías, que quedarían sin el capital requerido para el desarrollo y ensayos permanentes necesarios para satisfacer los requisitos regulatorios.

Todos los que de alguna manera están relacionados con los problemas regulatorios de la biotecnología tienen la urgente responsabilidad de actuar en forma rápida y decisiva a fin de equilibrar las diversas fuerzas opositoras que confronta esta tecnología. Rechazamos la noción de que todos los productos derivados de la biotecnología moderna resisten la valoración precisa de los riesgos o son demasiado peligrosos como para introducirlos en el medio ambiente: tanto la teoría como la experiencia rechazan esta aseveración. Debemos guiarnos en parte por la noción de que se paga realmente un precio por las políticas regulatorias excesivamente adversas a los riesgos que impiden probar y aprobar nuevos productos: los cultivos destruidos por las heladas y la continua aplicación de plaguicidas químicos peligrosos, mientras las bacterias ("ice-minus") que reducen el efecto de las heladas y los nuevos plaguicidas bio-racionales languidecen sin que se los someta a prueba representan un precio muy grande. Al mismo tiempo, debemos reconocer las inquietudes legítimas que se expresan acerca de la seguridad de las pruebas y utilización de dichos productos. Los principios que rigen el empleo seguro de esos productos y permiten continuar las investigaciones esenciales deben evolucionar y perfeccionarse. En un medio tecnológico rápidamente cambiante, es necesario revalorar periódicamente la base científica de los reglamentos existentes y efectuar los ajustes necesarios, ya sea en la tecnología de la regulación o en la base estatutoria de la reglamentación.

Los profesionales, reguladores y observadores del campo de la biotecnología deben esforzarse por destruir los mitos que la rodean y ofrecer la debida perspectiva al público en general por ser éste quien más se ha de beneficiar. Lo que está en juego es sumamente importante, tanto desde el punto de vista económico como de los beneficios sociales. El año pasado la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

aprobó varios productos de la nueva biotecnología que marcan hitos en el campo de la medicina. Son ellos los interferones alfa para el tratamiento de una leucemia mortal, una preparación de anticuerpos monoclonales para prevenir el rechazo de los transplantes de riñón, y una vacuna de la nueva generación contra la hepatitis. Entre la miríada de otras aplicaciones, la biotecnología promete vacunas contra flagelos tales como el paludismo, la esquistosomiasis y el SIDA, y nuevos tratamientos que podrían mejorar o curar por primera vez enfermedades genéticas tales como la anemia drepanocítica, o ciertas deficiencias inmunitarias heredadas. Su aplicación en la fabricación de nuevas generaciones de medicinas y de plantas y animales comestibles podría resolver parcilamente la trinidad de la desesperación: el hambre, las enfermedades y la disparidad cada vez mayor entre los recursos materiales y la población.

**RESUMEN**

La biotecnología y el subgrupo de ésta denominada ingeniería genética se han aplicado extensamente por miles de años, lográndose innumerables usos beneficiosos, o "liberaciones" en el medio ambiente. La precisión y el poder de la manipulación genética de macroorganismos y microorganismos ha aumentado durante los últimos cincuenta años, adquiriéndose un mejor conocimiento de la genética molecular. Las técnicas de la "nueva biotecnología" son generalmente vistas en los Estados Unidos como una extensión--perfeccionamiento--de las viejas técnicas de manipulación genética. Por estas razones, los que tienen los conocimientos científicos necesarios para entender los nuevos métodos de manipulación genética concuerdan en que los métodos actuales de valoración de riesgos son adecuados y aplicables en las aplicaciones ambientales de la nueva biotecnología; los nuevos productos fabricados con los nuevos procesos no requieren necesariamente nuevos paradigmas regulatorios. Finalmente, se paga realmente un precio muy alto por las políticas regulatorias excesivamente adversas a los riesgos que impiden la prueba y aprobación de nuevos productos; dichas políticas son anti-innovadoras, anti-competitivas y demoran los beneficios que pueden brindar los nuevos productos al público. Estas políticas dan pábulo al movimiento científico del cual emanan y que representa al mismo tiempo una amenaza para la investigación científica básica. El remedio a largo plazo consiste en mejorar la educación del público acerca de la ciencia y la tecnología a fin de que las nuevas generaciones tengan los conocimientos suficientes para evitar ser "víctimas de la necedad".[20]

## REFERENCIAS


1. Fiksel, J. R. y V. T. Covello, "An Overview and Evaluation of the Suitability and Applicability of Risk Assessment Methods for Environmental Applications of Biotechnology", en: "The Suitability and Applicability of Risk Assessment Methods for Environmental Applications of Biotechnology", V. T. Covello y J. R. Fiksel, eds., U. S. National Science Foundation, Washington, D.C., 1985.

2. The Suitability and Applicability of Risk Assessment Methods for Environmental Applications of Biotechnology, V. T. Covello y J. R. Fiksel, eds., U. S. National Science Foundation, Washington, D.C., 1985.

3. Federal Register 49, 50856 (1984).

4. Federal Register 51, 23302 (1986).

5. Miller, H. I., Pharmaceutical Engineering 6, 28 (1986).

6. Demain, A. L. y N. A. Solomon, Sci. Amer. 245, 66 (1981).

7. Hardy, R. W. F. y D. F. Glass, Issues in Science and Technology 1 (1985).

8. Goodman, R. M., H. Hauptli, A. Crossway y V. C. Knauf, Science 236, 48 (1987).

9. McFadden, E. S., J. Am. Soci. Agron. 22, 1050 (1930).

10. Newell, C. A. y R. Hymowitz, Crop Sci. 22, 1062 (1982).

11. Rick, C. M., J. W. DeVerna, R. T. Chetelat, M. A. Stevens, Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 83, 3580 (1986).

12. Miller, H. I. y F. E. Young, JAMA 257, 2334 (1987).

13. Health Impact of Biotechnology: report of a WHO Working Group, Swiss Biotech. 2, 7 (1985).

14. Klingman, D. L. y J. R. Coulson, Plant Dis. 66, 1205 (1982).

15. Betz, F., M. Levin y M. Rogul, Recomb. DNA Tech. Bull. 6, 135 (1983).

16. Kilbourne, E. D., Epidemiology of Viruses Genetically Altered by Mann-Predictive Principles, en: Banbury Report 22, Genetically Altered Viruses and the Environment, Cold Spring Harbor Laboratory, 1985.

17. Sharples, F. E., Science 235, 1329 (1987).

18. Davis, B. D., Science 193, 442 (1976).

19. Kingsbury, D. T., Bio/Technology 4, 1071 (1986).

20. Kennedy, D., The Wall Street Journal, pág. 11, 29 de octubre de 1987.

IICA

IICA/OPS/OEA/OIE
GRUPO DE ESTUDIO INTERAMERICANO DE LA NUEVA BIOTECNOLOGIA
EN AGRICULTURA Y SALUD
El Uso y Seguridad de las Técnicas de Ingeniería Genética

26-29 Enero 1988
IICA, San José, Costa Rica

# LA BIOTECNOLOGIA Y LA MEDICINA VETERINARIA

John R. Gorham
Unidad de Enfermedades de los Animales
Servicio de Investigaciones Agrícolas
Departamento de Agricultura
de los Estados Unidos

Universidad del Estado de Washington
Pullman, WA

En menos de 35 años, el ácido desoxirribonucleico (ADN) se ha convertido en una característica central de la investigación en muchos campos de la medicina veterinaria. La información sobre el ADN y sus repercusiones se ha acumulado tan rápido que muchos veterinarios se sienten aislados de estos descubrimientos.

Esta conferencia se concentra en la biotecnología, que se puede definir ampliamente como cualquier técnica en la que se emplean organismos vivos para elaborar o modificar productos, mejorar las plantas o los animales y crear microorganismos para usos determinados.[113]

La historia de la biotecnología se remonta a los primeros días de la existencia del hombre. Nuestros antepasados no se dieron cuenta hace miles de años que cuando dejaban fermentar una garrafa de vino o de cerveza estaban cumpliendo una función de biotecnólogos. Es difícil escoger los hitos más importantes, pero debemos comenzar con Miescher en la Universidad de Tubingen en Alemania Occidental, quien en 1869 aisló una nueva sustancia de los núcleos de las células de los peces, que llamó "nucleína". Más tarde llegó a conocerse con el nombre de ácido nucleico. El trabajo publicado en 1865 por Mendel, en el que estableció las leyes de la genética, se pasó por alto hasta 1900.

La primera prueba fehaciente de que el ADN era el portador de la información genética fue publicada por Avery, MacLeod y McCarty en 1944. Una fracción de ADN aislada de neumococos del tipo III destruidos con calor transformó a otros neumococos "en bruto" del tipo II no encapsulados en células del tipo III encapsuladas por completo, y el cambio sufrido era permanentemente hereditario.[108]

En 1953, Watson y Crick emplearon menos de mil palabras para explicar la doble hélice del ADN, que condujo a la era de la biología molecular y revolucionó el estudio de los organismos vivos.[114] El ADN contiene toda la información para duplicar cualquier organismo, desde una pulga hasta un elefante. El trabajo de esos investigadores merece mucho más que la explicación superficial que se hace a continuación.

El ADN está encerrado en los cromosomas de una célula; su estructura se parece a una larga escalera en espiral o a una cremallera torcida. Los dientes de la cremallera constan de 4 subunidades de ADN, las bases de nucleótidos (adenina, timina, citosina y guanina), que encajan juntas en forma precisa (gráfico 1).

El ADN se duplica por separación de las dos tiras paralelas, a menudo llamadas espinazos, que se unen a los dientes de la cremallera. Esta "apertura de la cremallera" deja

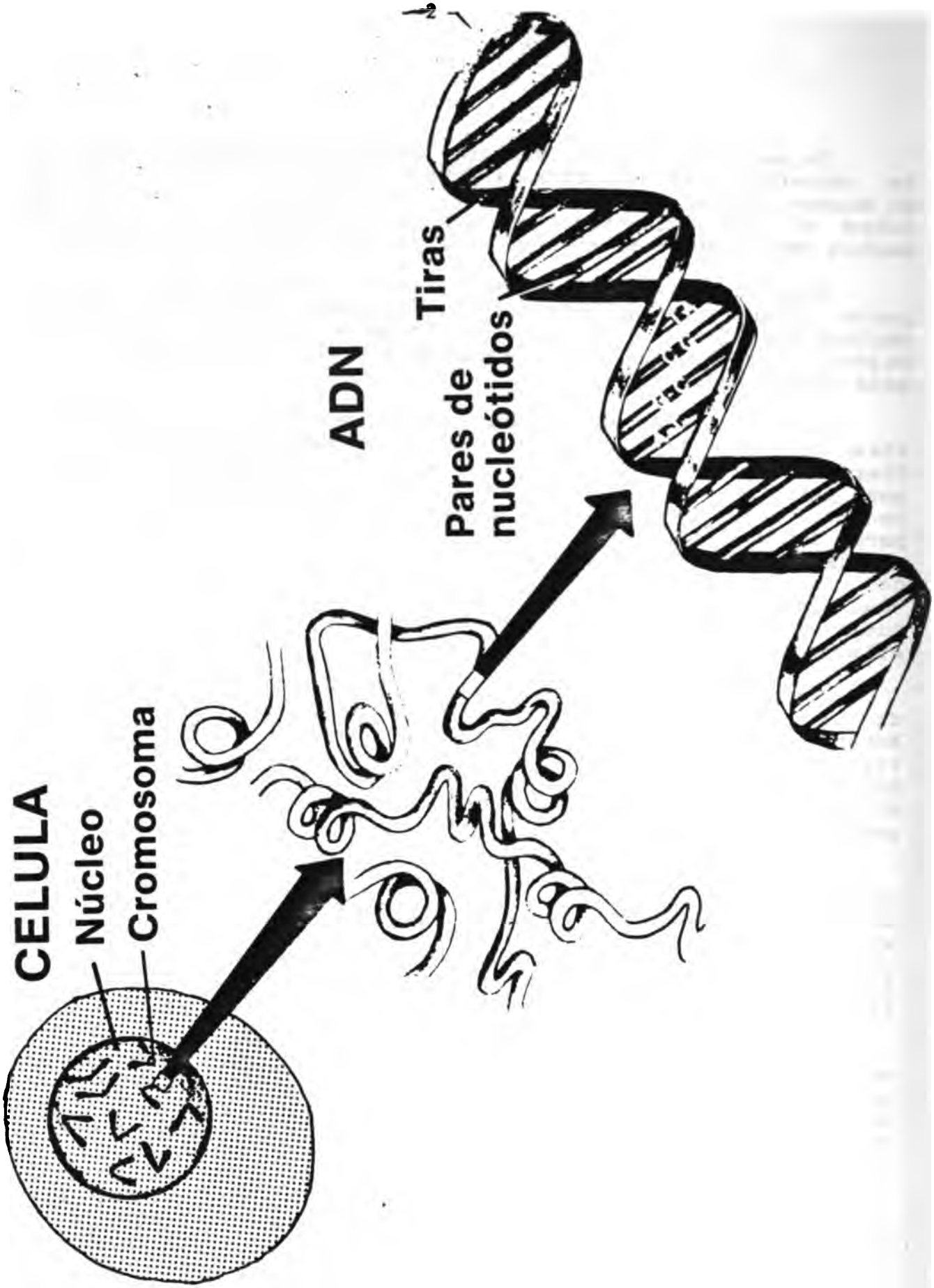



Gráfico 1. La estructura del ADN consta de dos tiras compuestas por cuatro bases: adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C). Las cuatro bases forman siempre pares en la molécula de ADN de una manera específica A siempre con T y G siempre con C.

libre a cada tira con sus dientes (base) para servir de patrón para el montaje de otra tira idéntica a aquélla de la cual se separó (gráfico 2). Un gene es, en realidad, un pedazo de ADN formado por centenares o millares de nucleótidos que dirigen el montaje de aminoácidos para la formación de una proteína.[96, 115]

Esta visión de conjunto, que ciertamente es superficial, se concentra en (1) el diagnóstico de las enfermedades infecciosas y genéticas mediante el uso de enzimas de restricción, sondas de ADN y anticuerpos monoclonales; (2) algunas aplicaciones de la tecnología de anticuerpos monoclonales; (3) vacunas de ADN recombinante (ADNr), vacunas sintetizadas químicamente, vacunas preparadas mediante supresión de genes y vacunas antiidiotípicas; (4) algunas proteínas de importancia médica preparadas con tecnología de ADNr y (5) nuevos procedimientos para el mejoramiento genético del ganado.

## TECNOLOGIA DE ADN RECOMBINANTE

A comienzos de los años 70, Herbert Boyer de la Universidad de California y Stanley Cohen de la Universidad de Stanford aislaron la secuencia de ADN que codifica la insulina humana. Cuando esa secuencia particular de ADN se trasladó a **E. coli**, convirtió a este último microorganismo en una "fábrica de insulina". Inmediatamente después del descrubrimiento de Boyer y Cohen, fue obvio que el ADN recombinante (ADN de dos organismos diferentes) podría permitir la preparación de vacunas y productos farmacéuticos más eficaces y menos costosos. En la revista Time se indicó que "todo este asunto dejó al distrito de Wall Street ligeramente aturdido".

El empalme de genes o la ingeniería genética no es todo coser y cantar (gráfico 3). El primer paso en la recombinación del ADN consiste en cortar en fragmentos el ADN donante que codifica un virus, una bacteria o una proteína de utilidad en medicina, como la insulina. Esto se logra empleando endonucleasas de restricción, que pueden cortar el ADN en una secuencia específica de nucleóticos.

El paso siguiente consiste en insertar el ADN donante en un plásmido, que lo transporta a **E. coli.** Los plásmidos son pedazos de ADN en forma de rosca que se encuentran en la parte externa de los cromosomas en las bacterias. El ADN que contiene plásmidos se corta con la misma enzima de restricción y cuando se mezcla con el ADN donante, los extremos del ADN donante y del plásmido se "pegan" con la enzima ligasa. Luego se inserta el recombinante de ADN donante y plásmido en **E. coli.** Los genes donantes que contiene el plásmido dirigen la producción de una proteína específica (proteína vírica, bacteriana o de origen animal para vacunas, insulina, hormonas del crecimiento, etc.).

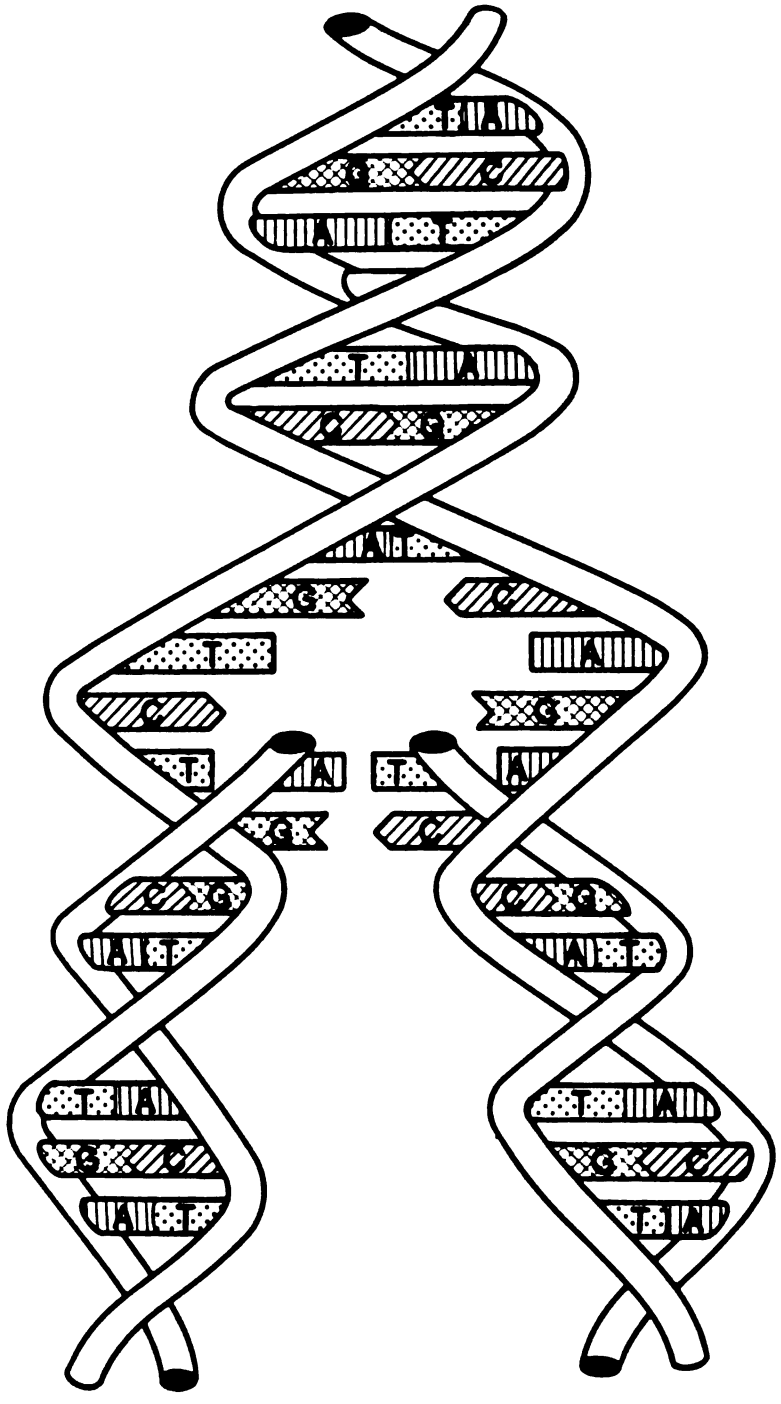


**Gráfico 2. Modelo de dupicación de ADN. Cuando las dos tiras se desenrollan, cada una sirve de plantilla para generar una nueva tira.**

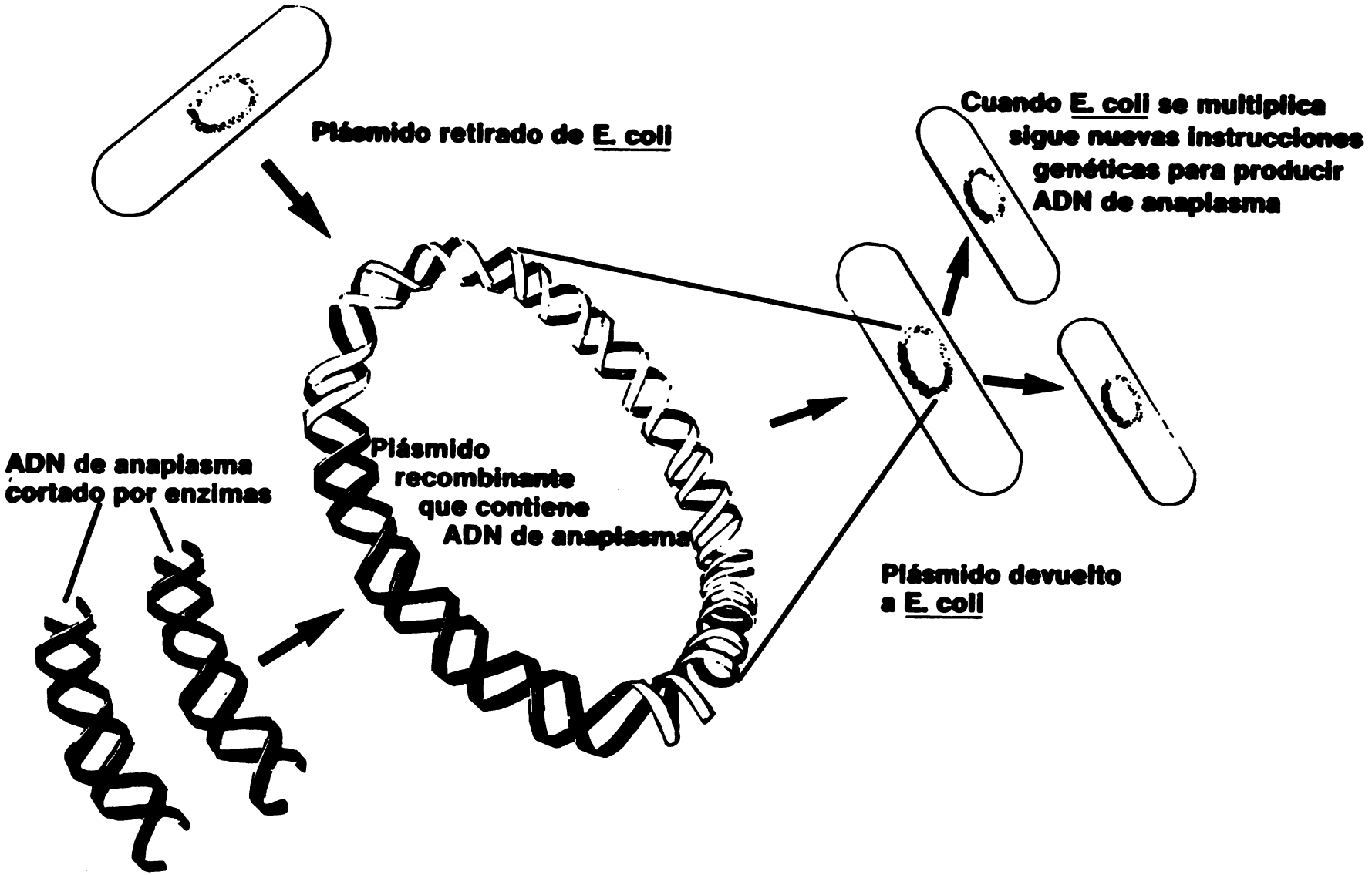



Gráfico 3. El ADN de anaplasma se emplea para explicar el procedimiento seguido para clonar ADN recombinante de ese microorganismo.

Por tanto, se engaña a **E. coli** para que produzca la proteína donante deseada, que se coloca en este último mediante clonación de genes. En 15 minutos a 37° C, **E. coli** puede fabricar unas 10.000 copias de ADN. Las nuevas instrucciones se transmiten a la siguiente generación de **E. coli.**

Los vectores son plásmidos o virus empleados para transferir el "nuevo" ADN donante a las células huéspedes como bacterias, levaduras, insectos o células de los animales.[20] Los papovavirus, papilomavirus, virus del herpes, adenovirus, retrovirus, bacteriófagos, virus de los insectos y muchos otros se han empleado como vectores para efectos de clonación y expresión.[83]

## DIAGNOSTICO

### Diágnostico mediante análisis con endonucleasa de restricción (técnica de REA)

A comienzos de los años 70, Smith y colaboradores habían aislado enzimas bacterianas que cortaban el ADN en sitios específicos (restrictos).[115] Los fragmentos de ADN recogidos de los agentes patógenos pueden separarse por electroforesis para trazar un mapa de los fragmentos producidos por la acción de la endonucleasa de restricción y determinar las diferencias o similitudes en los genomas. Varias investigaciones recientes ilustran las ventajas de la técnica de REA en la identificación y el diagnóstico diferencial de los agentes patógenos.

Whetstone y colaboradores investigaron brotes del virus herpes bovino 1 (BHV-1) y del de la rinotraqueítis bovina infecciosa (RBI), mediante la técnica de REA.[117] Sus resultados revelaron que las cepas vacunales eran probablemente la fuente de infección en 2 de 6 aislados recogidos sobre el terreno. En otros 4 aislados, los patrones observados en dicho análisis fueron diferentes de los de los virus vacunales de su colección. Kennedy y colaboradores compararon los aislados de RBI obtenidos de la glándula mamaria con una cepa estándar de RBI mediante análisis con endonucleasas de restricción. Determinaron que los aislados de la glándula mamaria tenían perfiles de fragmentos producidos por las enzimas de restricción comparables a los observados en casos de vulvovaginitis pustular infecciosa, pero no a los de RBI.[52]

El análisis con enzimas de restricción, junto con anticuerpos monoclonales, sugiere a todas luces que ha cambiado la antigenicidad de los parvovirus que infectan a los perros en los Estados Unidos.[89] Después de haber reconocido la enfermedad

por primera vez en 1978, se recogieron aislados. Los aislados estudiados después de 1980 mostraron diferencias antigénicas. Hay varias explicaciones posibles: (1) hubo un desplazamiento antigénico del virus debido a presión inmunitaria; (2) la nueva cepa surgió en una vacuna o (3) la nueva cepa de parvovirus se adaptó mejor al crecimiento en perros.

Thiermann y colaboradores opinaron que la clasificación de leptospiras basándose en aglutinación microscópica es un campo abierto a preguntas. Su investigación con la técnica de REA y sondas de ADN reveló varios resultados importantes. Si bien no hubo diferencias serológicas detectables, la cepa de referencia "hardjoprajitno", empleada en pruebas de diagnóstico y en vacunas, era diferente en los fragmentos producidos por la acción de la endonucleasa de restricción en cada locus de los genes, lo que permitió diferenciación de las cepas de hardjo-bovis norteamericanas.[63,112]

Holmberg y colaboradores,[45] al emplear fragmentos producidos por la endonucleasa de restricción, llegaron a la conclusión de que **Salmonella newport** de origen animal, resistente a los antibióticos, causaba enfermedad grave, particularmente en personas que recibían antibioterapia. En fecha reciente, Spika y colaboradores[106] analizaron el ADN de aislados de **Salmonella newport** tomados de pacientes hospitalizados y muertos; hamburguesas consumidas por esos mismos pacientes; vacas lecheras en mataderos de donde provenían las hamburguesas y lecherías que enviaban a las vacas para sacrificio. Demostraron resistencia al cloramfenicol, conferida por un solo plásmido determinado (fragmento) de los aislados recolectados.

Collins y colaboradores sometieron varios aislados de **Mycovacterium paratuberculosis** en bovinos al análisis con endonucleasa de restricción.[21] Demostraron que éste no puede emplearse para tipificar cepas bovinas de **M. paratuberculosis** a causa de su estrecha similitud genética. Sin embargo opinaron que podría emplearse para comparar cepas de **M. paratuberculosis** aisladas en cabras y ovejas.

**Diagnóstico mediante sondas de ADN**

Indudablemente, las sondas de ADN (genes) revolucionarán en pocos años el diagnóstico de enfermedades infecciosas y genéticas y neoplasia en seres humanos y animales domésticos.[53]

Para preparar una sonda se calienta el ADN o se trata químicamente hasta que se separen las dos tiras. Cada tira reconocerá otra tira de ADN que tenga bases de nucleótidos complementarios y se unirá a ella. En otras palabras, una sonda de ADN "buscará" los tejidos de un animal o un insecto hasta

encontrar los nucleótidos complementarios (la secuencia) de un agente patógeno. Para determinar si ha ocurrido enlace (hibridación), se marca una sola tira de la sonda de ADN con el isótopo radioactivo $^{32}p$.

El ADN desnaturalizado se libera de especímenes clínicos (sangre, saliva, exudados de la orina) y se aplica a filtros de nitrocelulosa (procedimiento conocido con el nombre de "dot-blot"). Si las secuencias de ADN de la sonda y el ADN objetivo del espécimen clínico son complementarios, formarán un híbrido. Enseguida se examina el filtro para determinar el material marcador de la sonda. El resultado de la prueba de búsqueda del agente patógeno es positivo cuando se detecta el material marcado. Cuando es negativo, la sonda marcada no se enlazará con la muestra y se eliminará en el procedimiento. Aunque las sondas radioactivas "calientes" son muy sensibles, tienen algunas desventajas. El isótopo $^{32}p$ tiene una media vida de solo un par de semanas y representa peligro de radiación.

Para facilitar el uso comercial de sondas de ADN, habrá que reemplazar los rótulos radioactivos con otros sensibles, no radioactivos y de larga duración.[12,62] En la actualidad, la mayoría de los laboratorios dedicados a la fabricación de sondas utilizan biotina y avidina de la clara de huevo, por ser sustancias atractivas. En este caso, la sonda de ADN se marca con biotina y se detecta con estreptavidina, ligada a peroxidasa de rábano picante o a fosfato alcalino, que da un color conspicuo en presencia de sus substratos y puede someterse a valoración. Además, la estreptavidina puede conjugarse con un tinte fluorescente. Las sondas marcadas con biotina son de larga duración y el tiempo de valoración puede reducirse a un par de horas, mientras que el procedimiento de marca con material radioactivo requiere, por lo general, una radiografía cuyo revelado se efectúa de un día para otro. Algunos investigadores que emplean sondas biotiniladas han encontrado problemas de sensibilidad.

La observación de que es posible detectar ADN y ARN en los tejidos fijados con formalina e incrustados en parafina es una buena noticia para los patólogos. Por ende, los ácidos nucleiclos específicos se pueden visualizar en una placa microscópica mediante hibridación **in situ.**

Ha habido algunos informes de investigación, pero en la actualidad no se dispone de sondas en el comercio para uso veterinario. Los trabajos siguientes relacionados con agentes patógenos para los animales ofrecen algunos ejemplos de investigaciones sobre sondas con diversos agentes patógenos.

Gutekunst[43] detectó secuencias víricas latentes de ADN en los ganglios trigéminos de cerdos que se habían recuperado de

pseudorrabia. McFarlene y colaboradores también han empleado una sonda de ADN para detectar virus latentes de pseudorrabia.[74] Es interesante señalar que el ADN vírico se encontró en elevadas concentraciones en el bazo y el hígado de un cerdo en el que se observaron resultados serológicos negativos y en el que no se pudo detectar el virus infectivo. Esos cerdos habían estado expuestos a otros con una infección latente con el virus de la pseudorrabia. Dorman y colaboradores[27] emplearon sondas biotiniladas de ADN para detección de ADN del virus herpes bovino 1 (BHV-1) en cultivos celulares, frotis nasales y exudados de ganado infectado experimentalmente. Dunn y colaboradores emplearon también una sonda marcada con biotina para demostrar la existencia de ADN de BHV-1 en cultivos celulares infectados y en células del epitelio nasal recogidas en terneros inoculados. Además de un nuevo procedimiento para el diagnóstico de infecciones con el BHV-1, las sondas de ADN serán un instrumento útil para el estudio de mecanismos patogenéticos y de epidemiología.[18]

El diagnóstico del virus de la peste porcina africana subaguda y crónica siempre presenta dificultades. Caballero y Tabares han detectado esa enfermedad mediante hibridación de ADN.[16] La sonda se empleará para elucidar la patogenia y la epidemiología de la enfermedad y será de gran valor para el diagnóstico rápido en cerdos y quizá en productos de carne de cerdo.

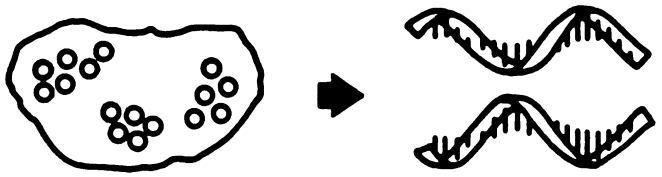
El diagnóstico definitivo de la virosis lengua azul y la determinación de serotipos en rumiantes e insectos puede requerir de 3 a 4 semanas con técnicas virológicas tradicionales. En realidad, el asunto de la latencia del virus de la lengua azul ha causado cierta fricción intelectual entre los propietarios de ganado y las autoridades de control de las enfermedades. Con el tiempo, las sondas de ADN del virus de la lengua azul que preparan en la actualidad al menos dos grupos de investigadores deberán ofrecer un procedimiento rápido y sensible para detectar secuencias de ácidos nucleicos de ese virus directamente en tejidos sanguíneos infectados y en insectos vectores.[1, 97, 107]

Davidson y colaboradores crearon una prueba de hibridación de ADN, por el procedimiento de "dot-blot", que permitió detectar el virus de la enfermedad de Marek en los extremos de las alas de pollos infectados. La prueba fue sensible y específica.[24]

Goff y colaboradores produjeron una sonda de ADN para detectar el ADN de **Anaplasma marginale.**[42] Esta sonda de $^{32}p$ tendrá un gran efecto en las futuras investigaciones sobre la epidemiología de la anaplasmosis, ya que es específica para la especie y permitirá detectar el ADN objetivo hasta en 250 glóbulos rojos y en garrapatas infectadas (gráfico 4).

## PRUEBA CON UNA SONDA DE ACIDO NUCLEICO PARA DETECTAR ANAPLASMA MARGINALE

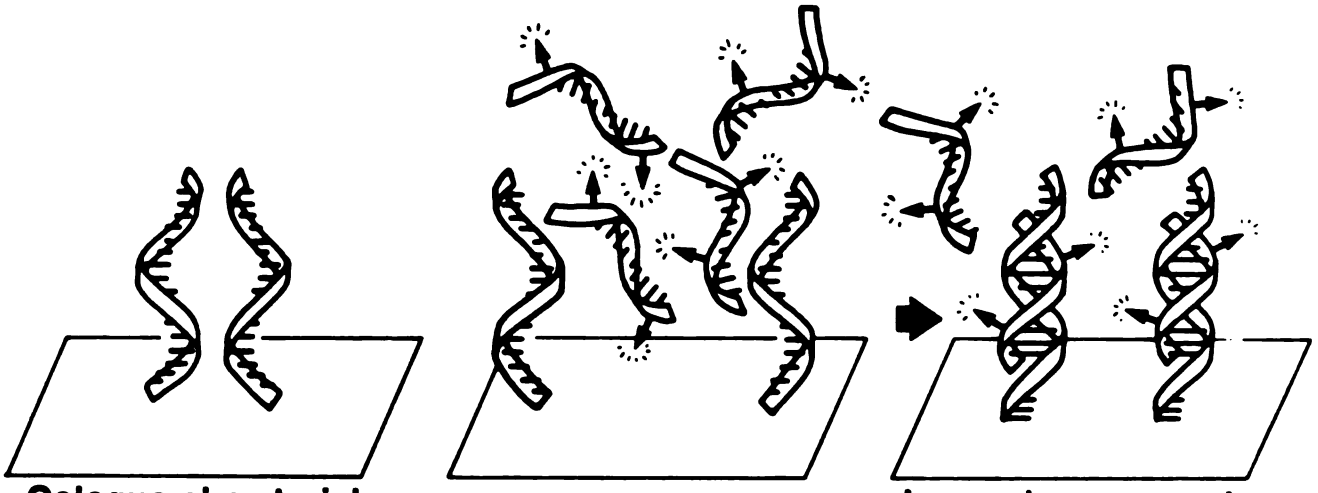
**Proceso de exposición de los ácidos nucleicos**



**Glóbulos rojos o tejido de garrapatas que contienen Anaplasma**

**Acido nucleico de Anaplasma expuesto**

**Enlace específico de los ácidos nucleicos**

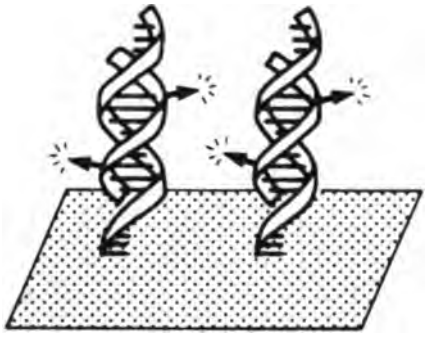


**Coloque el material de muestra de un segmento determinado en una hoja de papel especial**

**Agregue la sonda de ácido nucleico de Anaplasma marcada**

**La sonda se une solo al ácido nucleico de Anaplasma complementario en el material de muestra**

**Detección**



**Lave el exceso de material de la sonda y realice el procedimiento necesario para determinar si hay una reacción cromática visible que permita identificar el enlace de la sonda marcada.**
**Si la muestra no contiene Anaplasma, la sonda no se unirá al material y no habrá ninguna reacción cromática.**

Gráfico 4. Ilustración del uso de una sonda de ADN de Anaplasma para detectar glóbulos rojos o garrapatas infectados.

Kingsbury informó sobre una sonda de ADN de micoplasma que se preparó intencionalmente sin especificidad para la especie para poder emplearla para fines de selección. Kingsbury también señaló que las sondas de micoplasma ayudarán a aclarar la función del micoplasma en muchas enfermedades.[54]

Mainil y colaboradores emplearon sondas para determinar la prevalencia de K99 (factor de adhesión) y enterotoxinas en aislados de **E. coli** recogidos en casos de enfermedad entérica y general.[71] Maddox y Wilson también han empleado sondas de ADN para detectar **E. coli** enterotoxigénico.[70] Fitts y colaboradores[32] han notificado el empleo de sondas de ADN para detectar **Salmonella** spp. en la carne y los productos derivados de ésta. Esas sondas podrían emplearse también para buscar la fuente de cepas específicas de bacterias en brotes de enfermedades transmitidas por los alimentos. Las sondas tienen una ventaja distintiva sobre los cultivos en el sentido de que permiten detectar bacterias muertas o bacterias en tejidos autolizados.

Las sondas se ofrecerán como substituto de serología y de otros procedimientos convencionales de detección de antígenos. Sin embargo, hasta cuando se compruebe su fiabilidad, los métodos tradicionales de detección de antígenos y de aislamiento bacteriano y vírico seguirán siendo el "patrón de oro" del diagnóstico de las enfermedades infecciosas.

Aunque las sondas de ADN para detectar al menos dos enfermedades humanas causadas por protozoarios (leishmaniasis y malaria) se someten actualmente a prueba en condiciones prácticas, han sido limitadas las investigaciones con sondas de ADN para detectar enfermedades causadas por protozoarios en el ganado. McLaughlin y colaboradores[76] opinan que es posible emplear sondas para detectar infecciones causadas por babesia en el ganado y las garrapatas, identificar cepas y relacionar la virulencia con cepas particulares de babesia.

McManus y Simpson notificaron que los fragmentos clonados del gene ribosómico de ARN de **Schistosoma mansoni** forman un híbrido fuerte con el ADN de **Echinococcus.** Los autores opinan que esta técnica es otro excelente método para la identificación y caracterización de **E. granulosus** y **E. multilocularis.**[77]

Se han empleado sondas de ADN para identificar varias enfermedades genéticas del hombre y mutaciones somáticas relacionadas con tumores. Si bien estos han sido adelantos verdaderamente interesantes, en el momento de preparar este trabajo no tenemos sondas que permitan detectar genes anormales en los animales. Por ejemplo, se estima que casi 26% de los caballos árabes en los Estados Unidos son portadores del gene de

la inmunodeficiencia mixta.[92] Solo la cría experimental de yeguas madres y sementales permitirá determinar qué caballos son portadores de esta enfermedad recesiva autosómica. Una sonda para detectar los portadores del gene anormal sería de gran importancia económica.

El uso de esta tecnología da origen a muchos interrogantes.[39] Cómo se regulará su uso? Sin duda alguna, en el próximo decenio los grandes productores de ganado podrán determinar el perfil de las enfermedades infecciosas y genéticas en sus propias fincas. Luego podrán preguntar a sus propios computadores cuáles serán las opciones sobre la forma de resolver el problema de las enfermedades en la finca. Una pregunta que surgirá con seguridad será la forma en que se debe notificar el diagnóstico que permitan hacer estas sondas y los kits de anticuerpos monoclonales "en la finca". Sobra decir que el veterinario en ejercicio y las autoridades de control de las enfermedades tendrán que interpretar todo el cuadro de salud y enfermedad en la finca, pero la biotecnología dará origen a algunos asuntos peliagudos.

**Anticuerpos monoclonales para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la enfermedad**

El empleo de anticuerpos policlonales a comienzos del siglo fue un gran adelanto en la medicina de diagnóstico. El reciente advenimiento de los anticuerpos monoclonales ha permitido realizar grandes adelantos en la medicina de inmunodiagnóstico.[37, 72, 93, 102]

El descubrimiento ocurrió cuando Kohler y Milstein notificaron que habían descubierto una célula de hibridoma de ratón que producía anticuerpos monoclonales o simples[60] (gráfico 5). Para obtener un hibridoma, se inmuniza a un ratón normal con un antígeno como un virus, una bacteria, un parásito o las membranas celulares de una célula tumoral. Más tarde se le extrae el bazo y los linfocitos B se fusionan con células de mieloma del ratón en proliferación continua. Cuando se fusionan con un hibridoma, las células de mieloma de ratón llevan consigo instrucciones codificadas de las células B estimuladas por el antígeno del ratón normal inmunizado. Estas células fusionadas, llamadas hibridomas, son pequeñas "fabricas celulares" que se dividen continuamente y generan células de la progenie que siguen produciendo un solo anticuerpo monoclonal. Los clones de hibridoma se examinan para determinar los que producen el anticuerpo monoclonal deseado. Luego se propaga el hibridoma apropiado en un ratón o en cultivos celulares para producir grandes cantidades del anticuerpo necesario.

Cada anticuerpo monoclonal tiene una singular capacidad de combinación en el sentido de que reacciona con un solo epitopo.

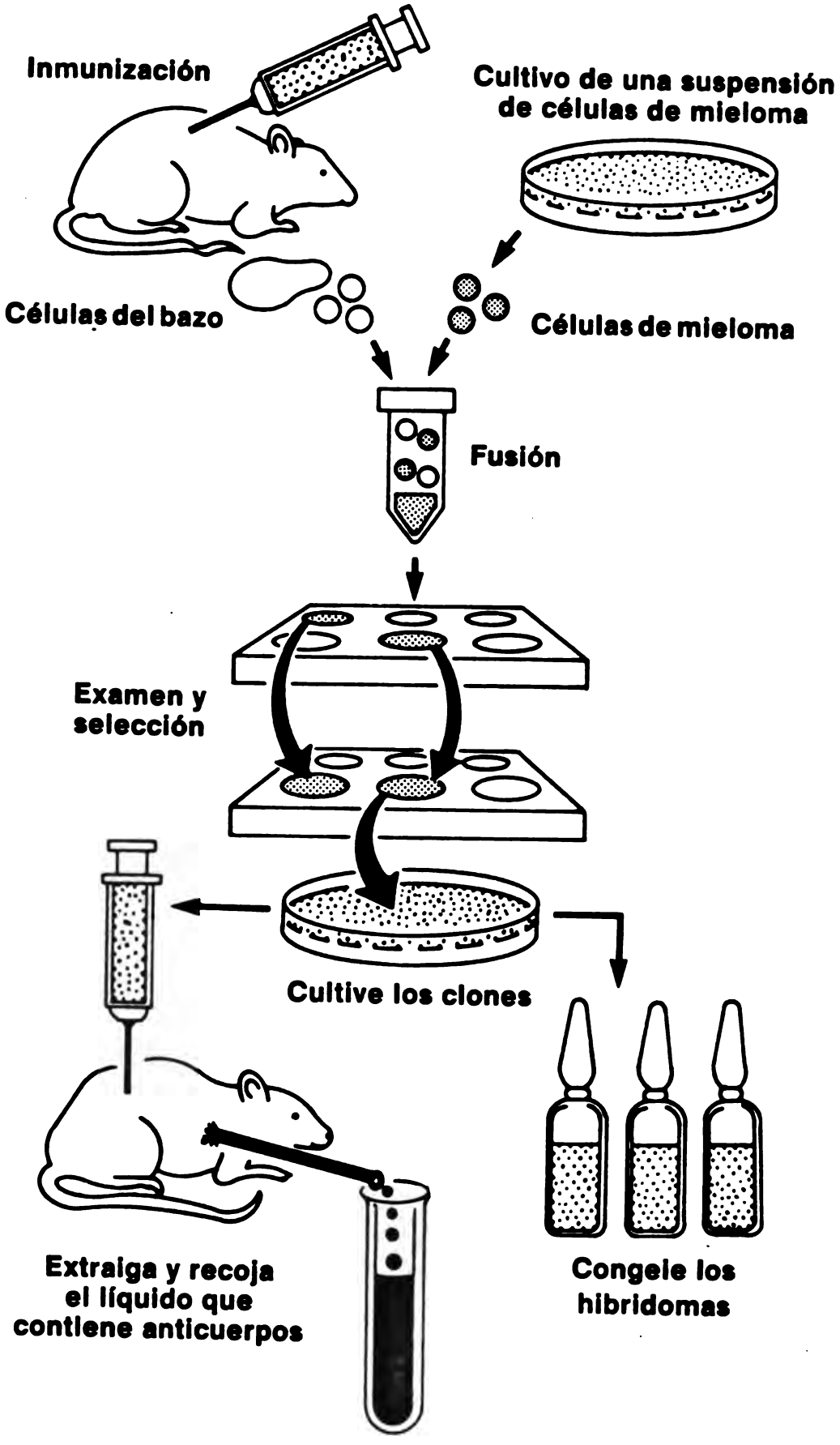



Gráfico 5. Diagrama de la producción de anticuerpos monoclonales (Dibujo del Servicio de Investigaciones Agrícolas del Departamento de Agricultura de los EE.UU.)

Los anticuerpos monoclonales se usan ampliamente para estudiar muchos problemas básicos y clínicos. Han mejorado la sensibilidad y la especificidad de los ensayos serológicos actuales. Solo se darán algunos ejemplos ya que los anticuerpos monoclonales han sido el tema de vigorosas investigaciones y de varios análisis.

Desde los días de Pasteur, se ha supuesto que los aislados de rabia tienen homogeneidad antigénica. Los investigadores del Instituto Wistar, al emplear anticuerpos monoclonales, notificaron diferencias en la composición antigénica entre diferentes aislados de virus de la rabia o de otros relacionados con éstos, obtenidos en varias partes del mundo.[33, 34, 118] Obviamente, esta información fue importante para los fabricantes de la vacuna contra la rabia.

Los investigadores han producido un anticuerpo monoclonal contra el antígeno del gene pili K99 de **E. coli** enterotoxigénico (ETEC) para prevenir adhesión y colonización del ETEC.[101] Si se administra a terneros por vía oral en las primeras 12 horas del puerperio, se reduce la gravedad de la diarrea y las pérdidas por mortalidad. Los kits de diagnóstico en los que se emplean anticuerpos monoclonales son útiles para identificar y controlar las infecciones causadas por **E. coli** enterotoxigénico y otras infecciones bacterianas.

El diagnóstico y el tratamiento de tumores es una posibilidad extraordinaria de la tecnología de anticuerpos monoclonales. Los marcados con radioisótopos se emplean experimentalmente para producir imágenes de tumores y determinar si ha ocurrido metástasis.

Quizá el uso más atractivo de los anticuerpos monoclonales está en la terapéutica de los tumores. Dichos anticuerpos pueden servir de vehículo de transporte de materiales citotóxicos a la célula tumoral. Se han aplicado radioisótopos, antitoxinas diftérica y colérica, toxinas de proteínas vegetales y compuestos quimioterapéuticos ordinarios directamente a la célula tumoral objetivo. Si bien estos métodos están todavía en una etapa experimental, constituyen un campo de investigación muy activo.

Cohen[19] señaló que los protozoarios y metazoarios son complejos organismos que abarcan una gran diversidad de antígenos. Los anticuerpos monoclonales se emplean para (1) aislar los antígenos protectores, (2) mejorar la inmunoterapia, (3) determinar los antígenos que participan en la morfogénesis, (4) diferenciar serológicamente a los parásitos, (5) analizar los mecanismos de inmunidad adquirida, (6) estudiar los mecanismos inmunopatológicos y (7) mejorar las actuales pruebas de serodiagnóstico.

En el caso de enfermedades infecciosas como las del sistema endocrino, los anticuerpos monoclonales se pueden emplear para medir la concentración de hormonas, metabolitos del cuerpo y otras sustancias de interés.

En realidad no debe haber ningún argumento sobre si los anticuerpos monoclonales o las sondas de ADN se convertirán en el método de diagnóstico preferido porque ambos procedimientos tienen varias aplicaciones y en algunos casos se preferirá uno al otro. Las dos técnicas compiten en lo que se refiere a fiabilidad, precisión, rapidez, costo y simplicidad. Las sondas de ADN son particularmente apropiadas para el diagnóstico de las enfermedades genéticas porque los cambios y las supresiones de las secuencias de genes causan enfermedades de origen genético.

## VACUNAS DE "ALTA TECNOLOGIA"

Uno de los mayores impactos de la biotecnología se sentirá en el campo de fabricación de vacunas. La experimentación está todavía en un período incipiente y hay muchas dificultades para su desarrollo. La preparación de vacunas con técnicas de ingeniería genética es muy costosa. La mayoría de las vacunas para uso veterinario son relativamente baratas, de modo que hay poco incentivo para fabricar un producto con técnicas de ingeniería genética, a menos que haya dificultades con las vacunas actualmente en uso o enfermedades contra las cuales no se pueda producir fácilmente una vacuna eficaz con métodos convencionales.

Solo se darán algunos ejemplos de nuevos métodos de preparación de vacunas para animales domésticos. Los lectores interesados en un análisis más detallado de este tema pueden consultar las reseñas recientemente publicadas.[2, 3, 14, 17, 18, 46, 55, 85]

### Vacunas de ADN recombinante

Bachrach y sus colaboradores del Laboratorio Nacional de Enfermedades de los Animales de Plum Island y los investigadores de Genentech clonaron una secuencia de ADN (VP-1) que codifica la principal proteína inmunógena de superficie de la fiebre aftosa. El gene se expresó en **E. coli** para producir una proteína que desencadenó elevadas concentraciones de anticuerpos neutralizantes y confirió amplia protección contra una confrontación con la cepa homóloga del virus de la fiebre aftosa.[2, 3, 61, 81]

Dos grupos de investigadores australianos[29, 111] han expresado genes pili de **Bacteroides nodosus** en **Pseudomonas**

**aeruginosa.** Llegaron a la conclusión de que la vacuna preparada con ADN recombinante era tan eficaz como las vacunas preparadas con genes pili naturales. Es interesante anotar que la vacuna tuvo un gran valor en regímenes de tratamiento. Lehr y colaboradores también emplearon **Pseudomonas aeruginosa** como vector de expresión de genes pili de **Moraxella** bovis.[64] La vacuna recombinante de éstos es prometedora para el futuro control de la conjuntivitis aguda. La vacuna preparada con técnicas de ingeniería genética contra los genes pili somáticos de **E. coli** enterotoxigénico fue probablemente la primera vacuna de "alta tecnología" obtenible en el comercio.[44]

A causa de los numerosos antígenos encontrados en los parásitos de mayor tamaño, las investigaciones destinadas a clonación y expresión de genes apropiados para vacunas en fase experimental han sido difíciles.[4, 10, 22, 23, 36, 75, 119]

Los investigadores que emplean vacunas en las que se usa el virus de vaccinia como vector han tenido mucho éxito en producir elevadas concentraciones de anticuerpos neutralizantes y, en algunos casos, protección contra agentes patógenos para el hombre como los virus herpes, de la hepatitis B, de la influenza, de Epstein-Barr y de la rabia.

En época más reciente, los investigadores veterinarios han empleado recombinantes de virus de vaccinia como vacunas experimentales contra la estomatitis vesicular (Mackett y col.[69]), la viruela aviar (Boyle y Coupar[11]) y el virus Sindbis (Franke y col.[35]), (Wedman y col.[116]). Gillespie y colaboradores[38] estudiaron la respuesta de los terneros de ganado lechero al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B humana en el que se empleó el virus de vaccinia como vector y a la glucoproteína del virus herpes simplex, tipo 1. Los terneros produjeron anticuerpos neutralizantes contra el virus de la vaccinia y la glucoproteína del virus herpes simplex, pero no contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. Puesto que existe la posibilidad de emplear otros poxvirus como vectores, Baxby y colaboradores han discutido la forma de mantenerlos en la naturaleza.[6]

El empleo de una vacuna contra la rabia en la que se utiliza el virus de vaccinia como vector, administrada por vía oral, es muy prometedor para el control de la rabia de la fauna silvestre. Los mapaches a los que se administró el virus recombinante de vaccinia y de la rabia produjeron anticuerpos neutralizantes contra la rabia y se mantuvieron resistentes a la confrontación con el virus de esta enfermedad hasta por 205 días después de haberlo recibido.[98]

La vacuna de virus híbrido de vaccinia se prepara en dos etapas. Primero, se construye un plásmido como el descrito antes,

con ADN del virus donante. Segundo, el segmento de ADN del virus donante del plásmido se inserta en el genoma del virus de vaccinia. El virus de vaccinia recombinante se propaga en un cultivo celular que produzca proteína extraña inmunizante vírica, que sea de interés. Hay campo para producir una gran cantidad de ADN extraño en el genoma de vaccinia de mayor tamaño, de modo que es posible preparar una vacuna de material recombinante híbrido contra varias enfermedades.[90]

Si se desea, se pueden administrar por vía intranasal vacunas en las que se ha empleado como vector el virus de vaccinia. Los chinos se inmunizaban hace siglos soplando material atenuado de costras de viruela por medio de una caña de bambú en las ventanillas de la nariz de las personas que se deseaba proteger.

Se ha criticado la reintroducción del virus de vaccinia como vector. Murphy[84] y Quinnan[95] han discutido las preocupaciones particulares que crea la inocuidad de las vacunas empleadas en inmunoprofilaxis contra enfermedades de los animales, que se han preparado con el virus de vaccinia como vector.

Se emplean otros poxvirus como vectores experimentales para controlar la rabia en animales salvajes. Además, los investigadores en el campo de la avicultura opinan que el virus de la viruela aviar podría emplearse como vector en vacunas preparadas contra la enfermedad de Marek, la enfermedad de Newcastle, la bronquitis infecciosa, la bursitis infecciosa y la viruela aviar.

**Vacunas sintéticas**

Los investigadores de la Clínica y Fundación Scripps de Investigaciones han empleado procedimientos más directos que las técnicas de ADN recombinante.[7, 8, 9] Primero, se identifica la proteína esencial que estimula al animal para que produzca anticuerpos contra un agente patógeno determinado. Luego se vincula cada uno de los aminoácidos que forman la proteína en el orden preciso para producir una vacuna de proteína sintética. Es importante que los aminoácidos apropiados tengan la configuración correcta para la vacuna con el fin de que confieran inmunidad efectiva.

Una vacuna de proteína sintética puede ofrecer varias ventajas.[103] Puesto que una vacuna sintética contiene aminoácidos que imitan solo la porción antigénica del inmunógeno, no hay forma de que pueda mudar la vacuna sintética a virulenta o estar tan "excesivamente atenuada" que no inmunice. Además, puesto que los cultivos celulares, los

embriones de pollo y otros tejidos de origen animal no se emplean en la preparación de la vacuna, no hay posibilidades de que haya una vacuna sintética que transmita un virus latente o que no esté completamente inactivado.

Bittle y colaboradores[7, 8, 9] sintetizaron químicamente péptidos que corresponden a dos regiones distintas del polipéptido VP-I del virus de la fiebre aftosa e indujeron producción de anticuerpos neutralizantes en ganado, cobayos y conejos. Una inyección de un solo péptido confirió protección a los cobayos contra una confrontación ulterior con un virus patógeno. Shinnick y colaboradores han hecho algunos comentarios sobre dos factores críticos en la preparación de vacunas sintéticas: (1) selección de la proteína más apropiada y (2) elección del coadyuvante apropiado.[103]

Es poco probable que sirva una vacuna de proteína sintética a menos que se emplee un coayuvante potente para maximizar la respuesta inmunitaria. Este es un asunto clave porque hay una gran escasez de coadyuvantes aceptables. Hoy en día se despliega un magno esfuerzo por preparar coadyuvantes inocuos y eficaces. Hay un gran interés en un coadyuvante determinado o en lo que se ha llamado un complejo inmunoestimulante.[82, 87] Este coadyuvante es apropiado solo para vacunas de subunidades víricas y no para vacunas del virus entero intacto.

**Vacunas preparadas mediante supresión de genes**

Por muchos años, los virólogos se han preguntado si los genes víricos que codifican las características de virulencia pueden retirarse de una vacuna de virus vivos. Recientemente, Saul Kit y colaboradores redujeron la virulencia de la cepa vacunal BUK de la pseudorrabia efectuando una mutación en el gene de timidina quinasa (TK), para que no pueda detectarse ninguna actividad de ésta en el virus de la vacuna.[56, 59] Sin la timidina quinasa, el virus no puede multiplicarse en el sistema nervioso central de los cerdos y establecer latencia. Se han empleado miles de dosis de la vacuna contra la pseudorrabia preparada sin TK, y hasta ahora no se ha sabido de ninguna dificultad. El gene productor de TK también se ha suprimido de la cepa vacunal de la rinotraqueítis bovina infecciosa (BHV-1) que, en forma similar, permitiría preparar una vacuna para el ganado.[57, 58]

En un documento de evaluación del medio ambiente preparado por los Servicios Veterinarios del Servicio de Inspección de Sanidad Animal y Vegetal del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (29 de abril de 1987) se indicó que había una vacuna contra la pseudorrabia con doble supresión de genes.

Además de la timidina quinasa, se suprimió, en segundo lugar, el gene que codifica la glucoproteína vírica que evita que los anticuerpos respondan a esta glucoproteína. La segunda supresión permite distinguir a los cerdos vacunados de los infectados naturalmente.

En una reciente evaluación del medio ambiente realizada por APHIS (17 de agosto de 1987) se indicó que había una vacuna contra la pseudorrabia con una triple supresión de genes con un marcador. Además de suprimir el gene de la TK y de la glucoproteína vírica, los virólogos de SyntroVet han hecho una supresión en las regiones de repetición interna y terminal de la cepa vacunal de la pseudorrabia, que redujo la virulencia de la cepa para los cerdos. También han agregado un gene marcador de lactasa que permite distinguir a los cerdos inmunizados con la vacuna de SyntroVet de los infectados naturalmente o de los inmunizados con otras vacunas.

**Vacunas antiidiotípicas**

Un idiotipo es el sitio de una mólecula de anticuerpo que se une a un antígeno extraño. Puesto que el sitio mismo puede servir de antígeno extraño, se puede producir un anticuerpo monoclonal contra el idiotipo que tendrá una conformación idéntica que imita al antigéno extraño inicial. Este anticuerpo antiidiotípico puede servir de vacuna substitutiva para conferir inmunidad activa.

Las vacunas antiidiotípicas tienen algunas ventajas: (1) no son infecciosas, (2) es posible preparar una gran cantidad de anticuerpos monoclonales antiidiotípicos, (3) los factores antigénicos determinantes de algunos parásitos son carbohidratos y no se pueden manipular con técnicas de ingeniería genética y (4) se podría preparar una vacuna antiidiotípica que imite un factor antigénico determinante común a muchas cepas patógenas. El uso de antiidiotipos como vacunas se ha analizado recientemente.[15, 73] Como ocurre con cualquier nueva tecnología, habrá una multitud de problemas, pero algunos creen que los antiidiotipos serán las "vacunas del futuro".

## PROTEINAS DE IMPORTANCIA MEDICA

Los espectaculares descubrimientos en el campo de la biotecnología abarcan la recombinación de ADN en bacterias. La mayor parte del trabajo preliminar se logró empleando **E. coli** como organismo huésped; sin embargo, ahora es posible emplear como huéspedes levadura y células cultivadas de organismos superiores.

La biotecnología moderna tuvo un gran impulso en 1978 cuando se produjo insulina con procedimientos de ADNr.[41] A causa de los efectos secundarios bien reconocidos de la insulina de fuentes de origen animal, la de ADNr está destinada a atender las necesidades futuras.

La producción, mediante técnicas de ingeniería genética, de la hormona del crecimiento humana (hGH) en 1979 por Genentech fue otro logro notable.[40, 47] Esta hormona, empleada para tratar el enanismo hipofisario, solo podía conseguirse antes mediante extracción de la hipófisis de cadáveres. La demanda de la hGH era siempre mayor que la oferta, y el uso de dicha hormona de origen hipofisario contaminada con virus causó la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, una virosis humana lenta y casi siempre mortal.

Los efectos de la hormona del crecimiento para los animales domésticos han intrigado a los científicos por muchos decenios. Sin embargo, a causa de la limitada disponibilidad de hormonas naturales del crecimiento, se limitaron las actividades de investigación. La situación cambió en forma drástica después de que se produjo la hormona del crecimiento bovina (bGH) con técnicas de ingeniería genética. La hormona del crecimiento bovina recombinante (somatotropina bovina) es idéntica a la bGH. Bauman y colaboradores[5] informaron que el tratamiento a largo plazo con bGH recombinante aumentaba la producción de leche de 20 a 40%. Smith y Bauman han resumido recientemente la respuesta de las vacas a la bGH y discutido la función de ésta en la producción lechera en el futuro.[105]

Estas investigaciones no están exentas de controversia. El 1 de abril de 1986, Jeremy Rifkin (Asesor de la Fundación de Tendencias Económicas), la Sociedad Humanitaria de los Estados Unidos y otros grupos pidieron a la Administración de Alimentos y Medicamentos que negara la aprobación de cualquier solicitud para el empleo de nuevos medicamentos fabricados con la hormona del crecimiento bovina que se pretenda dar a las vacas lecheras para estimular la producción.

En un informe presentado a la Associated Press (1 de mayo de 1985), R.J. Kalter de la Universidad de Cornell declaró que la bGH será un cuchillo de doble filo. Dijo que estimaba que los hatos lecheros del país podrían reducirse en un 30%, de 11,2 millones de vacas a 8 millones, si se emplea extensamente la bGH. Kalter advirtió que cualquier aumento en la producción lechera mediante el empleo de la hormona del crecimiento bovina resultará en una baja de los precios de la leche y del número de vacas lecheras y el número de fincas lecheras tendrá que reducirse sustancialmente para restablecer el equilibrio del mercado. Señaló que pocas autoridades tienen en cuenta el gran impacto de la biotecnología y que son pocas las investigaciones en marcha en ese campo.[51]

La hormona del crecimiento porcina derivada de la pituitaria (pGH) tiene un marcado efecto en el índice y la eficiencia del crecimiento del lechón. Etherton y colaboradores informaron sobre aumentos en el índice del crecimiento, reducción de la grasa de la canal y aumento de la masa muscular.[30] Los cerdos recibieron tratamiento diario por 35 días. Steele y colaboradores[109, 110] han otenido resultados similares al emplear la pGH derivada de la hipófisis. Si bien la pGH obtenida con técnicas de ingeniería genética tendrá un gran impacto futuro en la industria porcina, se necesitará un sistema de distribución, por ejemplo, un implante que libere diariamente la dosis precisa de pGH.

Los baculovirus son virus de los insectos que se pueden propagar en cultivos de células de éstos, como en las larvas de **Spodoptera frugiperda.** Los genes extraños insertados en baculovirus han expresado interferón beta humano, proteína C-MYC, interleucina 2, galactocidasa beta bacteriana e interferón alfa humano.[83] El sistema de empleo de baculovirus como vectores puede ofrecer una forma relativamente barata de producir proteínas en masa con técnicas de ingeniería genética.

La tecnología ha abierto el camino de nuevas posibilidades para una gran variedad de usos médicos. Otros ejemplos son los interferones, las interleucinas y otras linfocinas, las hormonas del hombre y de los animales, las enzimas, las preparaciones de genes, los aminoácidos, las proteínas de la sangre y los factores antihemofílicos, sobre todo los factores VIII y IX empleados para tratar a los hemofílicos.[86]

## MEJORAMIENTO GENETICO DEL GANADO

### Base molecular de la enfermedad

Una pregunta básica ha sido siempre por qué se enferman ciertos animales y otros no? Los especialistas en genética han tratado de vincular las características genéticas con la susceptibilidad a la enfermedad sin mucho éxito. Hasta hace poco, sencillamente carecían de los instrumentos.

Aunque se han obtenido amplias pruebas que indican que ciertas variaciones en la respuesta inmunitaria están bajo control genético, ha sido difícil encontrar métodos sencillos de valoración empleables para efectuar una tipificación genética del ser humano y de los animales y correlacionar los patrones hereditarios de la resistencia a las enfermedades con los rasgos genéticos conocidos. El advenimiento de los anticuerpos monoclonales y la tecnología de recombinación del ADN han

proporcionado los medios de resolver este problema y producido información sobre un sistema genético que desempeña una importante función en la regulación de la respuesta inmunitaria.

Tanto el ser humano como en los animales, el principal complejo de histocompatibilidad (PCH), un grupo de genes que hereda un animal de sus progenitores, está claramente relacionado con la susceptibilidad y la resistencia a la enfermedad.[91, 104] Los genes que regulan la respuesta inmunitaria determinan o limitan la respuesta del huésped a las bacterias, los virus, otros agentes patógenos y los antígenos extraños. Lunney[66, 68] y Davis y colaboradores[26] han examinado el control genético de la resistencia de los huéspedes a varias enfermedades.

Las variaciones en los productos genéticos del PCH están correlacionadas con las variaciones en la capacidad del sistema inmunitario del individuo para generar una respuesta efectiva a los agentes patógenos naturales y a las vacunas. Actualmente se realizan estudios para caracterizar el PCH de los animales domésticos empleando anticuerpos monoclonales.[25] La aplicación de esta tecnología mejorará nuestra capacidad para identificar y producir animales resistentes.

Lunney y Murrell[67], empleando antígenos de linfocitos de cerdo, han estudiado la resistencia genética del cerdo a la infección causada por **Trichinella spiralis.** Sus resultados preliminares revelaron que, después de una confrontación, una línea endógama de cerdos enanos (haplotipo SLA c/c) mostró una menor acumulación de larvas de **T. spiralis** que otros cerdos endógamos. La menor concentración muscular guardó correlación con una rápida respuesta humoral de anticuerpos.

Se ha obtenido importante información en estudios con ganado lechero que indican que el avance de la enfermedad en animales infectados con el virus de la leucemia bovina guarda relación con la variación genética del PCH.[65] Los resultados subrayan las posibilidades que ofrecen los nuevos adelantos en tecnología a la industria de alimentos de origen animal.

**Selección previa del sexo de los espermatozoides y los embriones**

Si se pudiera determinar por anticipado el sexo de los animales domésticos, se podría lograr eficiencia genética con más rapidez, una mayor eficiencia de producción y más flexibilidad administrativa. Junto con las técnicas de inseminación artificial y de transferencia de embriones, la determinación del sexo de los espermatozoides y los embriones sería muy útil en la producción pecuaria.

Johnson y colaboradores[49] han empleado la citometría de corriente para analizar y separar espermatozoides midiendo pequeñas diferencias en el contenido de ADN. El cromosoma femenino X tiene más ADN que el cromosoma masculino Y. En todas las muestras, la relación espermatozoide-sexo fue de 50:50. Puesto que los espermatozoides pierden la cola durante el proceso de selección, el método no puede emplearse en un programa de cría. Sin embargo, la información obtenida por medio de estos experimentos sirve de base para futuros sistemas prácticos.

Johnson[48] ha analizado los procedimientos notificados para determinar el sexo de los embriones, incluso valoración mediante análisis de cromosomas para detectar la enzima ligada a X, métodos inmunológicos para detectar antígenos H-Y en embriones machos y sondas de ADN específicas para detectar cromosomas Y. Sin embargo, Johnson señala que en la actualidad no existe ningún proceso de selección suficientemente preciso, rápido, sencillo y carente de efectos secundarios para el espermatozoide, que se pretende emplear en la práctica.

**Animales transgénicos (adición de información genética a los embriones)**

El hombre ha venido mejorando la calidad genética y la productividad del ganado por miles de años. Los ensayos clásicos de cría, pese a ser penosamente lentos, nos han sido muy útiles. No obstante, el mejoramiento se ha basado, por necesidad, en la selección de genes ya presentes en la población.

En el futuro, los métodos clásicos de cría quizá se dejen de lado por el empleo de prácticas como inyección de genes que codifican características deseables directamente a los pronúcleos de embriones unicelulares, de modo que los genes introducidos se dividan cada vez que lo hacen las células. El animal resultante de esta práctica recibe el nombre de transgénico.

En 1982 se realizaron investigaciones fundamentales que fueron elogiadas por la comunidad científica, asombraron al público en general y causaron ira a los activistas que declararon que la investigación violaba "la integridad de la especie". Brinster y Palmiter[88] introdujeron con microinyección el gene de la hormona del crecimiento de ratas a embriones de ratón, que implantaron en madres adoptivas. Algunos de los ratones portadores del gene introducido crecieron más rápido y pesaron de 70% a 80% más que otros de la misma camada que carecían del gene.

Fue obvio que el éxito de este ensayo marcaría el curso de las futuras actividades de investigación en animales domésticos.[13] Pursel y colaboradores[94] documentaron en fecha reciente sus propias investigaciones sobre transferencia de genes y las de otros científicos. Declararon que los cerdos transgénicos con elevadas concentraciones plasmásticas de hGH o de bGH no crecían más rápido que otros de la misma camada, pero eran mucho más flacos y tenían una mayor eficiencia de utilización del alimento. Los cerdos transgénicos pesaban 20% menos, tenían menos apetito y sufrían diarrea persistente, en algunos casos. La carne, la leche y otros productos de los animales transgénicos tendrían que vigilarse especialmente en el caso de los que reciben genes de la hormona del crecimiento.[50]

Varios investigadores australianos[79] han insertado genes de la hormona del crecimiento humano a ovejas, cerdos, cabras y ganado vacuno, con la esperanza de incrementar la producción de lana y leche. Tienen ahora animales de la primera generación y tratan de caracterizar la herencia y la expresión genéticas (**Genetic Engineering News**, mayo de 1987).

Según la publicación **Genetic Engineering News** (septiembre de 1987), algunos investigadores chinos han introducido con éxito genes de la hormona del crecimiento de ratas en carpas e indican que algunos peces transgénicos crecieron en proporción equivalente al doble de su tamaño normal.

Además de acelerar el crecimiento, la transferencia de genes de la respuesta inmunitaria para conferir resistencia a la enfermedad es una posibilidad intrigante. Aunque son interesantes los diversos usos potenciales de los animales transgénicos, la reglamentación de los genes introducidos exige cuidadoso estudio.

Salter y colaboradores[99] han creado técnicas para inserción de información genética sobre retrovirus aviares a una línea germinal de pollos. Esperan determinar cómo se expresan esos fragmentos de ADN provírico extraño y cómo afectan el funcionamiento del pollo. Quizá podría emplearse un retrovirus como vector para incorporar genes que lleven a lograr las características deseadas en cuanto al crecimiento, la producción de huevos, la resistencia a la enfermedad y la producción de un "superpollo".

Un artículo de gran interés publicado en **Genetic Engineering News** de octubre de 1987 permite pronosticar el curso de las futuras investigaciones sobre las prácticas transgénicas. Los investigadores del Instituto de Fisiología y Genética Animal de Edimburgo mostraron que pueden obtenerse proteínas terapéuticas (factor humano IX, una sustancia antihemofílica) de la leche de ovejas transgénicas.

**Clonación de embriones**

Los embriones se pueden dividir en gemelos idénticos con técnicas microquirúrgicas. En realidad, se han producido miles de terneros de embriones divididos. Si bien en teoría se podrían producir más de cuatro copias idénticas, Seidel ha señalado que los procedimientos de clonación no funcionan en células embrionarias en avanzado estado de desarrollo. En la actualidad, el único método práctico de clonación es la división de embriones.[100]

**Quimeras de ovejas y cabras**

Los investigadores han tratado de cruzar ovejas con cabras por algún tiempo, pero el período de gestación nunca ha pasado de 60 días. En época reciente, algunos científicos de Inglaterra y de Alemania Occidental han podido combinar con éxito células embrionarias de ovejas y cabras y transplantar el embrión resultante a una oveja o una cabra que sirve de madre substitutiva.[31, 78] Parte de la progenie fue aparentemente normal, pero hubo algunos ejemplares "mezclados" que la prensa llamó "Geeps" (nombre que indica mitad cabra, mitad oveja). Seis de los híbridos de oveja y cabra (quimeras) parecían corderos pero tenían mechones de pelo de cabra. Otros híbridos tenían la apariencia de cabritos pero tenían parches de lana de oveja. Un híbrido tenía el comportamiento de un macho cabrío pero era estéril.

Aunque estos experimentos han generado acaloradas sesiones entre activistas y científicos, los procedimientos que llevaron a la producción de quimeras ayudarán a la investigación básica sobre la diferenciación de células y las interacciones celulares en etapas embrionarias. Sin embargo, esta técnica no tiene aplicaciones prácticas inmediatas. Debe facilitar la cría de embriones de especies en peligro de extinción, en el útero de otros animales. En realidad, los veterinarios de un zoológico trasladaron con buenos resultados un embrión de cebra al útero de un caballo americano "cuarto de milla". Quizá se podría producir un híbrido valioso como la mula con los procedimientos empleados en la producción de quimeras.

La Oficina de Patentes de los Estados Unidos decretó recientemente que son patentables los nuevos animales que sufren modificaciones o mutaciones con técnicas de ingeniería genética u otras técnicas científicas. La nueva regla confiere protección a los animales fabricados por el hombre cualquiera que sea el medio empleado para ello. De conformidad con lo indicado en **Internal Medicine World Report** (septiembre de 1987), hay unas 15 solicitudes de patentes pendientes de aprobación en la oficina citada.

**Resumen**

La tecnología de ingeniería genética está avanzando a un ritmo casi inconcebible y aunque son muchas las posibilidades de aplicación es reducido el uso práctico hoy en día.

Aunque me he concentrado en la biotecnología, nuestra capacidad para estudiar y manipular el ADN ha cambiado la forma en que enfocamos las investigaciones sobre las enfermedades. La tecnología de ADN nos permite definir la patogenia a nivel molecular.

Un científico está siempre a merced de sus instrumentos. Con el ADN recombinante, las enzimas de restricción, las sondas de ADN, los anticuerpos monoclonales y la micromanipulación de embriones, estamos entrando a una década de espectaculares investigaciones básicas y aplicadas, que tendrán un profundo efecto en nuestra industria pecuaria.

**Referencias**


1. Adkison MA, Stott JL, Osburn BI. Identification of bluetongue virus protein-specific antibody responses in sheep by immunoblotting. **Am J Vet Res** 1987;48:1194-1198.

2. Bachrach HL. New approaches to vaccines. En: **Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine** 1985;30:1-38.

3. Bachrach HL, Callis JJ, Brown F. Achievements in genetic engineering and their influence on the control and prevention of animal diseases. **Rev sci tech Off Int Epiz** 1983;2:629-653.

4. Ballou WR, Sherwood JA, Neva FA, et al. Safety and efficacy of a recombinant DNA Plasmodium falciparum sporozoite vaccine. **The Lancet,** 1987;II:1277-1281.

5. Bauman DE, Eppard PJ, DeGeeter MJ, et al. Responses of high-producing dairy cows to long-term treatment with pituitary somatotropin and recombinant somatotropin. J **Dairy Sci** 1985; 68:1352-1362.

6. Baxby D, Gaskell CJ, Gaskell RM, et al. Ecology of orthopoxviruses and use of recombinant vaccinia vaccines. **The Lancet** 1986;850-851.

7. Bittle JL. A new generation of vaccines. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice** 1986;16(6):1247-1257.

8. Bittle JL. Genetic engineering can help control disease. En: Crowley, ed. **Research for Tomorrow** Yearbook of Agriculture 1986;98-103.

9. Bittle JL, Houghten RA, Alexander H, et al. Protection against foot-and-mouth disease by immunization with a chemically synthesized peptide predicted from the viral nucleotide sequence. **Nature** 1982;298:30-33.

10. Bowtell DDL, Saint RB, Rickard MD, et al. Expression of Taenia taeniaeformis antigens in **Escherichia coli. Molecular and Biochemical Parasitology** 1984; 13:173-185.

11. Boyle DB, Coupar BEH. Identification and cloning of the fowlpox virus thymidine kinase gene using vaccinia virus. **J gen Virol** 1986;67:1591-1600.

12. Brakel CL, Engelhardt DL. Synthesis and detection of 3'-OH terminal biotin-labeled DNA probes. En: Kingsbury, Falkow, eds. **Rapid Detection and Identification of Infectious Agents** Academic Press, 1985;235-243.

13. Brinster RL, Palmiter RD. Introduction of genes into the germ line of animals. The Harvey Lectures, Series 80, 1986; 1-38.

14. Brown F. Recent progress in antiviral vaccines. **British Medical Bulletin** 1985;41:56-58.

15. Burdette S, Schwartz RS. Current concepts: Immunology idiotypes and idiotypic networks. **Medical Intelligence** 1987;317:4:219-224.

16. Caballero RG, Tabares E. Application of pRPEL2 plasmid to detect African swine fever virus by DNA-DNA hybridization. **Archives of Virology** 1986;87:119-125.

17. Callis JJ. Vectors of animal vaccines. En: Proc **Ninetieth Annual Meeting of the United States Health Association** Carter Printing Company 1986;127-133.

18. Carlson JH. Development and application of genetically engineered viral vaccines of poultry. **Avian Diseases** 1985;30:24-27.

19. Cohen S. Monoclonal antibodies in parasitic infectious diseases. **British Medical Bulletin** 984;40:291-296.

20. Cohen S, Chang A, Boyer H, Helling R. Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. Pro **Nat Acad Sci** 1973;70:3240-3244.

21. Collins DM, Phil D, de Lisle GW. Restriction endonuclease analysis of various strains of mycobacterium paratuberculosis isolated from cattle. **Am J Vet Res** 1986;47:2226-2229.

22. Danforth HD, Augustine PC. Use of hybridoma antibodies and recombinant DNA technology in protozoan vaccine development. **Avian Diseases** 1985;30(1):37-42.

23. Danforth HD, Augustine PC, McCandliss R, et al. Study of a genetically engineered coccidial protein. **Poultry Science** 1985;65:30.

24. Davidson I, Maray T, Malkinson M, et al. Detection of Marek's Disease virus antigens and DNA in feathers from infected chickens. **J of Virological Methods** 1986;13:231-244.

25. Davis WC, Marusic S, Lewin HA, et al. The development and analysis of specific and cross reactive monoclonal

antibodies to leukocyte differentiation antigens and antigens of the major histocompatibility complex for use in the study of the immune system in cattle and other species. **Veterinary Immunology and Immunopathology** 1987;337-376.

26. Davis WC, Yilma T, perryman LE, et al. Perspectives on the application of monoclonal antibody and transfection technology in veterinary microbiology. **Prog Vet Microbiol Immun** 1985;1:1-24.

27. Dorman MA, Blair CD, Collins JK, et al. Detection of bovine herpesvirus 1 DNA immobilized on nitrocellulose by hybridization with biotinylated DNA probes. **J of Clinical Microbiology** 1985;22:990-995.

28. Dunn DC, Blair CD, Ward DC, et al. Detection of bovine herpesvirus-specific nucleic acids by in situ hybridization with biotinylated DNA probes. **Am J Vet Res** 1986;47:740-746.

29. Elleman TC, Hoyne PA, Stewardt DJ, et al. Expression of pili from **Bacteroides nodosus** in **Pseudomonas aeruginosa.** **J of Bacteriol** 1986;168:574-580.

30. Etherton TD, Wiggins JP, Evock CM, et al. Stimulation of pig growth performance by porcine growth hormone: Determination of the dose-response relationship. **J Anim Sci** 1987;64:433-443.

31. Fehilly CB, Willadsen SM, Tucker EM. Interspecific chimaerism between sheep and goat. **Nature** 1984;307:634-636.

32. Fitts R, Diamond M, Hamilton C, et al. DNA-DNA hybridization assay for detection of salmonella spp in foods. **Appl Environ Micro** 1983;46:1146-1149.

33. Flamand A, Wiktor TJ, Koprowski H. Use of hybridoma monoclonal antibodies in the detection of antigenic differences between rabies and rabies-related virus proteins. I. The nucleocapsid protein. **J Gen Virol** 1980;48:97-104.

34. Flamand A, Wiktor TJ, Koprowski H. Use of hybridoma monoclonal antibodies in the detection of antigenic differences between rabies and rabies-related virus proteins. II. The glycoprotein. **J Gen Virol** 1980;48:105-109.

35. Franke CA, Berry ES, Smith AW, et al. Immunization of cattle with a recombinant togavirus-vaccinia virus strain. **Res in Veterinary Science** 1985;39:113-115.

36. Friedman S. Rockefeller U reports progress on a recombinant hookworm vaccine. **Genetic Engineering News** 1985;24-25.

37. Gamble HR. Monoclonal antibody technology in the development of vaccines for livestock parasites. **J Anim Sci** 1987;64:328-336.

38. Gillespie JH, Geissinger C, Scott FW, et al. Response of dairy calves to vaccinia viruses that express foreign genes. **J. of Clin Microbiol** 1986;23:283-288.

39. Glosser JW. The regulation and application of biotechnology products for use in veterinary medicine. Documento presentado en el 23o Congreso Mundial de Medicina Veterinaria, celebrado en Montreal, Canadá, 16-21 de agosto de 1987.

40. Goeddel DV, Heynecker HL, Hozumi T, et al. Direct expression in **Escherichia coli** of a DNA sequence coding for human growth hormone. **Nature** 1979;281:544-548.

41. Goeddel DV, Kleid DG, Bolivar F, et al. Expression in **Escherichia coli** of a chemically synthesized gene for human insulin. **Proc Natl Acad Sci** 1978;76:106-110.

42. Goff W, Barbet A, Stiller D. Detection of **Anaplasma marginale** infected tick vectors using a cloned DNA probe. **Proc Natl Acad Sci** (en prensa).

43. Gutekunst DE. Latent pseudorabies virus infection in swine detected by RNA-DNA hybridization. **Am J Vet Res** 1979;40:1568-1572.

44. Hildebrand D. Magic bullet for baby pigs. **Animal Nutrition and Health** 1983;20-22.

45. Holmberg SD, Osterholm MT, Senger KA, et al. Drug-Resistant salmonella from animals fed antimicrobials. **N Engl J of Med** 1984;311:617-622.

46. Isaacson RE. Development of vaccines for bacterial diseases using recombinant DNA technology. **Avian Diseases** 1985;30(1):28-36.

47. Itakura K, Hirose T, Crea R, et al. Expression in **Escherichia coli** of a chemically synthesized gene for the hormone somatostatin. **Science** 1977;98:056-1063.

48. Johnson LA. Gender preselection in sperm and embryos: recent advances in sorting X and Y chromosome-bearing sperm and methods for sexing embryos. Memoria del Seminario EE.UU.-URSS sobre biotecnología de transferencia de embriones, celebrado en el Centro de Investigaciones sobre Carne y Zootecnia de los EE.UU., Clay Center, NE, diciembre de 1986.

49. Johnson LA, Flook JP, Look MV, et al. Flow sorting of X and Y chromosome-bearing spermatozoa into two populations. **Gamete Research** 1987;16:1-9.

50. Jones DD. Genetic engineering in domestic food animals: Legal and regulatory considerations. **Food Drug Cosmetic Law Journal** 1983;38:273-287.

51. Kalter RJ. The new biotech agriculture: unforeseen economic consequences. **Issues in Science Technology** 1985;125-133.

52. Kennedy TP. Evermann JF, Cheevers WP. Restriction endonuclease patterns of bovine herpesvirus type 1 isolated from bovine mammary glands. **Am J Vet Res** 1986;47:2525-2529.

53. Kingsbury DT. DNA probes in the diagnosis of genetic and infectious diseases. **TIBTECH** 1987;5:107-111.

54. Kingsbury DT. Rapid detection of mycoplasmas with DNA probes. En: Kingsbury, Falkow, eds. **Rapid Detection and Identification of Infectious Agents** Academic Press, 1985;219-233.

55. Kit S. Genetic engineering of novel animal virus vaccines. En: **Proc Ninetieth Annual Meeting of the United States Health Association** Carter Printing Company 1986;105-122.

56. Kit S, Kit M, Lawhorn B, et al. Immunization of pregnant pigs in a quarantined swine herd with a thymidine kinase deletion mutant of pseudorabies virus. En: Dressman, Bronson, Kennedy, eds. **High Technology Route to Virus Vaccines** 1985;82-99.

57. Kit S, Kit M. McConnell S. Intramuscular and intravaginal vaccination of pregnant cows with thymidine kinase-negative, temperature-resistant infectious bovine rhinotracheitis virus (bovine herpes virus 1) **Vaccine** 1986;14:55-61.

58. Kit S, Qavi H, Gaines JD, et al. Thymidine kinase-negative bovine herpesvirus type 1 mutant is stable and highly attenuated in calves. **Archives of Virology** 1985;86:63-83.

59. Kit S, Sheppard M, Ichimura H, et al. Second-generation pseudorabies virus vaccine with deletions in thymidine kinase and glycoprotein genes. **Am J Vet res** 1987;48:780-793.

60. Kohler, G, Milstein C. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. **Nature** 1975;256:495-497.

61. Kleid DG, Yansura D, Small B, et al. Cloned viral protein vaccine for foot-and-mouth disease: responses in cattle and swine. **Science** 1981;214:1125-1129.

62. Langer PR, Waldrop AA, Ward DC. Enzymatic synthesis of biotin-labeled polynucleotides: Novel nucleic acid affinity probes. **Proc Natl Acad Sci** 1981;78:6633-6637.

63. Le Febvre RB, Thiermann AB. DNA homology studies of leptospires of serogroups Sejroe and Pomona from cattle and swine. **Am J Vet Res** 1986;47:959-963.

64. Lehr C, Jayappa HG, Goodnow RA. Serologic and protective characteristics of Moraxella bovis pili. **Cornell Vet** 1985;75:484-492.

65. Lewin H, Bernoco D. Evidence for BoLA-linked resistance and susceptibility to subclinical progression of bovie leukemia virus infection. **Animal Genetics** 1986;17:197-207.

66. Lunney JK. Genetic control of host resistance to diseases. En: Augustine, Danforth, Bakst, eds. **Biotechnology for Solving Agricultural Problems** trabajo presentado por invitación en el simposio celebrado del 5 al 9 de mayo de 1985 en el Centro de Investigaciones Agrícolas de Beltsville, MD, 1985, 285-297.

67. Lunney JK, Murrell KD. Immunogenetic analysis of **Trichinella spiralis** infections in swine. Helminthic Diseases Laboratory, Animal Parasitology Institute, ARS, USDA, Beltsville, MD, 1987.

68. Lunney JK, Pescovitz MD, Sachs DH. The swine major histocompatibility complex: its structure and function. En: Tumbleson, ed. **Swine in Biomedical Research** 1986;3:1821-1833.

69. Mackett M, Yilma T, Rose JK, et al. Vaccinia virus recombinants: expression of VSV genes and protective immunization of mice and cattle. **Science** 1985;227:433-435.

70. Maddox CW, Wilson RA. High technology diagnostics: Detection of enterotoxigenic **Escherichia coli**, using DNA probes. **JAVMA** 1986;188(1):57-59.

71. Mainil JG, Moseley SL, Schneider RA, et al. Hybridization of bovine **Escherichia coli** isolates with gene probes for four enterotoxins (STaP, STaH, STb, LT) and one adhesion factor (K99). **Am J Vet Res** 1986;47:1145-1148.

72. McCullough KC. Monoclonal antibodies: Implications for virology, brief review. **Archives of Virology** 1986;87:1-36.

73. McCullough KC, Langley D. Anti-idiotope vaccines: Can they exist? **Vaccine** 1985;3:59-64.

74. McFarlane RG, Thawley DG, Solorzano RF. Detection of latent pseudorabies virus in porcine tissue using a DNA hybridization dotblot assay. **Am J Vet Res** 1986;47:2329-2336.

75. McIntyre P, Coppel RL, Smith DB, et al. Expression of parasite antigens in **Escherichia coli.** Int J Parasitol 1987;17:59-67.

76. McLaughlin GL, Edlind TD, Ihler GM. Detection of **Babesia bovis** using DNA hybridization. **J Protozool** 1986;33:125-128.

77. McManus DP, Simpson AJG. Identification of the **Echinococcus** (Hydatid disease) organisms using cloned DNA markers. **Molecular and Biochemical Parasitol** 1985;17:171-178.

78. Meinecke-Tillmann S, Meinecke B. Experimental chimaeras-removal of reproductive barrier between sheep and goat. **Nature** 1984;307:637-638.

79. Miller C. Growth hormone genes bring superpigs and supersheep closer to market. **Genetic Engineering News** 1987;7(5):7.

80. Moffat AS. U.K. scientists succeed in transformation of animals into factories for protein production. **Genetic Engineering News** 1987;7(9):1,8.

81. Moore DM. Production of a vaccine for foot-and-mouth disease through gene cloning. En: Owens, ed. **Genetic Engineering Applications to Agriculture** (Beltsville, Simposio 7) 81-106.

82. Morein B, Sundquist B, Hoglund S, et al. Iscom, a novel structure for antigenic presentation of membrane proteins from enveloped viruses. **Nature** 1984;308:457-460.

83. Moses PB. Gene transfer methods applicable to agricultural organisms. En: **Agricultural Biotechnology Strategies for National Competitiveness** National Academy Press 1987;149-192.

84. Murphy FA. Considerations of safety, efficacy, and potential application of vaccinia vectored vaccines for immunoprophylaxis against animal diseases. En: Quinnan, ed. **Vaccinia Viruses as Vectors for Vaccine Antigens** Elsevier Science Publishing Co. 1985;237-240.

85. Murphy FA, Brown F, Obijeski JF. Genetic engineering technology in vaccine production and control of animal virus diseases. **Applied Virology** 1984;17-30.

86. Nagata S, Taira H, Hall, A, et al. Synthesis in E. coli of a polypeptide with human leukocyte interferon activity. **Nature** 1980;284:316-320.

87. Osterhaus A, Weijer K. Utdehaag F, et al. Induction of protective immune response in cats by vaccination with feline leukemia virus iscom. **The J of Immunology** 1985;135:1-6.

88. Palmiter RD, Brinster RL, Hammer RE, et al. Dramatic growth of mice that develop from eggs microinjected with metallothionein-growth hormone fusion genes. **Nature** 1982;300:611-615.

89. Parrish CR, O'Connell PH, Evermann JF, et al. Natural variation of canine parvovirus. **Science** 1985;230:1046-1048.

90. Perkus ME, Piccini A, Lipinskas BR, et al. Recombinant vaccinia virus: Immunization against multiple pathogens. **Science** 1985;229:981-984.

91. Peterson PA, Rask L. Genes and antigens of the HLA-D region. En: Solheim, Moller, Tierrone, eds. **HLA Class II Antigens** 1986;1-13.

92. Poppie MJ, McGuire TC. Combined immunodeficiency in foals of Arabian breeding: Evaluation of mode of inheritance and estimation of prevalence of affected foals and carrier mares and stallions. **J Am Vet Med** 1977;170:31-33.

93. Purchase HG. Future applications of biotechnology in poultry. **Avian Diseases** 1985;30(1):47-59.

94. Pursel VG, Rexroad Jr. CE, Bolt DJ. Gene transfer for enhanced growth of livestock. Presentado a **Current Concepts of Animal Growth Regulation** Campion, Hausman, Martin, eds. Plenum Press 1987.

95. Quinnan, Jr. GV. Special safety concerns. En: Quinnan, ed. **Vaccinia Viruses as Vectors for Vaccine Antigens** Elsevier Science Publishing Co. 1985;246-251.

96. Rosenfield I, Ziff E, Van Loon B. DNA for Beginners, Writers and Readers Publishing Inc. United States, 1983.

97. Roy P, Ritter GD, Akashi H, et al. A genetic probe for identifying bluetongue virus infections in vivo and in vitro. **J. Gen, Virol** 1985;66:1613-1619.

98. Rupprecht CE, Wiktor TJ, Johnston DH, et al. Oral immunization and protection of raccoons (**Procyon lotor**) with a vaccinia-rabies glycoprotein recombinant virus vaccine. **Proc Natl Acad Sci** 1986;83:7947-7950.

99. Salter DW, Smith EJ, Hughes SH, et al. Transgenic chickens: insertion of retroviral genes into the chicken germ line. **Virology** 1987;157:236-240.

100. Seidel Jr. E. Biotechnology in animal reproduction. En: Crowley, ed. **Research for Tomorrow,** Anuario de Agricultura, 68-72.

101. Sherman DM, Acres SD, Sadowski PL, et al. Protection of calves against fatal enteric colibacillosis by orally administered **Escherichia coli** K99-specific monoclonal antibody. **Infection and Immunity** 1983;42:653-658.

102. Sherman DM, Markham RJF. Current and future applications of monoclonal antibodies against bacteria in veterinary medicine. En: **Monoclonal Antibodies Against Bacteria** Academic Press, Inc. 1986;III:295-340.

103. Shinnick TM, Sutcliffe JG, Green N, et al. Synthetic peptide immunogens as vaccines. **Ann Rev Microbiol** 1983;37:425-446.

104. Silver J, Goyert S.M. Epitopes are the functional units of HLA class II molecules and form the molecular basis for disease susceptibility. En: Solheim, Moller, Tierrone, eds. **HLA class II antigens** 1986;32-48.

105. Smith RD, Bauman DE. Bovine somatotropin research to improve milk production efficiency. **Animal Health and Nutrition** 1986;20-25.

106. Spika JS, Waterman SH, Soo Hoo G.W., et al. Chloramphenicol-resistant **Salmonella newport** traced through hamburger to dairy farms. **N Engl J of Med** 1987;316:565-570.

107. Squire KRE, Chuang RY, Dunn SJ, et al. Multiple bluetongue virus-cloned genetic probes: application to diagnostics and bluetongue virus genetic relationships. **Am J Vet Res** 1986;47:1785-1788.

108. Stanley WM. The "Undiscovered" Discovery. **Arch of Environ Health** 1970;21:256-262.

109. Steele NC. Biotechnological tools to influence livestock growth and composition. Trabajo preparado para el Seminario sobre Biotecnología en Agricultura celebrado en Taipei, Taiwán del 6 al 11 de abril de 1987 (en prensa).

110. Steele NC, Campbell RG, Caperna TJ. Update of porcine growth hormone research: practical and biological implications. **Proc of Cornell Mutation Conference,** 27 de octubre de 1987.

111. Stewart DJ, Elleman TC. A **Bacteroides** nodosus pili vaccine produced by recombinant DNA for the prevention and treatment of foot-rot in sheep. **Aust Vet J** 1987;64:79-81.

112. Thiermann AB, Handsaker AL, Foley JW, et al. Reclassification of North American leptospiral isolates belonging to serogroups Mini and Sejroe by restriction endonuclease analysis. **Am J Vet Res** 1986;47:61-66.

113. U.S. Congress, Office of Technology Assessment, Technology, Public Policy, and the changing Structure of American Agriculture, OTA-F-285 (Washington, DC: U.S. Government Printing Office, marzo de 1986).

114. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acid. A structure for deoxyribose nucleic acid. **Nature** 1953;171:737-738.

115. Watson JD, Tooze J. The DNA story, A documentary history of gene cloning. W.H. Freeman Comp. San Francisco, 1981.

116. Wedman EE, Smith AW, Oliver RE. Studies of the immunogenicity, pathogenicity and transmissibility of a recombinant vaccinia virus in calves. Trabajo presentado a **Am J of Vet Med Association** 1-17.

117. Whetstone CA, Wheler JG, Reed DE. Investigation of possible vaccine-induced epizootics of infectious bovine rhinotracheitis, using restriction endonuclease analysis of viral DNA. **Am J Vet Res** 1986;47:1789-1795.

118. Wiktor TJ, Koprowski H. Monoclonal antibodies against rabies virus produced by somatic cell hybridization: Detection of antigenic variants. **Pro Natl Acad Sci** 1978;75:3938-3942.

119. Zarlenga DS, Gamble HR. The cloning and expression of diagnostic antigens from **Trichinella spirals** muscle larvae. World Association for the advancement of Veterinary Parasitology, Montreal, 1987;14.

IICA

IICA/OPS/OEA/OIE
GRUPO DE ESTUDIO INTERAMERICANO DE LA NUEVA BIOTECNOLOGIA
EN AGRICULTURA Y SALUD
El Uso y Seguridad de las Técnicas de Ingeniería Genética

26-29 Enero 1988
IICA, San José, Costa Rica

# TRANSFERENCIA DE GENES EN EL MEJORAMIENTO DE CULTIVOS*

Dr. Robert M. Goodman
Dr. Holly Hauptli
Dr. Anne Crossway
Dr. Vic C. Knauf

*La versión original de este artículo en inglés "Gene Transfer in Crop Improvement" fue publicado en la revista Science, 3 de abril de 1987, vol. 236, págs. 48-54. La traducción y publicación de este artículo ha sido autorizada por los autores y la Asociación Americana para Avance de la Ciencia (AAAS).

La transferencia de genes entre especies vegetales ha desempeñado una importante función en el mejoramiento de cultivos por muchos decenios. Se han transferido características útiles, como resistencia a las enfermedades, a los insectos y al estrés, a variedades de plantas no cultivadas. Los métodos de recombinación del ADN amplían mucho las fuentes (aun fuera del reino animal) de las que se puede obtener información genética para mejoramiento de cultivos. Existen sistemas de transferencia de genes basados en el ADN recombinante empleables en varias especies de cultivos, y en vía de experimentación en otros. El uso conjunto de métodos tradicionales y de otros más recientes de manipulación genética contribuirá al mejoramiento de los cultivos.

R.M. Goodman es vicepresidente ejecutivo encargado de investigación y desarrollo, H. Hauptli es científica principal, A. Crossway es científica administrativa, y V.C. Knauf es científico administrativo de Calgene, Inc., Davis, CA 95616.

Se avanza rápidamente en la creación de instrumentos para manipular la información genética en las plantas con métodos basados en el ADN recombinante. Actualmente se clonan genes de plantas, se descifran señales genéticas reguladoras y se transfieren genes de organismos que no guardan ninguna relación (sobre todo bacterias y virus), para conferir a los cultivos nuevas características útiles en su aspecto agronómico. Los métodos basados en ADN recombinante aumentan substancialmente el conjunto de genes empleable en el mejoramiento de cultivos.

En esta reseña nos proponemos resumir e ilustrar con ejemplos selectos la larga historia de la transferencia de genes por parte de fitomejoradores entre una especie vegetal y otra y aun entre plantas de diferentes géneros. Explicamos el uso de los métodos basados en el ADN recombinante para transferencia de genes a las plantas e indicamos con ejemplos cómo pueden contribuir al futuro del mejoramiento de cultivos. En nuestro análisis se destaca la importante función que ha cumplido el continuo desarrollo de tecnología (gráfico 1) para ampliar la gama de organismos de los cuales se puede transferir información genética a las plantas. Concluimos con algunas opiniones sobre asuntos relativos al uso de tecnología en el mejoramiento de cultivos y a la fuerza que tendrá la agricultura en el futuro.

## Transferencia de genes por medio de hibridación

**Fitomejoramientro y transferencia intraespecífica de genes.** El fitomejoramiento, como ciencia, comenzó en el siglo XIX con descubrimientos de la forma en que se heredan las características de las plantas.[1] En los primeros años se observaron transferencias y reordenación de grandes números de genes en poblaciones heterogéneas cultivadas (razas locales*). Los fitomejoradores ampliaron constantemente su búsqueda de nueva variación genética a todas las especies de un cultivo determinado, incluidas las poblaciones no cultivadas. Estas fueron transferencias de genes dentro de una misma especie. De esos intercambios se originaron nuestras modernas variedades cultivadas.[2] Sin embargo, a menudo la especie cultivada no contiene suficiente diversidad genética para permitir las mejoras deseadas. La búsqueda de mayor diversidad ha sido un estímulo para que los fitomejoradores adopten nueva tecnología.

En términos sencillos, el fitomejoramiento es la selección de plantas con las características deseadas después del intercambio sexual de genes mediante fertilización cruzada de dos progenitores. Cuando un progenitor es una variedad cultivada y el otro una silvestre, se forma una variedad mejorada mediante cruzamiento retrógado con el progenitor cultivado y selección de los conjuntos de características deseables. El fitomejoramiento se ha convertido en una ciencia

compleja, situación a la que ha contribuido, en parte, el empleo de instrumentos estadísticos. La alianza de la genética con la teoría de la probabilidad ha permitido que los genetistas especializados en plantas obtengan modelos más eficientes para combinación y selección de genes en poblaciones y líneas de reproducción. Hoy en día son indispensables los métodos estadísticos para formular experimentos prácticos y efectuar pronósticos y análisis de resultados.[1].

La definición de una especie vegetal se funda en el concepto de aislamiento genético. Sin embargo, el intercambio sexual de genes entre especies puede ocurrir y, de hecho, ocurre en la naturaleza sin intervención humana. Uno de los casos mejor documentados de esa transferencia es el que ocurre entre el maíz (Zea mays) y el teocinte (Z. mexicana).[3] Los fitomejoradores han podido emplear los cambios sexuales entre las especies como fuente de variabilidad genética para mejorar cultivos en los últimos 80 años, mediante el descubrimiento de formas eficientes de vencer las barreras naturales del intercambio genético con mecanismos sexuales.

**Transferencia interespecífica de genes.** Los fitomejoradores del siglo XX han empleado son frecuencia cada vez mayor la hibridación interespecífica para la transferencia de genes de una especie vegetal no cultivada a una variedad cultivada en una especie relacionada (cuadro 1). La explotación de la hibridación interespecífica para mejoramiento de cultivos puede apreciarse en los adelantos logrados en fitomejoramiento de trigo en el transcurso del presente siglo. La transferencia de genes de especies afines al trigo cultivado comenzó en 1930. McFadden[4] transfirió características de resistencia a la roya del tallo y al carbón volador de la escandia tetraploide (Triticum tauschii) al trigo hexaploide de panificación (T. aestivum). La variedad resultante de trigo de panificación, conocida como "Hope", se cultivó extensamente en los Estados Unidos y a ella se atribuye uno de los períodos más largos de ausencia de roya en la historia del cultivo de trigo en los Estados Unidos. Desde entonces se han incorporado genes de T. timopheevi, T. monococcum y T. turgidum en numerosas variedades de trigo de planificación[4], que confieren resistencia a ciertas razas de roya del tallo y de tizón polvoriento y a la mosca de Hesse.

El tomate ofrece otro ejemplo de transferencia pionera de genes a especies cultivadas por medio de hibridación interespecífica. En 1936, Tucker y Bohn transfirieron de la maleza Lycopersicon pimpinellifolium al tomate cultivado L. esculentum)[5] un gene que confería resistencia a la raza 1 del hongo Fusarium causante de marchitez. Puesto que este agente patógeno es omnipresente, la resistencia a la raza 1 conferida

por el gene de L. pimpinellifolium se considera esencial en la producción comercial de tomate en todo el mundo.5 Las aplicaciones más recientes de la transferencia interespecífica de genes incluyen amplia hibridación realizada con éxito entre la soya cultivada (Glycine max) y los cultivos silvestres perennes relacionados con la misma.6

Transferencia intergenérica de genes. La transferencia interespecífica de características de las especies silvestres a las domesticadas en el mismo género, con buenos resultados, fue precursora del intento de hacer cruces aún más amplios, incluso entre miembros de diferentes géneros. Otro factor fue la comprensión cada vez mejor que existe de los orígenes de nuestras especies de cultivos. Se ha comprobado que algunas de nuestras especies cultivadas modernas, como la colza (Brassica napus), el tabaco (Nicotiana tabacum) y el trigo, se originaron en la naturaleza por hibridación de diferentes especies o géneros. Las pruebas obtenidas indican, por ejemplo, que el antepasado de B. napus era un híbrido de B. oleracea y B. campestris. En la era moderna se ha imitado la creación de nuevas especies de plantas con la hibridación intencional de especies de los géneros Secale (centeno) y Triticum (trigo) para crear Triticosecale, un nuevo cultivo de un cereal conocido con el nombre de triticale.

Los cruces intencionales entre especies de diferentes géneros también han permitido transferir con éxito características específicas a especies cultivadas (cuadro 1). En este caso también, algunos de los mejores ejemplos documentados provienen de los anales del fitomejoramiento de trigo. Se ha empleado la hibridación entre el trigo cultivado y ciertas especies de pastos silvestres del género Aegilops, Agropyron y Secale para transferir al cultivo varias características, incluso tolerancia a la sal y resistencia a las enfermedades.8 Hoy en día se siguen logrando adelantos en la transferencia intergenérica de genes. Por ejemplo, la transferencia de características de tolerancia al frío y a los insectos y de resistencia a las enfermedades de Solanum lycopersicoides al tomate cultivado mediante hibridación intergenérica puede realizarse ahora porque Rick y colaboradores han logrado obtener híbridos sesquidiploides entre S. lycopersicoides y el tomate cultivado.9

Métodos de producción de híbridos. Las barreras naturales de la hibridación interespecífica e intergenérica dificultan la creación de esos híbridos. La transferencia de genes efectuada con buenos resultados por estos métodos comienza con la fertilización de las flores de una de las dos especies con el polen de la otra. Los gametos de las dos especies se unen y las divisiones celulares sucesivas producen un embrión. El desarrollo del embrión y del endosperma relacionado con éste da origen a una semilla madura, que al germinar produce una planta

híbrida. El complemento resultante de cromosomas debe ser estable para que el híbrido sea fértil. Puede ocurrir muerte o esterilidad cuando falla alguno de los muchos puntos del proceso conducente a la producción de una planta híbrida.

Aun si un cruce interespecífico produce un cigoto viable, ciertas interacciones génicas incompatibles pueden prevenir el desarrollo normal del embrión o del endosperma. En esos casos, tal vez no sobreviva el embrión. Se han empleado técnicas de cultivo de órganos, introducidas con carácter pionero en los años 30, para producir embriones aislados. Las condiciones empleadas deben proporcionar el medio de vida que necesita el embrión híbrido, que normalmente es suministrado por el tejido de la planta progenitora femenina y el endosperma en las primeras etapas de desarrollo del embrión y por los cotiledones (o en los cereales, por el endosperma) durante la germinación.[10] El rescate de embriones en cultivo fue un instrumento clave empleado para obtener el sesquidiploide del tomate y de S. lycopersicoides.[9]

Los embriones inmaduros de formación más reciente que se pueden cultivar **in vitro** generalmente son los que presentan señales de diferenciación. El tratamiento del óvulo o la semilla con hormonas vegetales puede permitir el desarrollo del embrión dentrol del óvulo incompatible hasta que se llegue a una etapa en que el embrión se puede cultivar **in vitro.** Por ejemplo, el tratamiento con ácido giberélico de un grano de trigo inmaduro que contiene un embrión híbrido de trigo-cebada mantendrá vivo al embrión hasta que tenga unos 10 días, cuando se podrá retirar para cultivo.[11] Cuando el embrión cultivado se ha diferenciado por completo, se puede transferir a un medio apropiado de crecimiento y desarrollo.

Después de haber recuperado con éxito una planta híbrida, las diferencias en el número o en la compatibilidad de los cromosomas de los progenitores puede causar esterilidad. Las manipulaciones citogenéticas han sido fundamentales para lograr transferencias estables de genes. La esterilidad puede ser el resultado de la unión incompleta o inestable de pares de cromosomas durante la división celular. Algunas veces es posible facilitar el cruzamiento al doblar el número de cromosomas de uno o de ambos progenitores, empleando generalmente colchicina, un inhibidor mitótico. Las generaciones avanzadas se someten luego a cruzamiento retrógado con el progenitor cultivado y a la vigilancia citogenética para seleccionar la progenie con cromosomas de la especie donante. La manipulación suplementaria puede resultar en líneas estables con un par de cromosomas del progenitor no cultivado, agregado a un par de cromosomas del cultivo o empleado en substitución del mismo[12] (gráfico 2).

**Cuadro 1**

Ejemplos de genes de importancia agronómica, cuyas características se transfieren a las plantas cultivadas mediante hibridación interespecífica o intergénica. Pese a ser selectivos, los ejemplos dados son representativos de las familias de plantas en las que se han podido hacer esas transferencias con mayor éxito. Las dos familias que dominan la lista son las Gramíneas (trigo, cebada, arroz y maíz) y las Solanáceas (tomate, papa y tabaco). VMT: virus del mosaico del tabaco.

| Especie cultivada | Especie donante | Característica |
|---|---|---|
| Avena sativa (avena) | A. sterilis | Incrementa el rendimiento de 25 a 30% |
| Beta vulgaris (remolacha azucarera) | B. procumbens | Resistencia al nemátodo de la remolacha azucarera |
| Brassica napus (nabo sueco) | B. campestris | Resistencia al "pie gordo" |
| Cucurbita pepo (calabaza) | C. lundelliana | Resistencia al moho |
| Gossypium hirsutum (algodón) | G. tomentosum | Ausencia de nectarios (menor incidencia de pudrición de las cápsulas) |
| Gossypium hirsutum | G. raimondii | Resistencia a la roya |
| Lycopersicon esculentum (tomate) | L. hirsutum | Resistencia al chancro bacteriano |
| Lycopersicon esculentum | L. peruviannum | Resistencia a los nemátodos |
| Lycopersicon esculentum | L. peruviannum | Carencia de nudos (facilita la cosecha de fruta limpia sin tallos) |
| Lycopersicon esculentum | L. peruviannum | Resistencia al VMT |
| Lycopersicon esculentum | L. pimpinellifolium | Resistencia a la raza 1 de Fusarium causante de marchitez |
| Nicotiana tabacum (tabaco) | N. glutinosa | Resistencia al VMT |
| Nicotiana tabacum | N. longiflora | Resistencia a la mancha foliar causada por Pseudomonas angulata |
| Oryza sativa (arroz) | O. nivora | Resistencia al virus del achaparramiento |
| Ribes nigrum (grosella negra) | R. sanguineum | Resistencia al moho |
| Ribes nigrum | R. grossularium | Resistencia al ácaro de la agalla |
| Solanum tuberosum (papa) | S. acaule | Resistencia al virus X de la papa |
| Solanum tuberosum | S. demissum | Resistencia al añublo tardío, al enrollamiento foliar y al virus Y de la papa |

| Especie cultivada | Especie donante | Característica |
|---|---|---|
| Solanum tuberosum | S. stoloniferum | Resistencia sobre el terreno al añublo tardío, y a los virus A y Y de la papa |
| Triticum aestivum (trigo de panificación) | Aegilops comosa | Resistencia a la roya lineal |
| Triticum aestivum | Aegilops ovata | Elevado contenido de proteína en el grano |
| Triticum aestivum | Aegilops speltoides | Resistencia al añublo del tallo |
| Triticum aestivum | Aegilops squarrosa | Resistencia al añublo foliar |
| Triticum aestivum | Aegilops umbellulata | Resistencia al añublo foliar |
| Triticum aestivum | Agropyron elongatum | Resistencia al añublo foliar y tolerancia a la sequía |
| Triticum aestivum | Secale cereale | Resistencia a la roya amarilla y al tizón polvoriento, capacidad de sobrevivir en el invierno, resistencia a la roya foliar y del tallo |
| Triticum aestivum | T. monococcum | Resistencia a la roya del tallo |
| Triticum aestivum | T. timopheevi | Resistencia a la roya del tallo |
| Triticum durum (trigo duro) | T. monococcum | Resistencia a la roya del tallo |
| Zea mays (maíz) | Tripsacum dactyloides | Resistencia del añublo foliar del maíz del norte |

**Gráfico 1. Los acontecimientos científicos y tecnológicos en varios campos han mejorado continuamente nuestra capacidad para manipular las características de las plantas cultivadas. En esta relación cronológica se indican algunos de los principales adelantos que ofrecen la base científica fundamental para la ciencia de los cultivos en la actualidad y en el futuro.**

**1840**

Von Leibig estudia los requisitos nutricionales para el crecimiento de las plantas.

**1860**

Darwin publica la teoría de la evolución.
Sach define la solución de nutrientes.
Gregor Mendel trabaja activamente.

**1880**

Se entiende la función de los cromosomas en la división celular.
Se cultiva la papa producida por Burbank.

Burbank establece huertas experimentales en California.

**1960**

DeVries estudia la mutación en las plantas.
Se inician las colecciones de germoplasma vegetal del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos.
Se redescubren las leyes de la herencia de Mendel.
Cultivo de embriones.

**1920**

Trabajo preliminar sobre heterosis en maíz.

**1940**

Muller y Stadler demuestran las mutaciones provocadas por rayos X.
Primera transferencia interespecífica de genes en trigo.
Manipulación de los niveles de ploidía con colchicina.
Descubrimiento de las sustancias que producen el crecimiento de las plantas (auxinas).

**1960**

Amplio cultivo comercial de híbridos de maíz.
Se demuestra que la transformación genética puede causar la enfermedad de las agallas de la corona.

**1980**

**1986**

**1950**

Se define la solución de Hoagland.

Watson y Crick explican la estructura primaria del ADN

Se descubre la citocinina.

**1960**

Se define el medio de Murashige y Skoog.

Orígenes de la tecnología de protoplastos.

Se demuestra la organogénesis proliferativa.

**1970**

Se demuestra la totipotencia de células particulares de las plantas.

El cultivo de anteras lleva a la producción de plantas haploides.

Embriogénesis somática a partir de protoplastos.
Se descubren las endonucleasas de restricción.
Se realizan los primeros experimentos con ADN recombinante.
Se notifican las primeras fusiones de protoplastos.
Se descubre el cultivo de los meristemas de las plantas.
Se explica la transferencia de ADN en plásmidos como causa de la enfermedad de las agallas de la corona.

**1980**

Se demuestran las leyes mendelianas de la herencia en los genes de las plantas transferidos asexualmente.

Para incorporar el gene deseado del donante a un cromosoma de la variedad cultivada, debe haber recombinación. Si las dos especies están íntimamente relacionadas, puede ocurrir formación natural de pares y recombinación. Se pueden emplear tratamientos como la irradiación para inducir translocación de un fragmento del cromosoma del donante a un cromosoma del cultivo, con lo que se estabiliza el gene deseado que se transporta en el fragmento del donante.[13]

**Desarrollo de variedades de cultivos útiles.** Aun cuando se logran buenos resultados, las transferencias sexuales interespecíficas e intergenéricas de genes son laboriosas y llevan mucho tiempo; además, hay que resolver otros problemas antes de obtener un genotipo útil para producción de cultivos. Aun después de seis generaciones sometidas a cruzamiento retrógrado en una transferencia intraespecífica de genes, el proceso natural de recombinación a menudo no separa los genes estrechamente vinculados.[14] Eso significa que las caracteristicas indeseables que afectan la calidad, el rendimiento o la adaptación del cultivo pueden transportarse junto con el gene deseado. La dificultad de separar genes deletéreos vinculados ha sido un factor que limita comúnmente las posibilidades de uso comercial de las variedades obtenidas mediante hibridación.[15] Aun si un gene deseado se puede separar con éxito de genes deletéreos vinculados, su herencia y expresión se pueden alterar en forma imprevisible en el nuevo marco genético.

**Transferencia asexual de genes**

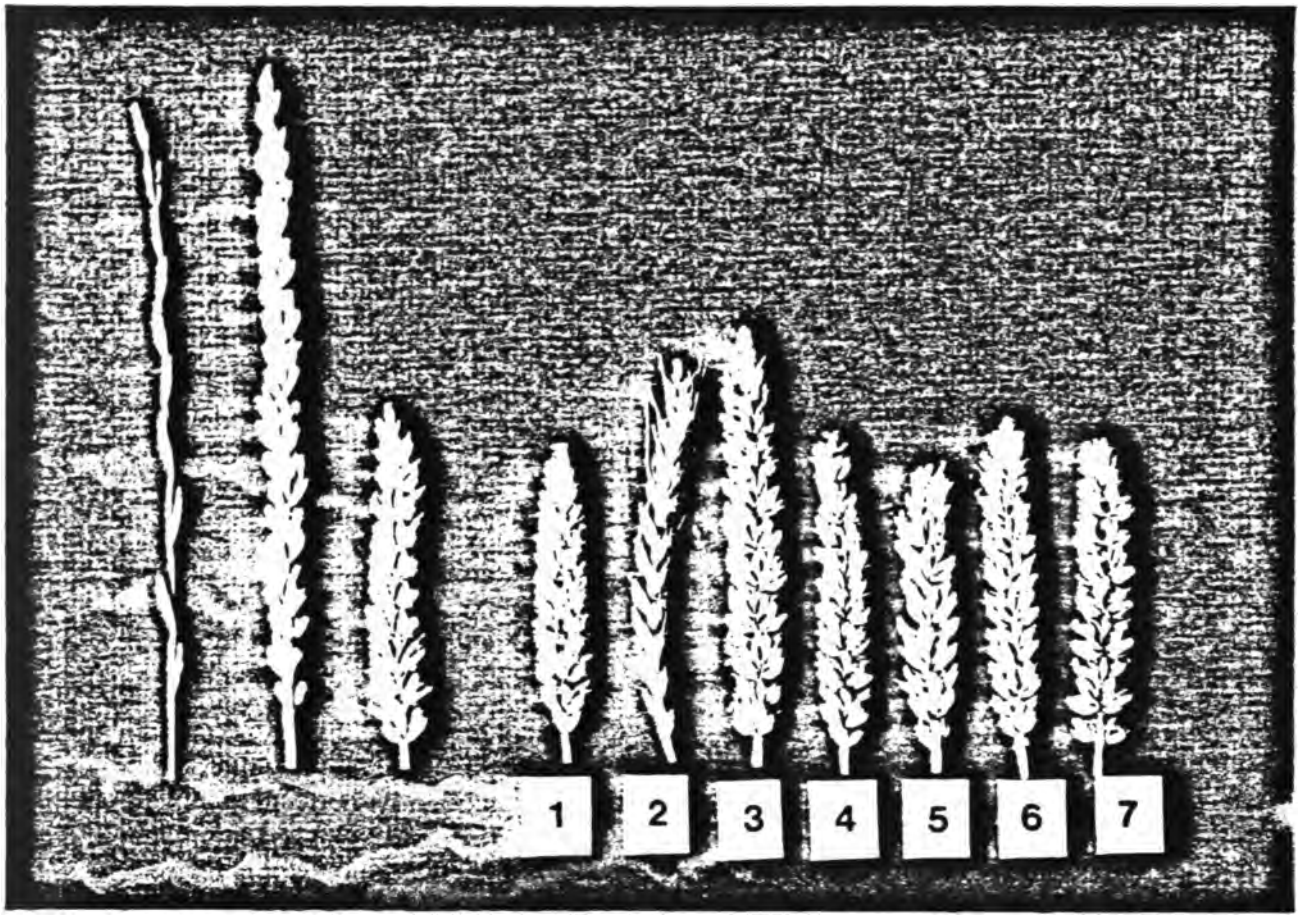
La creación de métodos para la transferencia asexual de genes en las plantas ha sido posible porque las células, los órganos y los tejidos vegetales se pueden cultivar **in vitro**. El rescate de embriones, que ha sido fundamental para el éxito de extensos cruces hechos con métodos de transferencia sexual, es uno de los múltiples ejemplos de esas manipulaciones. Muchos de los métodos para la transferencia asexual dependen de nuestra capacidad para producir en ciertas especies (por medio de un proceso llamado regeneración) plantas plenamente diferenciadas de tejidos y órganos no sexuales. El material básico para iniciar la regeneración pueden ser pedazos de hojas o de tallos o aun varios grupos de células indiferenciadas en cultivo. La regeneración de algunas especies es posible aun comenzando con una sola célula somática.

El trabajo en conjunto para crear y explotar métodos de transferencia asexual de genes a los cultivos es un acontecimiento relativamente reciente. Los métodos basados en fusión celular han sido objeto de estudio por unos 20 años. En 1983 fue posible emplear sistemas que permiten usar ADN recombinante, del que pronto se podrán obtener variedades de cultivos de utilidad agrónomica. Hay algunos ejemplos en que

las características que puedan tener cualquier uso imaginable en agricultura se han trasladado asexualmente con buenos resultados a ciertos cultivos. No sabemos que haya ejemplos de casos en que las variedades cultivadas así obtenidas se empleen en la agricultura comercial. Los primeros ensayos prácticos de modificación de plantas cultivadas mediante transferencia de genes con ADN recombinante se realizaron en 1986. Por tanto, la introducción de estos métodos de mejoramiento de cultivos está en su infancia. Sin embargo, algunos de estos métodos pueden tener una profunda influencia en el futuro del mejoramiento de cultivos.

**Fusión celular.** En los años 60 se crearon métodos que permitieron producir grandes números de células particulares de plantas, desprovistas de su membrana celular (protoplastos). Se puede hacer que los protoplastos de diferentes especies se fusionen por exposición a ciertas sustancias químicas o a una corriente eléctrica. El híbrido somático resultante de este proceso es cultivable **in vitro** para producir tejido calloso del que se puede regenerar toda una planta, en ciertas especies. El objetivo puede ser combinar los cromosomas de las especies que son sexualmente incompatibles o, como proceso abreviado, juntar el genoma nuclear de una especie con el citoplasma (es decir, los genomas de los organelos) de otra. En los dos últimos decenios se ha dedicado una gran cantidad de trabajo a explotar la fusión celular como método de efectuar transferencias de genes entre diferentes especies, pero han surgido muchos problemas y, por tanto, es poco su uso comercial en la agricultura.[16]

La mayor posibilidad de empleo de los métodos de fusión celular puede estar en crear nuevas variedades de cultivos que contienen el genoma nuclear de una especie en la base citoplásmica de otra (transferencia nuclear) o en un citoplasma mezclado con organelos de ambas (cíbridos). Tanto el mitocondrio como el cloroplasto de la planta poseen ADN, que codifica algunas de las proteínas constituyentes de la estructura y del mecanismo metabólico del organelo. (Sin embargo, la mayoría de las proteínas encontradas en los organelos se importan y son codificadas por los genes del núcleo.) Aunque el asunto es complejo y no se entiende a cabalidad, ciertas características de importancia agronómica son el resultado de la interacción de los genomas nucleares con los citoplásmicos. Por ejemplo, las interacciones del núcleo con los mitocondrios producen una forma de esterilidad masculina útil en la producción comercial de semillas híbridas. En especies en que no existe naturalmente esterilidad masculina citoplásmica, las combinaciones artificiales entre los genomas nucleares y citoplásmicos pueden ocasionarla. Los casos bien estudiados incluyen varias especies de tabaco (**Nicotiana** spp.) y mezclas de genomas nucleares de colza (B. napus) con citoplasmas de rábano (**Raphanus sativus**).[17]


1
2
3
4
5
6
7

Se ha escrito mucho sobre las posibilidades de recombinar características genéticas por métodos de fusión celular y se ha trabajado asiduamente por crear sistemas que permitan explotación de estos métodos. Sin embargo, como resultado de esta actividad es obvio que muchas preguntas difíciles siguen sin contestar. Como ocurre con la hibridación sexual, por ejemplo, la incompatibilidad entre especies progenitoras puede causar inestabilidad del híbrido.[18] Como se explicó antes, la incompatibilidad puede presentarse en diversos niveles; con la fusión de células somáticas se pueden obviar algunos de los posibles problemas, pero no todos. La fusión también puede comprometer gravemente la capacidad de regeneración de la célula resultante. Pese a las dificultades que presentan, los métodos de fusión celular comparten con el fitomejoramiento genético los inconvenientes de la imprecisión. Será posible transferir genes deletéreos a otros que codifican características deseables, y que aquéllos se vinculen a éstos. En casos en que la meta es una característica específica codificada por el genoma nuclear, la selección de dicha característica se dificulta más porque un híbrido obtenido por fusión puede tener una mezcla de genes citoplásmicos, además de los genes nucleares. Los métodos de transferencia de genes basados en fusión celular, al igual que la hibridación sexual, resultan en transferencia de muchos genes. Se necesitan sistemas de cruzamiento retrógrado o de otra índole en los que se empleen métodos de transferencia sexual para obtener plantas de los híbridos resultantes, que tengan el conjunto de características deseables de los progenitores.

**Transferencia de genes con manipulación directa del ADN.** Los métodos de transferencia directa de ADN de un organismo a otro se originaron en experimentos de los años 40, en los que se estableció el ADN como la base química de la herencia genética. La transferencia de genes o de segmentos de cromosomas en bacterias mediante factores relativos al sexo (plásmidos), virus (fago de transducción) o absorción de ADN purificado (transformación) era un proceso bien entendido antes de que se demostrara en 1973 el empalme de genes **in vitro** con ADN recombinante. La transferencia de genes por mediación vírica, la absorción directa de ADN y la microinyección son métodos aplicados con éxito a las células de origen animal. Todos ellos se aplican también a las plantas, pero el más avanzado es un sistema de transferencia de ADN por mediación bacteriana, singular de las plantas superiores.

Las técnicas de transferencia asexual de ADN han permitido hacer manipulaciones que están fuera del repertorio de las técnicas de fitomejoramiento o de fusión celular. Se pueden conseguir genes de fuentes exóticas, como plantas, animales, bacterias y aun virus, e introducirse a un cultivo. Puesto que los elementos de ADN que controlan la expresión de genes pueden

y, a menudo, deben modificarse para que tengan una función apropiada en el nuevo huésped, es posible controlar el momento de incorporación, la especificidad del tejido y el grado de expresión de los genes transferidos. Los genes endógenos de las plantas pueden hasta reprogramarse mediante reintroducción de un gene elaborado con técnicas de ingeniería genética (llamado de aquí en adelante gene elaborado). Por tanto, los métodos de transferencia asexual de ADN amplían las fuentes de variabilidad existentes para el mejoramiento de cultivos hasta abarcar a todos los organismos vivos y permiten manipulación para lograr control cuantitativo de la expresión genética. Con los métodos existentes para sintetizar químicamente el ADN o causar mutaciones específicas en genes naturales, se pueden emplear genes totalmente nuevos. Todos estos efectos pueden lograrse, en principio, con gran precisión.

**Transferencia de genes con mediación de Agrobacterium.** En la transferencia de genes con mediación de **Agrobacterium** se explota la capacidad natural de **Agrobacterium tumefaciens** para transferir ADN a los cromosomas de las plantas.[19] **A. tumefaciens** es un agente patógeno de las plantas que transfiere un conjunto de genes codificados en una región llamada ADN-T del plásmido Ti a las células vegetales en los sitios cortados. Dicho agente tiene una amplia gama de huéspedes entre las plantas superiores, incluso muchos cultivos dicotiledóneos (de hoja ancha). El resultado de la transferencia de genes es generalmente una formación tumorosa llamada agalla de la corona en la que el ADN-T se integra en forma estable a un cromosoma del huésped. El sitio de integración parece elegirse al azar. El fenotipo del tumor, que se puede mantener indefinidamente en cultivo tisular, resulta de la expresión de genes en el ADN-T que altera el equilibrio normal de las sustancias del crecimiento (fitohormonas) en las células transformadas. La capacidad de causar enfermedad de las agallas de la corona puede eliminarse al suprimir los genes del ADN-T sin que se pierdan las funciones de transferencia e integración del ADN; se dice que una cepa de **Agrobacterium** que no causa enfermedad está desarmada. En una cepa desarmada, el ADN pendiente de transferencia se adhiere a las secuencias del borde que definen los puntos finales del ADN-T integrado. Para que sea activa en la transferencia de ADN-T, la cepa de **Agrobacterium** debe expresar además un conjunto completo de genes de virulencia también codificados en el plásmido Ti.

En el laboratorio se pueden emplear cepas desarmadas de **Agrobacterium** para transferir genes a protoplastos con membranas celulares parcialmente regeneradas, cultivos celulares en suspensión, fragmentos de hojas y segmentos de tallos. El paso crítico consiste en recuperar toda una planta de células que han adquirido ADN-T integrado. Se emplean marcadores seleccionables para determinar y favorecer el crecimiento de las células

transformadas. Por ejemplo, el gene que se va a transferir se vincula dentro del ADN-T con un gene que confiera resistencia a un antibiótico, como la kanamicina, que previene el crecimiento de las plantas. Las células de éstas que sobreviven y se pueden dividir y desarrollar en presencia de Kanamicina son, por lo general, las que contienen ADN-T elaborado con técnicas de ingeniería genética. Puesto que todos los genes que se encuentran entre los bordes de ADN-T se trasladan, se espera que las células que expresan el gene de resistencia a la kanamicina contengan otros genes elaborados en la región de ADN-T.[19]

La transferencia de genes por medio de cepas de Agrobacterium elaboradas con técnicas de ingeniería genética se ha convertido en asunto ordinario en muchos laboratorios en el caso de las plantas de la familia de las Solanáceas, como el tabaco, el tomate y la petunia.[19] La extensión a otros cultivos más importantes ha sido difícil, pero se ha avanzado en ese sentido, particularmente con especies de otras familias dicotiledóneas. En algunos casos (por ejemplo, en el de la soya), se ha demostrado la transferencia de genes en células cultivadas,[20] pero todavía no se ha recibido ningún informe de la capacidad de regenerar una planta completa a partir de células cultivadas que contengan ADN-T. Aunque se han citado datos a efectos de que Agrobacterium puede transferir ADN-T a huéspedes monocotiledóneos,[21] existen pruebas claras de integración de ADN-T solo en el caso del espárrago y, aun así, no se ha hablado de plantas transformadas. Puesto que A. tumefaciens no provoca formación de agallas de la corona en plantas monocotiledóneas, como el arroz, el maíz y el trigo, se trata de crear otros métodos de transferencia de genes para estos importantes cultivos.

**Aplicaciones de la transferencia de genes por mediación de Agrobacterium en la agricultura.** En los cuatro años transcurridos desde que se estableció este método, se han logrado interesantes adelantos en su aplicación para efectos de la transferencia de genes de utilidad agronómica. Estos incluyen genes de resistencia a los insectos y a las enfermedades y de tolerancia a herbicidas más inocuos. Este es el único método de transferencia asexual de genes del que ahora hay ejemplos prácticos y útiles en vía de ensayo, que representan buenas posibilidades para empleo en agricultura.

Una meta preliminar en el uso de ADN recombinante para mejoramiento de cultivos ha consistido en elaborar genes bacterianos o vegetales que codifican enzimas que confieren a las plantas cultivadas tolerancia a un amplio espectro de herbicidas inocuos para el medio ambiente. Una estrategia de esa índole que ha tenido éxito ha sido la transferencia de un gene que codifica una enzima complementaria de la enzima vegetal cuya acción impide el herbicida. Esto se ha hecho produciendo

un gene bacteriano, de modo que su producto enzimático sea insensible al herbicida y luego transfiriéndolo a la planta.[22] De otro modo, se puede obtener un gene de la planta, de tal manera que ésta produzca una mayor cantidad de su propia enzima, para producir plantas que puedan sobrevivir con la acción del herbicida.[23] Otra estrategia consiste en producir plantas para expresar genes de enzimas que llevan a destoxificación química del herbicida.

También se han incorporado en plantas, con resultados interesantes, varios genes bacterianos que codifican proteínas de acción insecticida obtenidos de **Bacillus thuringiensis.** Cuando ciertos insectos se alimentan de esas plantas, la toxina bacteriana que contienen los tejidos de la planta los extermina.[24] La proteína de acción insecticida se considera muy inocua; se ha ensayado ampliamente y ha estado en uso por varios años en forma de polvo en bruto preparado de cultivos de **B. thuringiensis.** La toxicidad de la proteína es muy específica. No es tóxica para los mamíferos, las plantas y muchas clases de insectos.

Quizá el resultado más intrigante e imprevisto de interés para la agricultura está en la producción de plantas que contienen genes que codifican la proteína de revestimiento a partir del virus del mosaico del tabaco. La expresión de este gene en plantas de tabaco y tomate produjo resistencia a la infección por el virus.[25] El mecanismo de resistencia no se entiende, pero, si es un resultado general, tendremos a la mano un nuevo método genético para el control de las virosis en las plantas. El uso de insecticidas para control de insectos que propagan ciertos virus de las plantas también puede evitarse. Hasta la fecha, la búsqueda de tratamientos químicos para prevenir o curar infecciones ocasionadas por virus de las plantas no ha tenido éxito.

Una observación clave en estas primeras pruebas de transferencia asexual de genes con mediación de **Agrobacterium** es que los genes transferidos pueden heredarse en una forma previsible. Además, las variedades de plantas receptoras se mantienen, al parecer, invariables, excepto en lo que se refiere a la adquisición de nuevas características codificadas por los genes elaborados. Por tanto, parece que la elaboración con técnicas de ingeniería genética en sí no compromete el rendimiento de la planta. Eso no significa que no puedan obtenerse resultados indeseables. La inserción ocasional de ADN elaborado a genes necesarios para el funcionamiento apropiado de la planta debe ocurrir con alguna frecuencia. En realidad, esas inserciones, si no tienen efectos destructores, podrían ser un importante instrumento científico. Sin embargo, la intensa presión de selección aplicada en los procesos de transferencia y regeneración de genes favorece indudablemente la recuperación de

las plantas normales. En resumen, la experiencia sugiere que, cuando se ha introducido una característica por medio de vectores de **Agrobacterium**, las plantas elaboradas que resultan de ello tienen un rendimiento previsible, son genéticamente estables y son útiles.

**Transferencia directa de ADN.** Se puede usar ADN purificado directamente para transformación de las plantas, ya sea por absorción directa de ADN o por microinyección. La absorción directa de ADN implica reacciones físico-químicas que resultan en la transferencia de ADN a los protoplastos. La microinyección es la introducción mecánica de ADN en los compartimientos celulares con pipetas microscópicas. A diferencia de los métodos basados en el empleo de **Agrobacterium**, los métodos de transferencia directa de genes no están sujetos a restricciones relativas a la gama de huéspedes, sino que están prácticamente limitados por la necesidad de recuperar toda una planta de las células o el tejido establecidos como objetivo.

Los protoplastos de las plantas pueden absorber ácidos nucleicos directamente del medio de cultivo, fenómeno demostrado primero con ARN vírico. La integración en los cromosomas de las plantas de ADN extraño introducido por absorción directa es un hecho relativamente raro. Los tratamientos, tales como el efectuado con glicol de polietileno (PEG) y la aplicación de impulsos eléctricos (electroporación), que incrementa la permeabilidad de las membranas, pueden resultar en frecuencias de transformación en las que hay un elemento transformante por miles de protoplastos.[26] La combinación de varios tratamientos que mejoran la absorción ha incrementado las frecuencias de transformación en proporción de una en 100 al menos en un caso.[27]

Con frecuencias de transformación de casi 1%, la absorción directa de ADN se convierte en un método atractivo de transferencia de genes. En particular, las especies de plantas que no son susceptibles a la infección por **Agrobacterium** ni son transformadas ineficientemente por éste podrían ser buenas posibilidades para absorción directa de ADN si pueden regenerarse a partir de protoplastos. Aunque se ha ensayado la absorción directa de ADN en otras células y cultivos de plantas, hasta ahora solo se ha podido realizar con protoplastos. Por tanto, la absorción directa de ADN a los cereales es una técnica que puede tener limitada aplicación porque todavía no se ha logrado la regeneración de plantas completas a partir de protoplastos en muchas especies de cereales. Sin embargo, ha habido un informe reciente de regeneración de plantas a partir de protoplastos de arroz y un informe separado en el que se demuestra la expresión de un gene extraño introducido por electroporación a los protoplastos de arroz.[28] Hay informes de transformación estable de líneas celulares de máiz por absorción directa de ADN.[26] Por tanto, las perspectivas de encontrar

métodos para producir plantas con técnicas de ingeniería genética por absorción directa de ADN en los cultivos de cereales son muy alentadoras.

**Microinyección.** La microinyección, la adición más reciente al repertorio de los métodos de transformación de plantas, implica la introducción de soluciones de ADN bajo presión a los protoplastos de las plantas por medio de micropipetas. La clave para la transformación con éxito ha sido la introducción de métodos de inmovilización de las células durante la inyección y de métodos para su cultivo subsiguiente.[29] En un estudio[30] se demostró que las líneas celulares cultivadas a partir de protoplastos de tabaco microinyectados han integrado las secuencias de ADN extraño al ADN nuclear; la frecuencia media de transformación dependió de que la inyección fuera intranuclear (14%) o citoplásmica (6%). En otro estudio[31] se identificaron líneas celulares transformadas cultivadas a partir de inyecciones intranucleares de protoplastos de alfalfa, mediante selección para determinar la actividad enzimática codificada por el ADN extraño; las frecuencias de transformación oscilaron entre 15 y 26%, según el ADN inyectado. Hasta la fecha, no ha habido informes conocidos de plantas transformadas regeneradas de líneas celulares obtenidas por microinyección de protoplastos.

La transformación de células de plantas por microinyección solo se ha demostrado con protoplastos. Sin embargo, puesto que la microinyección es un medio físico de introducir ADN, podría transportar genes a puntos objetivo distinto de los protoplastos. En ese sentido, es importante que se haya demostrado que las células intactas sobreviven a la microinyección.[32] Como sucede con la absorción directa de ADN, en principio, la microinyección puede emplearse con cualquier especie de cultivo de la que se puedan obtener plantas completas de células particulares transformadas.

**Transferencia de genes por mediación vírica.** Se han creado sistemas de expresión de genes basados en virus en el caso de los animales, tanto para fines experimentales como terapéuticos. Se ha hecho un esfuerzo paralelo por crear vectores basados en los virus de las plantas para transferencia genética a éstos.[33] En las plantas, los vectores basados en virus no tienen posibilidades de transsformar las células en forma estable, porque no se ha detectado integración de genes víricos en los cromosomas de la planta. El concepto es que los virus elaborados se propagarían por toda una planta, mientras se expresan genes que confieren alguna nueva característica. Los resultados obtenidos con el ADN de doble cadena del virus del mosaico del coliflor, en el que se han tenido en cuenta los estrictos requisitos para fines de expresión genética y

agrupación de partículas de virus para la formación del vector y un resultado reciente del uso de Agrobacterium para transmitir un virus infeccioso del maíz a las plantas muestran que es posible transferir genes por mediación vírica.[34] Sin embargo, la contribución que representará para la agricultura la transferencia de esa índole en las plantas dista de ser clara.

**Resumen y Conclusiones**

Creemos que fuera de la comunidad de investigaciones agrícolas pocas personas aprecian qué instrumento tan poderoso ha sido el fitomejoramiento convencional para el de los cultivos. Menos aún se valoran las transferencias de genes entre especies y aun entre géneros hechas en épocas pasadas. La historia del mejoramiento científico de cultivos muestra la importancia que ha tenido en el pasado la innovación tecnológica para incrementar la productividad agrícola. Los futuros adelantos en mejoramiento de cultivos y la solución de los muchos problemas que afronta la agricultura hoy dependerán del uso acertado de todos los recursos, incluso de la nueva tecnología, para profundizar los conocimientos fundamentales sobre las plantas y aplicarlos en la práctica.

Con el advenimiento de la tecnología de ADN recombinante se ha concentrado la atención de la comunidad científica y de la dedicada al establecimiento de política pública en transferencias de genes entre especies.[35] Sin embargo, como hemos explicado, en el caso de las plantas y, sobre todo, del mejoramiento de cultivos en el curso del último siglo, no es nueva la transferencia interespecífica y aun intergenérica de genes. La transferencia de genes por medio de ADN recombinante es apenas el capítulo más reciente de una larga historia de métodos cada vez más potentes de mejoramiento de cultivos (gráfico 1).

El mejoramiento de cultivos ha sido una piedra angular de los adelantos en agricultura y en el fortalecimiento económico de los Estados Unidos. La innovación tecnológica y los continuos adelantos en la ciencia fundamental han encauzado los esfuerzos hacia el mejoramiento de cultivos. El retorno a la prosperidad en la agricultura y la continuación de la función primaria de ésta en el fortalecimiento económico de la nación dependen de la disponibilidad y del uso acertado de nueva tecnología. Las decisiones sobre financiamiento de las investigaciones y otras en materia de política pública afectarán profundamente la forma en que se empleará la nueva tecnología en los sectores público y privado de la comunidad de investigaciones agrícolas, para el mejoramiento de cultivos.

**El programa de investigaciones y de política pública.** Las nuevas tecnologías de ingeniería genética tienen el potencial de

agregar genes caracterizados con precisión al germoplasma existente con el que trabaja el fitomejorador para producir un determinado cultivo. Aunque el resultado puede tener grandes repercusiones económicas, cada adición exigen un gran esfuerzo y debe considerarse incremental de los 100.000 o más genes que se necesitan para producir una planta cultivada. La expresión coordinada de varios genes confiere muchas características deseables o genotipos. Para modificar la característica de una planta de la forma deseada, hay que escoger los genes precisos que se pretende manipular. Esa elección depende de que se comprendan las bases bioquímicas de los procesos en que se basa la característica. En general, nuestros conocimientos sobre la bioquímica de las características de las plantas importantes para la agricultura son muy deficientes y constituyen un campo importante para investigaciones futuras.

Se necesitan mecanismos para financiar las investigaciones que permitan unificar la práctica de las disciplinas científicas y que se concentren en los adelantos en cuanto a los conocimientos fundamentales necesarios para garantizar un continuo progreso tecnológico (36). Gran parte de la atención de la comunidad de investigaciones agrícolas en años recientes se ha centrado en las exigencias del fitomejoramiento de las plantas y de la biología molecular en lo que se refiere a competencia por escasos recursos.

Ya hay numerosos ejemplos de formas en que las investigaciones sobre ADN recombinante han dependido de logros pasados en fitomejoramiento y genética de las plantas. Las variedades de cultivos de superioridad comprobada creadas por fitomejoradores ofrecen la base genética para introducción de nuevos genes creados en el laboratorio. Los biólogos moleculares emplean actualmente líneas isógenas (es decir, plantas que difieren solo en una característica) para aislar genes relacionados con determinadas características como la resistencia a las enfermedades. Se han empleado elementos genéticos móviles, estudiados por primera vez mediante análisis genético y citogenético en los años 40, para aislar un gene específico de variantes genéticas de maíz.[37]

Existen grandes posibilidades de que los nuevos métodos mejoren el proceso de fitogenética. Muchos de los lugares que ocupan los genes se pueden estudiar solo en una planta madura. Si se puede identificar un acontecimiento de transformación en que una característica detectable en el embrión se ha vinculado estrechamente a otras, se podría reducir el tamaño de las parcelas experimentales permitiendo la selección en la etapa embrionaria, o acelerar un programa de fitomejoramiento al no tener que esperar a que concluya la estación de crecimiento para evaluar los resultados. Ya sea con clonación de un gene de una

planta cultivada o inserción de un fragmento único de ADN se puede establecer un marcador específico de la posición de los cromosomas, lo que junto con los polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción llevará a obtener mapas genéticos superiores de los principales cultivos.[38] Estos mapas serán no solo una fuente de nuevos marcadores para que el fitomejorador pueda evaluar los cruzamientos, sino un medio que permitirá aislar genes de posible importancia, que el genetista puede vincular a marcadores conocidos.

Los mejores mapas genéticos, junto con técnicas citogenéticas tradicionales, pueden permitir el aislamiento de genes de cromosomas microdisecados. Esas investigaciones pueden conducir al descubrimiento de nueva tecnología para aislar los genes mal caracterizados, como los que confieren resistencia a las enfermedades, y puede ampliar nuestros conocimientos de la arquitectura cromosómica y sus efectos en la expresión de genes. Las innovaciones tecnológicas motivadas por el uso de ADN recombinante en la transferencia de genes puede también llevar a adelantos en el campo de la citogenética. Las transferencias específicas de cromosomas por medio de microinyección podrían permitir la de complejas características multigénicas. Los transplantes nucleares o de organelos podrían permitir la transferencia o la creación de características como la esterilidad masculina. Si producen buenos resultados, esas transferencias podrían considerarse como una forma más eficiente de hacer amplios cruces entre especies. En consecuencia, se ampliará la gama de especies de las que se pueden efectuar esas transferencias.

En el financiamiento para investigaciones se deberán tener en cuenta además los principales problemas que afronta la agricultura en lo que respecta al medio ambiente. En particular, cabe prestar atención a la forma en que los usos de la manipulación genética pueden reducir la dependencia de sustancias químicas peligrosas en los sistemas de producción agrícola y fomentar la perdurabilidad de la agricultura altamente productiva.[39] Las posibilidades quedan bien ilustradas en los informes recientemente publicados sobre la expresión de genes que confieren características de tolerancia a herbicidas más inocuos, resistencia a virosis y toxicidad a los insectos.

Las preocupaciones por la reglamentación de los usos de la tecnología de ADN recombinante han sido objeto de amplias discusiones. El poder poco común de la tecnología, la incertidumbre respecto de los resultados que se pueden esperar de los organismos modificados con nuevos métodos y la experiencia de los últimos 40 años con sustancias químicas en el medio ambiente indican que es razonable y conveniente introducir

con cuidado los organismos genéticamente modificados. Sin embargo, el marco reglamentario debe basarse en la cabal comprensión de los asuntos científicos y calibrarse en la debida forma de acuerdo con los posibles riesgos y recompensas.[40] Como hemos demostrado, es muy vasta la experiencia adquirida en la transferencia interespecífica de genes en las plantas cultivadas que guarda relación con este asunto y, en general, eso es alentador.

Por último, la consideración de la tecnología empleada en la transferencia de genes subraya la importancia crítica de recoger, conservar y caracterizar el germoplasma de las plantas y los microorganismos de todo el mundo. Muchos de los adelantos que mejorarán la agricultura en el futuro quizá se lograrán como resultado de las ideas y manipulaciones totalmente imprevisibles de las futuras generaciones de científicos. Debemos conservar la materia prima con que trabajarán nuestros sucesores.

## REFERENCIAS Y NOTAS


1. R. W. Allard, **Principles of Plant Breeding** (Wiley, Nueva York, 1960); F.N. Briggs y P. K. Knowles, **Introduction to Plant Breeding** (Reinhold, Nueva York, 1967); N. W. Simmonds, **Principles of Crop Improvement** (Longman, Nueva York, 1979); J. Whitson, R. John, H. S. Williams, **Luther Burbank: His Methods and Their Practical Application** (Burbank, Nueva York, 1914-15), vol. 12.

2. E. J. Wellhausen, L. M. Roberts, E. Hernández X., **Races of Maize in Mexico** (Instituto Bussey, Universidad de Harvard, Cambridge, MA, 1951).

3. H. G. Wilkes, **Econ. Bot.** 31, 254 (1977). Véase una reseña general de este tema en C. B. Heisser, **Jr. Bot. Rev.** 39, 347 (1973).

4. E. S. McFadden, **J. Am. Soc. Agron.** 22, 1050 (1930); H. C. Sharman y B. S. Gill, **Euphytica** 32, 17 (1983).

5. C. M. Tucker y G. W. Bohn, **Mo. Agric. Exp. Stn. Bull.** 387 (1937), pág. 31; G. W. Bohn y C. M. Tucker, **Science** 89, 603 (1939); J. C. Walker, **Am. Phytopathol. Soc. Monogr.** 6 (1971).

6. C. A. Newell y R. Hymowitz, **Crop Sci.** 22, 1062 (1982).

7. N. W. Simmonds, Ed., **Evolution of Crop Plants** (Longman, Nueva York, 1976).

8. G. Fedak, **Euphytica** 34, 673 (1984).

9. C. M. Rick, J. W. DeVerna, R. T. Chetelat, M. A. Stevens, **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** 83, 3580 (1986); J.W. DeVerna, R. T. Chetelat, C. M. Rick, M. A. Stevens, en **Tomato Biotechnology Symposium**, Davis, CA, 20-22 de agosto de 1986 (Liss, Nueva York, en prensa).

10. Véase una reseña en G. B. Collins, N. L. Taylor, J. W. DeVerna, en **Gene Manipulation in Plant Improvement**, J. P. Gustafson, ed., **Stadler Genet. Symp. No. 16**, 323 (1984).

11. A. K. M. R. Islam, K. W. Shepherd, D. H. B. Sparrow, **Proceedings of the Fifth International Wheat Genetics Symposium**, Nueva Delhi, India, 23-28 de febrero de 1978 (Instituto de Investigaciones Agrícolas de India, Nueva Delhi, 1979), pág. 356; G. E. Hart, A. K. M. R. Islam, K. W. Shepherd, **Genet. Res.** 36, 311 (1980).

12. J. Dvorak y K. C. Chen, **Can. J. Genet. Cytol.** 26, 128 (1983); G. R. Hart y N. A. Tuleen, **Gent. Res.** 41, 181 (1983); J. Dvorak, **Can. J. Genet. Cytol.** 22, 237 (1980).

13. E. R. Sears, **Stadler Genet. Symp. No. 4**, 23 (1972).

14. En términos genéticos, la longitud de un cromosoma se mide en una unidad llamada centimorgan (cM), que depende de la recombinación de frecuencias a lo largo de la longitud del cromosoma. Después de seis generaciones producto de cruzamientos retrógados (que, en general, es el mínimo aceptable para incorporar nueva información genética a una variedad cultivada), la longitud de un segmento de cromosoma donante que contiene el gene de interés fue de 24 cM en un cromosoma receptor de 50 cM de largo (48%), de 32 cM en un cromosoma receptor de 100 cM de largo (32%) y de 38 cM en un cromosoma receptor de 200 cM de largo (19%). Estas estimaciones teóricas se hicieron basándose en la suposición de que el donante y el receptor eran de la misma especie. Cuando no lo son, como en el caso de un híbrido interespecífico, es menos probable que ocurra recombinación dentro del segmento del cromosoma, lo que aumenta la longitud probable del segmento del cromosoma donante transferido después de seis cruzamientos retrógados. P. Stam y A. C. Zeven, **Euphytica** 30, 227 (1981).

15. D. R. Knott y J. Dvorak, **Annu. Rev. Phytopathol.** 14, 211 (1976); H. T. Stalker, **Adv. Agron.** 23, 111 (1980).

16. D. A. Evans, W. R. Sharp, J. E. Bravo, en **Crop Species**, vol. 2 de **Handbook of Plant Cell Culture**, W. R. Sharp, D. A. Evans, P. V. Ammirato, Y. Yamada, eds. (Macmillan, New York, 1984), págs. 47-68.

17. E. Galun y D. Aviv, en **Techniques for Propagation and Breeding**, vol. 1 de **Handbook of Plant Cell Culture**, D. A. Evans, W. R. Sharp, D. V. Ammirato, Y. Yamada, eds. (Macmillan, Nueva York, 1983), págs. 358-392; G. Pelletier y col., **Mol. Gen. Gent.** 1981, 244 (1983).

18. C. T. Harms, **Q. Rev. Biol.** 58, 325 (1983).

19. R. T. Fraley y col., **Porc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** 80, 4803 (1983); G. An, B. D. Watson, S. Stachel, M. P. Gordon, E. w. Nester, **EMBO J.** 4, 277 (1985); R. B. Horsch y col., **Science** 227, 1229 (1985).

20. D. Facciotti, J. K. O'Neal, S. Lee, C. K. Shewmaker, **Bio-Technology** (Nueva York) 3, 241 (1985).

21. S. P. Hernalsteens, L. Thiu-Toong, J. Schell, M. Van Montagu, **EMBO J.** 3, 3039 (1984).

22. L. Comai y col., **Nature** (Londres) 317, 741 (1984).

23. D. M. Shah y col., **Science** 233, 478 (1986).

24. M. J. Adang y col., en **Sixth International Congress on Plant Tissue Cell Culture**, Universidad de Minnesota, Minneapolis, 3-8 de agosto de 1986 (Universidad de Minnesota, Minneapolis, 1986), pág. 404.

25. P. P. Abel y col., **Science** 232, 738 (1986).

26. F. A. Krens y R. A. Schilperoot, en **Laboratory Procedures and Their Application**, vol. 1 de **Cell Culture and Somatic Cell Genetics of Plants**, I. K. Vasil, ed. (Academic Press, Nueva York, 1984), pág. 522-534; M. E. Fromm, L. P. Taylor, V. Walbot, **Nature** (Londres) 319, 791 (1986).

27. R. D. Shillito, M. W. Saul, J. Pazskowski, M. Muller, I. Potrykus, **Bio-Technology** (Nueva York) 3, 1099 (1985).

28. M. Y. Coulibaly y Y. Demarly, **Z. Pflanzenzuecht**, 96, 79 (1986); Y. Yamada, Z.-Q. Yang, D.-T. Tang **Plant Cell Rep.** 5, 85 (1986).

29. Véase una reseña en A. Crossway y col., **BioTechniques** 4, 320 (1986).

30. A. Crossway y col., **Mol. Gen. Genet.** 202, 179 (1986).

31. T. J. Reich, V. N. Iyer, B. L. Miki, **Bio-Technology** (Nueva York) 4, 1001 (1986).

32. K. Nomura y A. Komamine, **Plant Sci.** 44, 53 (1986).

33. J. W. Davis y col., en **Molecular Form and Function of the Plant Genome**, Taller de la OTAN (Plenum, Nueva York, 1984), págs. 371-385; A. Siegel, **Plant Mol. Biol.** 4, 327 (1985); L. van Vloten-Doting, J. F. Bol., B. Cornelissen, **ibid.**, pág. 323; P. Ahlquist, R. French, M. Janda, L. S. Loesch-Fries, **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 81, 7066 (1984); R. Hull y J.W. Davis, **Adv. Virus Res.** 28, 1 (1983).

34. N. Brisson y col., **Nature** (Londres) 310, 511 (1984); N. Grimsley, T. Hohn, J. W. Davis, B. Hohn, **ibid** 325, 177 (1987).

35. Servicio de Inspección Agrícola y Pecuaria del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, **Fed. Regist.** 51, 23352 (1986).

36. F. Buttel, **Proceedings of the Institute for Alternative Agriculture**, Tercer Simposio Científico, Washington, D.C.,

marzo de 1986 (Institute for Alternative Agriculture, Greenbelt, MD, 1986), pág. 4.

37. B. McClintock, **Science** 226, 792 (1984); N. V. Federoff, D. B. Furtek, O. E. Nelson, Jr., **Porc. Natl., Acad. Sci. U.S.A.**, 81, 3825 (1984).

38. M. Soller y J. S. Beckman, **Theor. appli.** Gent. 67, 25 (1984); J. S. Beckman y M. Soller, **ibid.**, pág. 35; J. E. Bishop, **Wall Street Journal**, 27 de mayo de 1986, pág. 2.

39. H. Hauptli y R. M. Goodman, **Proceedings of the Institute for Alternative Agriculture**, Tercer Simposio Científico, Washington, D.C., marzo de 1986 (Institute for Alternative Agriculture, Greenbelt, MD, 1986), pág. 26; C. M. Benbrook y P. B. Moses, **Technol. Rev.** 89, 55 (1986).

40. H. Hauptli, R. M. Goodman, N. Newell, **Bio-Technology** (Nueva York) 3, 437 (1985); W. J. Brill, **Science** 227, 381 (1985).

41. Expresamos nuestros agradecimientos a G. Bruening, V. Walbot, B. Stegansson, C. Houck y C. Shewmaker por la revisión del documento preliminar, a L. Scholsser por su ayuda con las cifras y a C. Facciotti por su asistencia en la preparación del manuscrito.

IICA

IICA/OPS/OEA/OIE
GRUPO DE ESTUDIO INTERAMERICANO DE LA NUEVA BIOTECNOLOGIA
EN AGRICULTURA Y SALUD
El Uso y Seguridad de las Técnicas de Ingeniería Genética

26-29 Enero 1988
IICA, San José, Costa Rica

# GLOSARIO DE BIOTECNOLOGIA
(Tecnología del ADNr)



Dr. Pedro N. Acha
Instituto Interamericano de
Cooperación para la Agricultura
Washington, D.C.

# GLOSARIO DE BIOTECNOLOGIA (ADNr)

## INTRODUCCION

El interés cada vez mayor del público por la tecnología del ADNr - que de la investigación básica pasó a finales de la década de los 1970 a su aplicación comercial - ha concitado una gran demanda por la información que sobre esta "nueva biotecnología" se publica en la prensa, las revistas científicas y otros medios de difusión.

Hoy en día es muy común leer artículos en periódicos acerca de las perspectivas de la aplicación actual y futura de la biotecnología ADNr en muchas áreas. Sin embargo, quien no es un científico especializado y quiere mantenerse informado de los progresos en este campo, debe tener una comprensión adecuada de los nuevos términos usados en biotecnología ADNr aún para la lectura de los artículos de menor complejidad técnica.

La explicación apropiada de estos términos de la biotecnología ADNr es esencial puesto que la comprensión de los mismos desempeña una función importante en la forma en que la comunidad científica y el público en general perciben esta nueva biotecnología. Comprensión que es base de las decisiones de políticas pública y científica, e incluso de sus reglamentaciones.

Este glosario ha sido preparado para satisfacer en parte esta necesidad, sobre todo en el idioma español. Se han revisado en el idioma inglés publicaciones sobre el tema, diccionarios de términos médicos y se han consultado especialistas en la materia. Los términos en inglés, en orden alfabético se han colocado en la columna de la izquierda y su traducción, interpretación y explicación en español en la columna de la derecha.

Esperamos que este primer intento de "Glosario de Biotecnología" sea de utilidad a los participantes de la Reunión del Grupo Interamericano de Estudio de la Nueva Biotecnología en Agricultura y Salud, así como a todos aquellos que deseen conocer más sobre los progresos de la tecnología ADNr.

Pedro N. Acha

# A

| | |
|---|---|
| Acclimatization: | **Aclimatación.** Adaptación de un organismo a un nuevo ambiente. |
| Active immunity: | **Inmunidad activa.** Una clase de inmunidad adquirida, que confiere resistencia a la enfermedad, ya sea después de contraerla o de recibir la vacuna respectiva. |
| Adjuvant: | **Coadyuvante.** Material insoluble que aumenta la formación y la persistencia de los anticuerpos cuando se inyectan con un antígeno. |
| Aerobic: | **Aerobio.** Que necesita oxígeno para el crecimiento. |
| Aerosol: | **Aerosol.** Una suspensión de finas partículas de líquido en un gas. |
| Affinity chromatography: | **Cromatografía por afinidad.** Técnica empleada en la ingeniería de procesos biológicos para separación y purificación de casi cualquier molécula biológica sobre la base de su función biológica o estructura química. La molécula que se pretende purificar es adsorbida en forma específica y reversible por una sustancia de enlace complementaria (ligante) e inmovilizada en una matriz. La sustancia de interés se une primero al ligante inmovilizado y luego se separa para recuperarse mediante un cambio en las condiciones experimentales. |
| Agglutinin: | **Aglutinina.** Un anticuerpo que, cuando recibe el estímulo del antígeno apropiado, causa aglutinación de bacterias o de otras células. |
| Allele: | **Alelo.** Formas distintas de un mismo gene. Por ejemplo, los genes que confieren el color de los ojos (azul, pardo, verde, etc.) son alelos. |

A (Cont....

| | |
|---|---|
| Allogenic: | **Alógeno.** De la misma especie, pero con un genotipo distinto. |
| Amino acid: | **Aminoácido.** Las unidades constituyentes de las proteínas; los aminoácidos se unen en un orden particular que determina el carácter de distintas proteínas. Hay 24 aminoácidos comunes, a saber: alanina, arginina, aspargina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina. |
| Amplification: | **Amplificación.** El proceso de incrementar el número de copias de un gene o de una secuencia cromosómica en particular. |
| Anaerobic: | **Anaerobio.** Que crece sin oxígeno. |
| Antibiotic: | **Antibiótico.** Sustancia química formada como subproducto metabólico en bacterias o en hongos y empleada para tratar las infecciones bacterianas. Los antibióticos se pueden producir naturalmente, empleando micro-organismos, o en forma sintética. |
| Antibody: | **Anticuerpo.** Proteína producida por el ser humano y los animales superiores como reacción a la presencia de un antígeno específico. |
| Anticodon: | **Anticodón.** Trío de bases de mucleótidos (codón) del ARN de transferencia que forma pares con un trío del ARN mensajero (y lo complementa). Por ejemplo, si el codón es UCG, el anticodón es AGC. (Véase también, base, par de base y complementariedad). |

A (Cont....

| | |
|---|---|
| Antigen: | **Antígeno.** Una macromolécula (de ordinario, una proteína o un carbohidrato) que, cuando se introduce al cuerpo de un ser humano o de un animal superior, estimula la producción de un anticuerpo que reacciona específicamente con el mismo. |
| Antigenic determinant: | **Determinante antigénico.** Véase haptén. |
| Antihemophilic factors: | **Factores antihemofílicos.** Una familia de proteínas de sangre completa que inicia la coagulación de la sangre. Algunas de estas proteínas, como el Factor VIII, pueden emplearse para tratar la hemofilia. Véase también Factor VIII, activador de plasminógeno renal. |
| Antiserum: | **Antisuero.** Suero sanguíneo que contiene anticuerpos específicos contra un antígeno. Se emplean antisueros para conferir inmunidad pasiva a muchas enfermedades. |
| Assay: | **Valoración.** Técnica o ensayo que permite medir una respuesta biológica. |
| Attenuated: | **Atenuado.** Debilitado, disminuído. Con referencia a vacunas, hechas de organismos patógenos que han sido tratados o modificados para que sean avirulentos. |
| Autoimmune disease: | **Enfermedad autoinmunitaria.** En la que el cuerpo produce anticuerpos contra sus propios tejidos. |
| Autosome: | **Autosoma.** Cualquier cromosoma distinto de un cromosoma sexual. |
| Auxotrophy: | **Auxotrofia.** Necesidad del microorganismo mutante de tener ciertos factores del crecimiento diferentes de los de la estirpe ancestral o del prototipo. |

A (Cont....

| | |
|---|---|
| Avirulent: | **Avirulento.** Incapaz de causar enfermedad. |

B

| | |
|---|---|
| Bacillus subtilis: | **Bacillus subtilis.** Una bacteria empleada comúnmente como huésped en experimentos con ADN recombinante. Importante por su capacidad de segregar proteínas. |
| Bactericide: | **Bactericida.** Agente que extermina bacterias. También llamado biocida o germicida. |
| Bacteriophage: | **Bacteriófago.** Virus que vive en las bacterias y las mata. También se llama fago. |
| Bacterium: | **Bacteria.** Todo grupo amplio de organismos microscópicos con una estructura celular muy sencilla. Algunos fabrican sus propios alimentos y otros viven como parásitos en otros organismos y en materia en descomposición. |
| Base: | **Base.** En la molécula de ADN, una de las cuatro unidades químicas que, según su orden y unión por pares, representan los diferentes aminoácidos. Las cuatro bases son adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T). En el ARN, el uracil (U) sirve de substituto de la timina. |
| Base pair: | **Par de base.** Dos bases de nucleótidos de diferentes tiras de la molécula de ácido nucléico, que se unen. Las bases pueden formar pares solo de una manera: adenina con timina (ADN) o uracil (ARN) y guanina con citosina. |

B (Cont....

| | |
|---|---|
| Batch processing: | **Proceso por lotes.** Crecimiento en un sistema cerrado con una cantidad específica de medio de nutrientes. En el proceso biológico, se colocan cantidades definidas de un material nutritivo y de materia viva en un reactor biológico y se retiran cuando termina el proceso. Cf. Proceso continuo. |
| Bioassay: | **Valoración biológica.** Determinación de la eficacia de un compuesto midiendo sus efectos en los animales, los tejidos o los organismos, en comparación con una preparación normal. |
| Biocatalyst: | **Catalizador biológico.** En los procesos biológicos, una enzima que activa o acelera una reacción biológica. |
| Biochemical: | **Producto bioquímico.** El producto de una reacción química en un organismo vivo. |
| Biochip: | **Plaqueta biológica.** Dispositivo electrónico en el que se emplean moléculas orgánicas para formar un semiconductor. |
| Biocide: | **Biocida.** Véase Bactericida. |
| Bioconversion: | **Conversión biológica.** Reestructuración química de materia prima por medio de un catalizador biológico. |
| Biodegradable: | **Biodegradable.** Capaz de descomponerse por la acción de microorganismos. |
| Biologic response modulator: | **Modulador de la respuesta biológica.** Una sustancia que altera el crecimiento o el funcionamiento de una célula. Incluye hormonas y compuestos que afectan el sistema nervioso y el inmunitario. |

B (Cont....

| | |
|---|---|
| Biological oxygen demand(BOD): | **Demanda biológica de oxígeno (DBO).** La cantidad de oxígeno usado para el crecimiento por los organismos en agua que contiene materia orgánica. |
| Biological containment: | **Contención biológica.** Características que limitan la supervivencia y/o proliferación de un organismo en un ambiente determinado. |
| Biologics: | **Biológicos.** Sustancias, preparaciones o productos biológicos. |
| Biomass: | **Biomasa.** Toda la materia orgánica que crece mediante conversión fotosintética de la energía solar. En biotecnología, se refiere al uso de celulosa, un recurso renovable, para la producción de sustancias químicas empleables para generar energía o como materia prima sustitutiva para la industria química, a fin de reducir la dependencia de combustibles fósiles no renovables. |
| Biopolymer: | **Biopolímero.** Macromolécula natural que incluye proteínas, ácidos nucléicos y polisacáridos. |
| Bioprocess: | **Proceso biológico.** Un proceso en el que las células vivas, o sus componentes, se emplean para producir un producto acabado. |
| Bioreactor: | **Reactor biológico.** Recipiente empleado para el proceso biológico. |
| Biosynthesis: | **Biosíntesis.** Producción de una sustancia química por un organismo vivo. |
| Biosynthetic process: | **Proceso biosintético.** El proceso mediante el cual un organismo vivo produce compuestos químicos por síntesis o degradación. |

B (Cont....

| | |
|---|---|
| Biota: | **Biota.** La flora y fauna de una región. |
| Biotechnology: | **Biotecnología.** Ampliamente definida, incluye cualquier técnica en la que se emplean organismos vivos (o partes de éstos) para fabricar o modificar productos, mejorar plantas o animales o crear microorganismos para usos específicos. La producción se puede efectuar con organismos intactos, como levaduras y bacterias, o con sustancias naturales (como enzimas) de los organismos. |
| B lymphocytes (B-cells): | **Linfocitos B** (células B). Una clase de linfocitos, provenientes de la médula ósea, que producen anticuerpos. |

C

| | |
|---|---|
| Callus: | **Callo.** Un grupo de células vegetales indiferenciadas que, en algunas especies, pueden inducir la formación de toda la planta. |
| Carcinogen: | **Carcinógeno.** Agente que causa cáncer. |
| Catalyst: | **Catalizador.** Un agente (como una enzima o un complejo metálico) que facilita una reacción, pero que en sí no cambia durante la misma. |
| Cell: | **Célula.** La masa de materia viva rodeada de una membrana; la unidad básica estructural y funcional de la mayoría de los organismos. |
| Cell culture: | **Cultivo celular.** La proliferación *in vitro* de células aisladas de organismos multicelulares. Estas células son comúnmente de un solo tipo. |

C (Cont....

| | |
|---|---|
| Cell fusion: | **Fusión celular.** Véase Fusión. |
| Cell line: | **Línea celular.** Células que crecen y se multiplican continuamente fuera del organismo vivo. |
| Cell-mediated immunity: | **Inmunidad por mediación celular.** Inmunidad adquirida en que los linfocitos T desempeñan una función predominante. El desarrollo del timo en los primeros años de vida tiene importancia crítica para el desarrollo y funcionamiento adecuado de la inmunidad por mediación celular. |
| Chemostat: | **Cámara química de crecimiento,** que mantiene un cultivo bacteriano a un volumen y a un índice de crecimiento específicos al agregar continuamente un medio nutritivo fresco mientras se retira el medio de cultivo empleado. |
| Chimera: | **Quimera.** El animal u organismo inferior producido por injerto de una parte embrionaria de una especie al embrión de la misma especie o de una diferente. |
| Chloroplasts: | **Cloroplastos.** Organelos celulares donde ocurre la fotosíntesis. |
| Chromosomes: | **Cromosomas.** Componentes celulares similares a hilos que contienen ADN y proteínas. Los genes son transportados en los cromosomas. |
| Cistron: | **Cistrón.** Longitud del ADN cromosómico que representa la mínima unidad funcional de la herencia, esencialmente idéntica al gene. |
| Clone: | **Clon.** Una colección de células u organismos genéticamente idénticos que se han obtenido en forma asexual de un antepasado común; todos los miembros de un clon tienen una composición genética idéntica. |

C (Cont....

| | |
|---|---|
| Codon: | **Codón.** Una secuencia de tres bases de mucleótidos que especifica un aminoácido o representa una señal de cese o de iniciación de una función. |
| Coenzyme: | **Coenzima.** Compuesto orgánico necesario para el funcionamiento de una enzima. Las coenzimas son más pequeñas que las enzimas y algunas veces se pueden separar de éstas. |
| Cofactor: | **Cofactor.** Una sustancia no proteínica necesaria para el funcionamiento de ciertas enzimas. Los cofactores pueden ser coenzimas o iones metálicos. |
| Colonization: | **Colonización.** El establecimiento de una población en un nuevo territorio, por ejemplo, de una nueva colonia de microorganismos en el conducto gastrointestinal. |
| Colony-stimulating factors: | **Factores estimulantes de colonias.** Grupo de linfocinas que provocan la maduración y proliferación de los glóbulos blancos de los tipos celulares primitivos existentes en la médula ósea. |
| Complementarity: | **Complementariedad.** La relación de las bases de nucleótidos en dos tiras distintas de ADN o de ARN. Cuando las bases forman pares en forma apropiada (adenina con timina (ADN) o uracil (ARN) y guanina con citosina), las tiras son complementarias. |
| Complementary DNA (cDNA): | **ADN complementario (ADNc).** ADN sintetizado de ARN mensajero en lugar de ADN patrón. |
| Conjugation: | **Conjugación.** El transporte unidireccional de ADN entre las bacterias que están en contacto celular. |
| Consistency serials: | **Lotes para análisis de consistencia.** |

C (Cont....

| | |
|---|---|
| Continuous processing: | **Proceso continuo.** Proceso biológico en que se agregan nuevos materiales y se retiran productos continuamente, a un ritmo que mantiene un volumen determi- nado. |
| Crossbreeding: | **Cruce** de dos variedades o razas de la misma especie. |
| Crossing over: | **Traspaso.** Intercambio de genes entre dos pares de cromosomas. |
| Culture: | **Cultivo** de organismos vivos en un medio preparado. |
| Culture fluid: | **Líquido de cultivo.** Cualquier sistema nutritivo para el cultivo artificial de bacterias o de otras células; de ordinario una mezcla compleja de materia orgánica e inorgánica. |
| Cyto-: | **Cito-.** Se refiere a la célula o al plasma celular. |
| Cytogenetics: | **Citogenética.** Estudio de la célula y sus componentes hereditarios, especialmente los cromosomas. |
| Citoplasm: | **Citoplasma.** Material celular que se encuentra dentro de la membrana celular y rodea al núcleo. |
| Cytotoxic: | **Citotóxico.** Que puede causar la muerte de la célula. |

D

| | |
|---|---|
| Deamination: | **Desaminación.** Eliminación del grupo $NH_2$ de los aminoácidos. |
| Dehalogenation: | **Deshalogenación.** Eliminación de átomos de halógeno (por ej., $Cl_2$, $I_2$). |

D (Cont....

| | |
|---|---|
| Deoxyribonucleic acid (DNA): | **Acido desoxirribonucléico.** (ADN). La molécula portadora de la información genética de la mayoría de los sistemas vivos. La molécula de ADN tiene cuatro bases (adenina, citosina, guanina y timina) y una estructura de azúcar y fosfato, arreglada en dos tiras conectadas que forman una doble hélice. Véase también, ADN complementario, doble hélice, ADN recombinante. |
| Differentiation: | **Diferenciación.** El proceso de cambios bioquímicos y estructurales mediante los cuales las células adquieren una forma y una función especializada. |
| Diploid: | **Diploide.** Una célula con dos conjuntos completos de cromosomas. Cf. Haploide. |
| DNA: | **ADN.** Acido desoxirribonucléico; polímero compuesto de unidades de desoxirribonucleótidos; material genético de todos los organismos, excepto de los virus de ARN. |
| DNA probes: | **Sondas de ADN.** Una molécula (por lo general un ácido nucléico) que se ha marcado con un isótopo radioactivo, un tinte o una enzima y se emplea para localizar una secuencia de nucleótidos o un gene en particular en una molécula de ADN. |
| DNA sequence: | **Secuencia de ADN.** El orden de las bases de nucleótidos en la molécula de ADN. |
| Donor organism: | **Organismo donante.** El organismo del que se toma ADN para introducirlo al organismo receptor o huésped en construcciones de ADN recombinante (ADNr). |

D (Cont....

| | |
|---|---|
| Double helix: | Doble hélice. Término empleado a menudo para describir la configuración de la molécula de ADN. La hélice consiste en dos tiras de nucleótidos en forma de espiral (un azúcar, un fosfato y una base) unidos transversalmente por pares específicos de las bases. Véase también Acido desoxirribonucléico, base, par de base. |
| Downstream processing: | Tratamiento o manejo ulterior. Las etapas del proceso realizadas después de la etapa de fermentación o conversión biológica. Incluye separación, purificación y envase del producto. |

E

| | |
|---|---|
| Ecosystem: | Ecosistema. El complejo de una comunidad y su ambiente que funcionan como una unidad ecológica en la naturaleza. |
| Electrophoresis: | Electroforesis. Una técnica para la separación de diferentes tipos de moléculas basada en sus patrones de desplazamiento en un campo eléctrico. |
| Electroporation: | Electroporación. Método que permite aplicar a protoplastos de plantas en un medio de cultivo, pulsos eléctricos que incrementan la permeabilidad de las membranas (en forma de poros) permitiendo la incorporación de nuevo ADN. Véase Transformación. |
| Electron transfer proteins: | Proteínas para transferencia de electrones. Proteínas que intervienen en la transferencia secuencial de electrones (especialmente en la respiración celular) de un substrato oxidable a oxígeno molecular mediante una serie de reacciones reductoras de la oxidación. |

E (Cont....

| | |
|---|---|
| Enconuclease: | **Endonucleasa.** Una enzima que rompe los ácidos nucléicos en determinados sitios internos de enlace y produce fragmentos de ácido nucléico de distinta longitud. Cf. Exonucleasa. |
| Enzyme: | **Enzima.** Una protéina que cataliza una reaccción química. |
| Enzyme mapping: | **Mapeo de enzimas.** (o enzimático) |
| Epidemiological: | **Epidemiológico.** Relativo a la incidencia, la distribución y el control de organismos, particularmente de agentes patógenos. |
| Escherichia coli: | **Escherichia coli.** Una bacteria que habita en el tracto intestinal de la mayoría de los vertebrados. Gran parte del trabajo con técnicas de ADN recombinante se ha realizado con este organismo por sus buenas posibilidades de caracterización genética. |
| Eukaryotic: | **Célula eucariótica.** La célula muy diferenciada, poseedora de núcleo y cromosomas, que es la unidad estructural de los animales, las plantas, los protozoarios, los hongos y las algas. |
| Exon: | **Exón.** En células eucarióticas, la parte del gene transcrito al ARN mensajero que codifica una proteína. Véase también Intrón, **Empalme.** |
| Exonuclease: | **Exonucleasa.** Una enzima que fragmenta los ácidos nucléicos solo al final de las cadenas de polinucleótidos, con lo que libera un nucleótido a la vez, en secuencia. Cf. Endonucleasa. |

E (Cont....

| | |
|---|---|
| Expression: | **Expresión.** En genética, manifestación de una característica especificada por un gene. En enfermedades hereditarias, por ejemplo, una persona puede ser portadora del gene de la enfermedad sin que ésta se manifieste. En ese caso, el gene está presente pero no se ha expresado. En biotecnología industrial, el término se emplea a menudo para denotar la producción de una proteína por un gene insertado en un nuevo organismo huésped. |

F

| | |
|---|---|
| Factor VIII: | **Factor VIII.** Una compleja proteína de gran tamaño que ayuda a la coagulación de la sangre y se emplea para tratar la hemofilia. Véase también Factores antihemofílicos. |
| Feedstock: | **Materia prima,** empleada para procesos químicos o biológicos. |
| Fermentation: | **Fermentación.** Un proceso biológico anaerobio. La fermentación se emplea en varios procesos industriales para la fabricación de productos como alcoholes, ácidos y queso por la acción de las levaduras, los mohos y las bacterias. |
| Frameshift: | **Cambio estructural.** Inserción y supresión de una o más bases de nucleótidos, de tal forma que los tríos incorrectos de bases se lean como codones. |
| Flocculation: | **Floculación.** La aglomeración de material suspendido para formar partículas que se sientan por gravedad, como ocurre en el tratamiento "terciario" de los desechos. |

F (Cont....

| | |
|---|---|
| Fusion: | **Fusión.** Unión de la membrana de dos células, con lo que se forma una célula hija que contiene el material nuclear de las células de origen. Se emplea en producción de hibridomas. |

G

| | |
|---|---|
| Gene: | **Gene.** La unidad básica de la herencia; una secuencia ordenada de bases de nucleótidos, que comprende un segemento de ADN. Un gene contiene la secuencia de ADN que codifica una cadena de polipéptidos (por medio de ARN). |
| Gene machine: | **Máquina de genes.** Un dispositivo computarizado para sintetizar genes mediante combinación de nucleótidos (bases) en el debido orden. |
| Gene mapping: | **Mapeo de genes.** Determinación de la localización relativa de los genes en un cromosoma. |
| Gene probe: | **Sonda genética.** Una determinada secuencia de ADN o ARN empleada para detectar secuencias complementarias entre las moléculas de ácidos nucléicos. |
| Gene sequencing: | **Secuencia de genes.** Determinación de la secuencia de las bases de nucleótidos en una tira de ADN. |
| Gene splicing: | **Empalme de genes.** |
| Genetic code: | **Código genético.** El mecanismo mediante el cual se almacena información genética en organismos vivos. En el código se emplean conjuntos de tres bases de nucleótidos (codones) para formar los aminoácidos que, a su vez, constituyen las proteínas. |

G (Cont....

| | |
|---|---|
| Genetic engineering: | **Ingeniería genética.** Tecnología del ADNr, empleada para alterar el material genético de las células vivas con el fin de hacerlas producir nuevas sustancias o de desempeñar nuevas funciones. |
| Genetic material: | **Material genético.** ADN, genes, cromosomas que constituyen el material hereditario de un organismo; ARN en ciertos virus. |
| Genetically-engineered organisms: | **Microorganismos producidos con técnicas de ingeniería genética.** |
| Genome: | **Genoma.** Conjunto de genes que constituye el patrimonio hereditario característico de un organismo o un individuo. |
| Genotype: | **Genotipo.** Estructura genética de un individuo o un grupo. Cf. Fenotipo. |
| Germ cell: | **Célula germinal.** Célula reproductiva (espermatozoide u óvulo). También llamada gameto o célula sexual. |
| Germicide: | **Germicida.** Véase Bactericida. |
| Germplasm: | **Germoplasma.** Toda la variabilidad genética, representada por las células germinales o las semillas, de que dispone una población particular de organismos. |
| Glycoproteins: | **Glucoproteínas o glicoproteínas.** |

H

| | |
|---|---|
| Haploid: | **Haploide.** Una célula que tiene la mitad del número ordinario de cromosomas o solo un conjunto de éstos. Las células reproductivas son haploides. Cf. Diploide. |

H (Cont....

| | |
|---|---|
| Hapten: | **Haptén.** La porción de un antígeno que determina su especificidad inmunológica. Cuando se une a una proteína de gran tamaño, el haptén estimula la formación de anticuerpos contra el complejo bimolecular. También se llama determinante antigénico. |
| Hemagglutination: | **Hemaglutinación.** Aglutinación de eritrocitos. |
| Heredity: | **Herencia.** Transferencia de información genética de las células de origen a la progenie. |
| Histocompatibility: | **Histocompatibilidad.** Similitud inmunológica de tejidos, de tal forma que se puede hacer un injerto sin que aquellos lo rechacen. |
| Histocompatibility antigen: | **Antígeno de histocompatibilidad.** Un antígeno que causa el rechazo del material injertado de un animal diferente en un genotipo del animal huésped. |
| Histone: | **Histona.** Proteína básica, simple, que existe en el núcleo de las células. Proteína asociada con ácidos nucléicos en la cromatina de células eucarióticas. |
| Homologous: | **Homólogo.** Correspondiente o similar en su estructura, posición u origen. |
| Hormone: | **Hormona.** Una sustancia química que sirve de mensajero o de señal de estímulo y da instrucciones para cesar o iniciar ciertas actividades fisiológicas. Las hormonas son sintetizadas en determinado tipo de célula y luego se liberan para dirigir la función de otros tipos de células. |

H (Cont....

| | |
|---|---|
| Host: | **Huésped.** El organismo en el que se incorpora el ADN donante en construcciones de ADNr; proporciona la mayor parte del genoma del organismo de ADNr; es lo mismo que receptor. |
| Host-vector system: | **Sistema huésped-vector.** Combinación de células receptoras de ADN (huésped) y la substancia transportadora de ADN (vector) empleada para introducir ADN extraño a una célula. |
| Humoral immunity: | **Inmunidad humoral.** Inmunidad causada por los anticuerpos circulantes en la proteína del plasma. |
| Hybridization: | **Hibridación.** Producción de progenie o de híbridos de progenitores genéticamente distintos. El proceso puede emplearse para producir plantas híbridas (mediante cruzamiento de dos variedades distintas) o hibridomas (células híbridas formadas por fusión de dos células distintas, empleadas en la producción de anticuerpos monoclonales). El término se emplea también para referirse al enlace de tiras complementarias de ADN o ARN. |
| Hybridoma: | **Hibridoma.** La célula producida por fusión de dos células de distinto origen. En la tecnología de anticuerpos monoclonales, los hibridomas se forman mediante fusión de una célula inmortal (que se divide continuamente) y una productora de anticuerpos. Véase también Anticuerpo monoclonal, mieloma. |

I

| | |
|---|---|
| Ice-minus bacteria: | **Bacterias que impiden la formación de cristales de hielo,** empleadas para proteger a las plantas contra las heladas. |

I (Cont....

| | |
|---|---|
| Immune serum: | **Suero inmune.** Suero sanguíneo que contiene anticuerpos. |
| Immune system: | **Sistema inmunitario.** El agregado de células, sustancias biológicas (como anticuerpos) y actividades celulares que obran en conjunto para proporcionar resistencia a la enfermedad. |
| Immunity: | **Inmunidad.** Falta de susceptibilidad a una enfermedad o a los efectos tóxicos del material antigénico. Véase también, Inmunidad activa, Inmunidad por mediación celular, Inmunidad humoral, Inmunidad natural activa, Inmunidad natural pasiva e Inmunidad pasiva. |
| Immunoassay: | **Inmunovaloración.** Técnica para identificar sustancias basadas en el uso de anticuerpos. |
| Immunofluorescence: | **Inmunofluorescencia.** Técnica para identificar el material antigénico en la que se emplean anticuerpos marcados con material fluorescente. El enlace específico del anticuerpo y el antígeno puede observarse en un microscopio empleando rayos de luz ultravioleta y notando la luz visible que se produce. |
| Immunogen: | **Inmunógeno.** Cualquier sustancia que puede producir una respuesta inmunitaria. |
| Immunoglobulin: | **Inmunoglobulina.** Nombre general dado a las proteínas que funcionan como anticuerpos. Estas proteínas difieren algo en su estructura y se agrupan en distintas categorías a partir de esas diferencias: inmunoglobulina G (IgG), IgM, IgA e IgE. |

I (Cont....

| | |
|---|---|
| Immunology: | **Inmunología.** Estudio de todos los fenómenos relacionados con la respuesta del cuerpo a una confrontación antigénica (por ejemplo, inmunidad, sensibilidad y alergia). |
| In vitro: | **In vitro.** Textualmente, en vidrio; se refiere a una reacción biológica ocurrida en un aparato artificial; algunas veces se emplea para incluir el crecimiento de células de organismos multicelulares en un medio de cultivo. Los productos de diagnóstico in vitro se emplean para diagnosticar la enfermedad fuera del cuerpo después de haber tomado una muestra de éste. |
| In vivo: | **In vivo.** Textualmente, en vida; se refiere a una reacción biológica que ocurre en una célula o un organismo vivo. Los productos in vivo se emplean dentro del cuerpo. |
| Inducer: | **Inductor.** Una molécula o sustancia que incrementa el ritmo de la síntesis enzimática, generalmente mediante bloqueo de la acción del represor correspondiente. |
| Insectary: | **Insectario.** Lugar para mantener insectos vivos o para criarlos. |
| Interferon: | **Interferón.** Una clase de proteínas linfocinas importante en la respuesta inmunitaria. Hay tres clases importantes de interferón: alfa (leucocitos), beta (fibroblastos) y gamma (inmune). Los interferones inhiben las virosis y pueden tener propiedades para combatir el cáncer. |

I (Cont....

| | |
|---|---|
| Interleukin: | **Interleucina.** Un tipo de linfocina cuyo papel en el sistema inmunitario es objeto de amplio estudio. Se han identificado dos clases de interleucina. La interleucina 1 (IL-1), derivada de macrófagos, es producida durante la inflamación y amplía la producción de otras linfocinas, sobre todo de interleucina 2 (IL-2). IL-2 regula la maduración y replicación de los linfocitos T. |
| Interkinesis: | **Interquinesis.** El período que existe entre dos divisiones mitóticas o el período entre las divisiones primera y segunda de la meiosis. Véase meiosis. |
| Intron: | **Intrón.** En células eucarióticas, una secuencia de ADN contenida en un gene, pero que no codifica proteína. La presencia de intrones "divide" la región codificadora del gene en segmentos llamados exones. Véase también Exón, Empalme. |
| Inulin: | **Inulina.** Un polisacárido formado de unidades de fructosa añadidas a una molécula de sucrosa. |
| Isogenic: | **Isogénico.** Del mismo genotipo. |
| Izoenzyme (isozyme): | **Izoenzima.** Una de las varias formas que puede tomar una enzima determinada. Las formas pueden variar en cuanto a ciertas propiedades físicas, pero funcionan en forma similar a los catalizadores biológicos. |

J

| | |
|---|---|
| Jet loop fermenter: | **Fermentador de presión contínua.** Un sistema de fermentación en el que la agitación y la absorción de gases se logra por medio de la recirculación del medio de cultivo a través de su reinyección por presión al tanque principal de fermentación. |

J (Cont....

| | |
|---|---|
| Jumping gene: | **Gene móvil.** Véase transposón. |

K

| | |
|---|---|
| Karykinesis: | **Cariocinesis.** División nuclear indirecta de la célula en la que el complemento genético de las células hijas es idéntico al de la célula progenitora. Véase Mitosis. |
| Karyotype: | **Cariotipo.** Imagen cromosómica completa de un individuo. Como cada organismo tiene un cariotipo distinto en términos de número de cromosomas y su aparencia, el cariotipo representa la característica que se puede usar en la identificación de un especie o de los padres de un híbrido, así como en el reconocimiento de un poliploide. |
| Kidney plasminogen activator: | **Activador de plasminógeno renal.** Un precursor de la enzima uroquinasa con propiedades de coagulación sanguínea. |

L

| | |
|---|---|
| Lambda phage: | **Bacteriófago lambda.(λ)** Un virus de E.coli, de complejidad genética, ampliamente estudiado, que ha sido desarrollado como vehículo para clonar. El ADN de este fago es una molécula lineal duplex de 49,000 pares. |
| Leaching: | **Lixiviación.** El retiro de un compuesto soluble como mineral de una mezcla sólida mediante erosión o filtración. |
| Leader peptide: | **Péptido líder.** Un péptido corto sintetizado in vitro por traslación de la secuencia líder de ARNm de algunas bacterias. Estos péptidos no se forman in vivo. |

L (Cont....

| | |
|---|---|
| Leukocyte: | **Leucocito.** Una célula incolora de la sangre, la linfa y los tejidos, que es un importante elemento del sistema inmunitario del cuerpo; también se llama glóbulo blanco. |
| Library (gene library): | **Biblioteca de genes.** Un conjunto de fragmentos clonados de ADN, en un número de vectores del mismo origen. |
| Ligase: | **Ligasa.** Una enzima empleada para unir segmentos de ADN o ARN. Se llama ligasa de ADN o de ARN, respectivamente. |
| Linkage: | **Vinculación.** La tendencia que tienen ciertos genes de heredarse juntos debido a su proximidad física en el cromosoma. |
| Linkage analysis: | **Análisis de vinculación.** La determinación de la frecuencia de traspasos o recombinaciones de secuencias de ADN. |
| Linker: | **Vinculador.** Un fragmento de ADN con un sitio de restricción que se puede emplear para unir tiras de ADN. |
| Lipopolysaccharide: | **Lipopolisacárido.** Un complejo hidrosoluble de polisacáridos de lípidos. |
| Lymphocyte: | **Linfocito.** Un tipo de leucocito encontrado en el tejido linfático, en la sangre, los ganglios linfáticos y diversos órganos. Los linfocitos se forman continuamente en la médula ósea y al madurar se convierten en células que forman anticuerpos. Véase también Linfocitos B y T. |
| Lymphokine: | **Linfocina.** Una clase de proteína soluble producida por los glóbulos blancos, cuya función en la respuesta inmunitaria no se conoce todavía a cabalidad. Véase también Interferón, Interleucina. |

L (Cont....

| | |
|---|---|
| Lymphoma: | **Linfoma.** Forma de cáncer que afecta el tejido linfático. |
| Lysis: | **Lisis.** Fragmentación de células. |
| Lysozime: | **Lisoenzima.** Una enzima que se encuentra, por ejemplo, en las lágrimas, la saliva, la clara de huevo y algunos tejidos vegetales, que destruye las células de ciertas bacterias. |

M

| | |
|---|---|
| Macrophage: | **Macrófago.** Tipo de linfocito producido en los vasos sanguíneos y en el tejido conjuntivo suelto, que puede ingerir tejidos y células muertas y produce interleucina 1. Cuando quedan expuestos al factor de activación de macrófagos de la linfocina, también eliminan las células tumorales. Véase también Fagocito. |
| Macrophage-activating factor: | **Factor de activación de macrófagos.** Un agente que estimula los macrófagos para que ataquen e ingieran las células cancerosas. |
| Master seed: | **Semilla patrón.** (o base). |
| Medium: | **Medio.** Una sustancia que contiene nutrientes necesarios para el crecimiento celular. |
| Meiosis: | **Meiosis.** Proceso de reproducción celular mediante el cual las células hijas tienen la mitad del número de cromosomas que tienen las células de origen. Las células sexuales se forman por meiosis. Cf. Mitosis. |

M (Cont....

| | |
|---|---|
| Messenger RNA (mRNA): | **ARN mensajero (ARNm).** Acido nucléico portador de las instrucciones a un ribosoma para la síntesis de una proteína determinada. |
| Metabolism: | **Metabolismo.** Todas las actividades bioquímicas realizadas por un organismo para mantener la vida. |
| Metazoan cell: | **Célula de metazoarios.** Célula de un organismo multicelular (metazoario) en lugar de uno unicelular (protozoario). |
| Microbiology: | **Microbiología.** Estudio de los organismos vivos que pueden observarse solo con un microscopio. |
| Microorganism: | **Microorganismo.** Una entidad viva microscópica; los microorganismos pueden ser virus, células procarióticas (como hongos). También se llaman microbios. |
| Microcosm: | **Microcosmos.** Una comunidad que representa a un sistema mayor. |
| Microinjection: | **Microinyección.** Técnica de introducir cantidades muy pequeñas de material (moléculas de ADN o ARN, enzimas y agentes citotóxicos) a una célula intacta por medio de una aguja microscópica que penetra en la membrana celular. |
| Mitochondria: | **Mitocondrias.** Estructuras de las células superiores que sirven de "central de energía" para la célula al producir energía química. |
| Mitochondria DNA: | **ADN Mitocondria.** Un tipo de ADN que contiene los nucloides de la mitocondria. Consiste en varias copias de una molécula circular ADN libre de histonas (cromosoma). |

M (Cont....

| | |
|---|---|
| Mitosis: | **Mitosis.** Proceso de reproducción celular en el cual las células hijas tienen un número de cromosomas idéntico al de las células de origen. Cf. Meiosis. |
| Modulators of the immune system: | **Moduladores del sistema inmunitario.** Proteínas distintas de los anticuerpos liberadas por los linfocitos estimulados al contacto con el antígeno que sirven de mediadores intercelulares de la respuesta inmunitaria. |
| Monocistronic: | **Monocistrónico.** Descripción de la longitud del ADN que codifica para un solo péptido, en contraste con unidades transcripcionales que pueden codificar varios péptidos relacionados o enzimas. ADN monocistrónico es típico de genes eucarióticos. |
| Monoclonal antibodies: | **Anticuerpos monoclonales.** Derivados de una sola fuente o un solo clon de células que reconocen solo una clase de antígeno. |
| Multigenic: | **Multigénico.** De las características hereditarias, una determinada por varios genes. |
| Mutagen: | **Sustancia mutagénica,** es decir, que provoca mutaciones. |
| Mutagenesis: | **Mutagénesis.** La inducción de mutaciones en el material genético de un organismo; los investigadores pueden emplear medios físicos o químicos para provocar mutaciones que mejoren la capacidad de producción de los organismos. |
| Mutant: | **Mutante.** Una célula que manifiesta nuevas características debido a un cambio en su ADN. |

M (Cont....

| | |
|---|---|
| Mutation: | **Mutación.** Cualquier cambio que altera la secuencia de las bases a lo largo de la cadena de ADN y ocasiona un cambio del material genético. |
| Muton: | **Mutón.** El elemento más pequeño de un gen o cromosoma, cuya alteración puede resultar en una mutación o en un organismo mutante; un par de base en ADN. |
| Myeloma: | **Mieloma.** Un tipo de célula tumoral empleada en tecnología de anticuerpos monoclonales para formar hibridomas. |

N

| | |
|---|---|
| Natural active immunity: | **Inmunidad natural activa.** Inmunidad establecida después de que ocurre una enfermedad. |
| Natural killer (NK) cell: | **Células citocidas naturales.** Un tipo de leucocito que ataca las células cancerosas o infectadas por virus sin exposición previa al antígeno. La actividad de estas células es estimulada por el interferón. |
| Natural passive immunity: | **Inmunidad natural pasiva.** Inmunidad conferida por la madre al feto o al recién nacido. |
| Nitrogen fixation: | **Fijación de nitrógeno.** Proceso biológico (comúnmente observado en las plantas) mediante el cual ciertas bacterias convierten el nitrógeno del aire en amoníaco, con lo que forman un nutriente esencial para el crecimiento. |
| Nuclease: | **Nucleasa.** Enzima que, al separar los enlaces químicos, fragmenta los ácidos nucléicos en sus nucleótidos constituyentes. Véase también Exonucleasa. |

N (Cont....

| | |
|---|---|
| Nucleic acids: | **Acidos nucléicos.** Grandes moléculas, encontradas generalmente en el núcleo o el citoplasma de la célula, formados por bases de nucleótidos. Las dos clases de ácidos nucléicos son ADN y ARN. |
| Nucleoid: | **Nucleoide.** Semejante a un núcleo; la región de una célula procariótica en la que está situada el ADN. Es análogo al núcleo eucariótico, pero no está incluido dentro de la membrana en ningún momento. |
| Nucleotide base. See Base: | **Base de nucleótidos.** Véase Base. |
| Nucleotides: | **Nucleótidos.** Las estructuras constituyentes de los ácidos nucléicos. Cada nucleótido está compuesto de azúcar, fosfato y una de cuatro bases nitrogenadas. La secuencia de las bases dentro del ácido nucléico determina qué proteínas se formarán. |
| Nucleus: | **Núcleo.** La estructura dentro de las células eucarióticas que contiene el ADN cromosómico. |
| Non-viable: | **Carente de viabilidad.** Incapaz de vivir, crecer, desarrollarse o funcionar bien. |

O

| | |
|---|---|
| Oligonucleotide: | **Oligonucleótido.** Un polímero formado de un pequeño número (de dos a diez) de nucleótidos. |
| Oligopeptide: | **Oligopéptido.** Una cadena de péptidos formada de un pequeño número de aminoácidos. |
| Oncogene: | **Oncógeno.** Gene supuestamente capaz de producir cáncer. |

O (Cont....

| | |
|---|---|
| Oncogenic: | **Oncogénico.** Que causa cáncer. |
| Oncology: | **Oncología.** El estudio de tumores. |
| Operator gene: | **Gene operador.** Una región del cromosoma, adyacente al operón, donde se une la proteína represora para evitar transcripción del operón. |
| Operon: | **Operón.** La unidad genética que regula la expresión de enzimas inducibles en organismos procarióticos. |
| Opsonin: | **Opsonina.** Un anticuerpo que hace que las bacterias y otro material antigénico sean susceptibles a la destrucción por fagocitos. |
| Organelle: | **Organela u organelo.** Una estructura subcelular asociada con una función específica de la célula o un papel metabólico. Las organelas incluyen el núcleo, mitocondrias, cloroplastos, microcuerpos, ribosomas, lisosomas, cuerpos de Golgi, centriolos y el retículo endoplásmico. |
| Organic compound: | **Compuesto orgánico.** Compuesto que contiene carbón. |
| Organism: | **Organismo.** Cualquier entidad biologica, celular o acelular, con capacidad de autoperpetuación y respuesta a las fuerzas de la evolución; incluye plantas, animales, hongos, protistos, células procarióticas y virus. |
| Origin of replication (ori) | **Origen de replicación (ori).** Una secuencia base que se reconoce como la posición donde debe iniciarse la replicación de la molécula de ADN. En las bacterias, plásmidos y virus, generalmente solo tienen una posición de este tipo. |

## P

| | |
|---|---|
| Passenger DNA: | **ADN transportado.** Secuencias de ADN extraño introducidas en un vehículo de clonación. |
| Passive inmunity: | **Inmunidad pasiva.** Inmunidad adquirida al recibir anticuerpos previamente formados. |
| Pathogen: | **Agente patógeno.** Un agente que produce enfermedad, comúnmente limitado a un agente vivo como una bacteria o un virus. |
| Pathogenic: | **Patogénico.** Capaz de causar enfermedad. |
| Peptide: | **Péptido.** Dos o más aminoácidos unidos por un vínculo llamado enlace de péptidos. |
| Phage: | **Fago.** Un virus que se multiplica en las bacterias. Véase Bacteriofago. |
| Phagocyte: | **Fagocito.** Un tipo de leucocito que puede ingerir los microorganismos invasores y otro material extraño. Véase también Macrófago. |
| Phagocytosis: | **Fagocitosis.** El englobamiento y (por lo común) la destrucción de partículas sólidas por células (como los leucocitos) que envuelven característicamente al material extraño y consumen desechos. |
| Phenotype: | **Fenotipo.** Las características de un organismo resultante de la interacción de su constitución genética con el medio ambiente. |
| Photosynthesis: | **Fotosíntesis.** Conversión que realizan las plantas de la energía solar en energía química, que luego emplean para mantener sus procesos biológicos. |

P (Cont....

| | |
|---|---|
| Physical containment: | **Contención física.** Procedimientos o estructuras destinados a reducir o prevenir la distribución de organismos viables; el grado de contención varía. |
| Pituitary: | **Glándula pituitaria.** Hipófisis. Un órgano endocrino ovalado pequeño adherido al infundíbulo del cerebro, que produce varias secreciones internas que afectan directa o indirectamente la mayoría de las funciones básicas del cuerpo. |
| Plant DNA virus: | **Virus ADN de plantas.** Un virus que contiene ADN e infecta plantas. Existen dos grupos: los caulimnovirus que tienen un ADN de doble-banda y los geminivirus que tienen un ADN de una sola banda. |
| Plasma: | **Plasma.** La fracción líquida (no celular) de la sangre. |
| Plasmid: | **Plásmido.** Anillo extracromosómico de ADN que se autorreplica en forma autónoma y se encuentra especialmente en las bacterias; los plásmidos (y algunos virus) se emplean como "vectores" para clonación del ADN en células bacterianas "huéspedes". |
| Plasmid vector: | **Vector plásmido.** Un plásmido involucrado en la transferencia de un gen o genes, transportados en la longitud de un ADN extraño, que se introducen en un huésped en el cual no ocurren normalmente. Esta es una de las técnicas usadas en lo que se conoce como, manipulación genética in vitro, ingeniería de genes (genética) o manipulación genética. |
| Polyacrylamide gel analysis: | **Análisis en gel de poliacrilamida.** |

P (Cont....

| | |
|---|---|
| Polyclonal antibodies: | **Anticuerpos policlonales,** derivados de diferentes tipos de células. |
| Polymer: | **Polímero.** Una molécula larga de subunidades repetidas. |
| Polymerase: | **Polimerasa.** Término general para referirse a las enzimas que realizan la síntesis de ácidos nucléicos. |
| Polynucleotide: | **Polinucleótido.** Una cadena polimérica de compuestos formada por azúcar de ribosa o desoxirribosa unida a una base de purina o pirimidina y a un grupo de fosfatos. |
| Polypeptide: | **Polipéptido.** Un péptido largo, formado por aminoácidos. |
| Polyploid: | **Poliploide.** Dícese de la célula u organismo en el que el número básico haploide de cromosomas (o genomas) es múltiplo de números enteros (generalmente tres, cuatro o cinco). |
| Population: | **Población.** Un conjunto de individuos que tienen una característica en común. |
| Probe: | **Sonda.** Véase Sonda de ADN. |
| Prokaryotic: | **Célula procariótica.** La célula menos diferenciada, carente de núcleo y cromosomas, que es la unidad estructural de las bacterias. |
| Promoter: | **Promotor.** Una secuencia de ADN que está localizada frente de un gene y controla la expresión del mismo. Se necesitan promotores para el enlace de la polimerasa de ARN con el fin de iniciar la transcripción. |
| Prophage: | **Profago.** Acido nucléico de fagos que se incorpora al cromosoma del huésped, pero que no causa lisis celular. |

P (Cont....

| | |
|---|---|
| Protected nucleotide: | **Nucleótido protegido.** Un derivado sintético de una de las bases de purina o pirimidina encontrados en el ADN o ARN que se usa en la síntesis química de oligonucleótidos. |
| Protein: | **Proteína.** Una molécula compuesta de aminoácidos. Hay muchos tipos de proteínas, y todas realizan varias funciones diferentes que son esenciales para el crecimiento celular. |
| Protein engineering: | **Ingeniería de proteínas.** Técnica usada en la producción de proteínas con secuencias nuevas o artificiales de aminoácidos. |
| Protoplast: | **Protoplasto.** Una célula sin membrana. |
| Pure culture: | **Cultivo puro.** Crecimiento in vitro de un solo tipo de microorganismo. |

Q

| | |
|---|---|
| (Chiasma): | **Quiasma celular.** Lugar donde se realiza el intercambio de material genético de los cromosomas paternos y maternos durante la fase de diakinesis de la meiosis. |
| (Chiasmatypy): | **Quiasmatipia.** Intercambio o traspaso de factores o genes entre cromosomas; "crossing over." |

R

| | |
|---|---|
| Radioimmunoassay: | **Radioinmunovaloración.** Técnica para cuantificar una sustancia midiendo la reactividad que tienen con anticuerpos determinadas formas de la sustancia marcadas con sustancias radioactivas. |
| Reagent: | **Reactivo.** Sustancia que toma parte en una reacción química. |

**R (Cont....**

| | |
|---|---|
| Recipient organism: | **Organismo receptor.** Huésped. |
| Recombinant DNA: | **ADN recombinante.** (ADNr). El ADN formado al combinar segmentos de ADN de diferentes tipos de organismos. |
| Recombination: | **Recombinación.** La formación de un zigote que contiene genes que están combinados en diferente forma a la que tiene cada uno de los padres; en eucariotas la recombinación es el resultado del traspaso durante la meiosis; en procariotas es el intercambio de ADN. La recombinación es un mecanismo importante para producir variaciones genéticas in vivo (nuevos genotipos). |
| Recon: | **Recon.** La unidad de información genética más pequeña que puede sufrir recombinación. Teóricamente esto corresponde a un par de base en una molécula de ADN. |
| Regeneration: | **Regeneración.** Técnica empleada en el laboratorio para formar una nueva planta de un grupo de células vegetales. |
| Regulatory gene: | **Gene regulador.** Un gene que controla la síntesis de proteína de otros genes. |
| Replication: | **Duplicación.** Reproducción de una copia exacta de una tira de ADN. |
| Replicon: | **Replicón.** Un segmento de ADN (como un cromosoma o un plásmido) que se puede duplicar independientemente. |
| Repressor: | **Represor.** Una proteína que se une a un operador adyacente al gene estructural e inhibe la transcripción de ese gene. |

R (Cont....

| | |
|---|---|
| Restriction: | **Restricción.** Protección de una célula bacteriana de los efectos que se producen por la introducción en la célula de un ADN extraño. Esto lo producen endonucleasas que actúan en lugar-específico (endonucleasas de restricción) haciendo cortes en la doble banda del ADN. |
| Restriction enzyme: | **Enzima de restricción.** Una enzima que fragmenta el ADN en sitios muy específicos y crea espacios en los que se pueden insertar nuevos genes; enzimas que dividen la doble cadena del ADN en fragmentos en determinados sitios en el interior de la molécula. |
| Restriction site: | **Sitio de restricción.** Una secuencia de pares de base en la molécula de ADN que es identificada por la endonucleasa de restricción para la fragmentación del ADN. |
| Reticuloendothelial system: | **Sistema reticuloendotelial.** El sistema de macrófagos que sirve de importante medio de defensa contra la enfermedad. |
| Retrovirus: | **Retrovirus.** Un virus de origen animal con una envoltura de glucoproteína y un genoma de ARN que se duplica sin ADN intermediario. |
| Rheology: | **Raología.** Estudio del flujo de materia como los líquidos de fermentación. |
| Ribonucleic acid (RNA): | **Acido ribonucléico.** (ARN). Una molécula similar al ADN, cuya función principal consiste en descodificar las instrucciones para la síntesis de proteína que llevan los genes. Véase también ARN mensajero, ARN de transferencia. |

R (Cont....

| | |
|---|---|
| Ribosome: | **Ribosoma.** Un componente celular que contiene proteína y ARN y participa en la síntesis de la proteína. |
| RNA: | **Acido ribonucléico (ARN).** Un polímero compuesto de unidades alternas del azúcar D-ribosa y fosfato. |
| RNA transcriptase: | **ARN transcriptasa.** La enzima responsable por la transcripción al ARN de la información codificada en el ADN; también se le llama transcriptasa o ARN polimerasa. |
| RNA virus: | **ARN virus.** Son los virus en los que la información genética está contenida en el ARN. Estos incluyen, los picornavirus, los arbovirus y los mixovirus. |
| Ring cleavage: | **Segmentación anular.** La separación de un compuesto en que las moléculas están arregladas en orden cíclico (una cadena cerrada) que consta comúnmente de cinco o seis átomos, aunque se sabe que existen anillos más grandes y más pequeños. |

S

| | |
|---|---|
| Scale-up: | **Escalamiento progresivo.** Transición de un proceso de una escala experimental a una industrial. |
| Sclerotia: | **Esclerocio.** Estructuras micóticas que pueden permanecer en estado latente por períodos prolongados. |
| Screening: | **Selección.** Procedimiento para seleccionar organismos basándose en una característica determinada. |
| Secondary metabolite: | **Metabolito secundario.** Metabolito que no necesita el organismo productor para mantener sus funciones vitales. |

S (Cont....

| | |
|---|---|
| Selection: | **Selección.** Un proceso realizado en el laboratorio mediante el cual se escogen células u organismos por sus características específicas. |
| Selective medium: | **Medio selectivo.** Material nutritivo constituído de tal manera que permite mantener el crecimiento de organismos específicos mientras inhibe el de otros. |
| Self-replicating: | **Replicación-propia.** Se refiere a plásmidos y otras moléculas extracromosómicas de ADN o ANR, que son capaces de controlar el momento y proporción de su propia síntesis sin ningún control de ADN cromosómico. |
| Serial release: | **Entregas por series.** |
| Serology: | **Serología.** Estudio del suero sanguíneo y de las reacciones de los anticuerpos con los antígenos que contiene; |
| Shuttle vectors: | **Vectores de intercambio.** |
| Single-cell protein: | **Proteína unicelular.** Células o extractos proteínicos de microorganismos cultivados en grandes cantidades para empleo como suplementos proteínicos para el hombre y los animales. |
| Splicing: | **Empalme.** La extracción de intrones y la unión de exones para formar una secuencia de codificación continua en el ARN. |
| Splicing enzyme: | **Enzima de empalme.** Una ligasa asociada con la unión (empalme) de tiras de ADN o RNA in vivo o in vitro |
| Spore: | **Espora.** Una forma celular latente, derivada de una célula bacteriana o micótica, carente de actividad metabólica, que puede producir una célula vegetativa al germinar; es deshidratada y puede sobrevivir por períodos prolongados en drásticas condiciones ambientales. |

S (Cont....

| | |
|---|---|
| Storage protein genes: | **Genes codificadores de reservas de proteína.** Codifican las principales proteínas encontradas en las semillas de las plantas. |
| Structural gene: | **Gene estructural.** Un gene que codifica una proteína, por ejemplo, una enzima. |
| Substrate: | **Sustrato.** Una sustancia que recibe la acción, por ejemplo, de una enzima. |
| Subunit vaccine: | **Vacuna de una subunidad,** por ejemplo, vírica o bacteriana. |
| Suppressor gene: | **Gene supresor.** Un gene que puede revertir el efecto de una mutación en otros genes. |
| Symbiont: | **Simbionte.** Un organismo que vive en simbiosis, por lo general, el miembro más pequeño de un par simbiótico de diferente tamaño. |
| Symbiotic: | **Simbiótico.** Capaz de vivir en una estrecha relación de mutuo beneficio con un organismo distinto. |

T

| | |
|---|---|
| Template: | **Patrón.** Una molécula que sirve de patrón para sintetizar otra. |
| Thymus: | **Timo.** Un órgano linfoide en la parte inferior del cuello, de cuyo funcionamiento adecuado al comienzo de la vida depende el desarrollo del sistema inmunitario. |
| Tissue culture: | **Cultivo de tejido.** Crecimiento *in vitro* en un medio nutritivo de células aisladas de tejido. |

| | |
|---|---|
| Tissue-type plasminogen activator (tPA): | **Activador de plasminógeno del tipo tisular.** Una proteína producida en pequeñas cantidades en el cuerpo, que ayuda a disolver los coágulos de sangre. |
| T lymphocytes (T-cells): | **Linfocitos T.** (células T). Glóbulos blancos producidos por la médula ósea, pero que maduran en el timo. Son importantes en la defensa del cuerpo contra ciertas bacterias y hongos, ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos y ayudan al reconocimiento y al rechazo de tejidos extraños. Los linfocitos T también pueden ser importantes en la defensa del cuerpo contra el cáncer. |
| Toxin: | **Toxina.** Una sustancia venenosa producida por ciertos microorganismos. |
| Toxoid: | **Toxoide.** Toxina destoxificada, pero con sus propiedades antigénicas intactas. |
| Transcription: | **Transcripción.** Síntesis del ARN mensajero (o de otra clase) en un patrón de ADN. |
| Transduction: | **Transducción.** Transferencia de material genético de una célula a otra por medio de un virus o un fago que sirve de vector; ("fagos transductores") la transferencia de determinantes genéticos de un microorganismo a otro por medio de un agente vírico-bacteriofago. |
| Transfection: | **Transfección.** Infección de una célula con ácido nucléico de un virus, que resulta en duplicación del virus completo. |
| Transfer RNA (tRNA): | **ARN de transferencia.** (ARNt). Moléculas portadoras de aminoácidos a sitios de los ribosomas donde se sintetizan las proteínas. |

T (Cont....

| | |
|---|---|
| Transformation: | **Transformación.** Cambio en la estructura genética de un organismo mediante incorporación de ADN extraño. |
| Transgenic animals: | **Animales transgénicos.** Animales a los que se introduce ADN de otra especie por microinyección o infección retrovírica. |
| Transgenosis: | **Transgenosis.** La transferencia artificial de información genética de bacterias a células eucarióticas por medio de fagos de transducción. |
| Translation: | **Traslación.** Proceso mediante el cual la información de una molécula de ARN mensajero se emplea para dirigir la síntesis de una proteína. |
| Translocation: | **Transposición o desplazamiento.** El intercambio de partes entre cromosomas que no son homólogos. |
| Transposon: | **Transposón.** Un segmento de ADN que se puede mover e insertar en varios sitios del ADN bacteriano o de un fago y que, por tanto, altera el ADN del huésped; segmento móvil de ADN capaz de cambiar de lugar en el genoma, o que en algunas bacterias es capaz de ser transferido entre un plásmido extracromosómico y un cromosoma, y que se usa a veces para introducir en un organismo genes de una fuente exógena. |
| tRNA: | **ARN de transferencia.** ARNt. |
| Tumor necrosis factors: | **Factores de necrosis tumoral.** Proteínas raras del sistema inmunitario que parecen destruir algunos tipos de células tumorales sin afectar a las sanas. |

## U

| | |
|---|---|
| U orientation: | **Orientación en U.** Descripción de una situación en la cual el vector y el fragmento de ADN insertado tienen orientaciones opuestas. |
| Untranslated sequences: | **Secuencias sin traslación.** La región de un ARNm que no se utiliza en la síntesis de una secuencia de aminoácidos de un péptido o de una proteína. |
| Uridine: | **Uridínico.** (Acido) Nucleótido, constituído por urácilo, una pentosa (generalmente ribosa) y ácido fosfórico, constituyente habitual del RNA. |

## V

| | |
|---|---|
| Vaccine: | **Vacuna.** Una preparación que contiene un antígeno, hecha con los organismos completos causantes de la enfermedad (muertos o atenuados) o partes de esos organismos. Se emplea para conferir inmunidad contra la enfermedad que causan aquéllos. Las preparaciones para vacunas pueden ser naturales o sintéticas o pueden obtenerse con tecnología de ADN recombinante. |
| Vector: | **Vector.** Un agente de transmisión; por ejemplo, un vector de ADN es una molécula autoduplicable de ADN que transmite información genética de una célula o un organismo a otro. Los plásmidos (y algunos virus) se emplean como "vectores" de ADN en la clonación bacteriana. |
| Virion: | **Virión.** Una partícula vírica elemental que consta de material genético y una envoltura de proteína. |

V (Cont....

| | |
|---|---|
| Viroid: | **Viroide.** Pequeña molécula patógena de ARN, al parecer, incapaz de codificar proteínas, que depende de la estructura del huésped para duplicarse. |
| Virology: | **Virología.** Estudio de los virus. |
| Virulence: | **Virulencia.** Capacidad de infectar o de causar enfermedad. |
| Virus: | **Virus.** Un organismo submicroscópico que contiene información genética pero no se puede reproducir por sí mismo. Para ello debe invadir a otra célula y usa partes del mecanismo reproductivo de la misma. |

W

| | |
|---|---|
| White blood cells: | **Leucocitos.** Glóbulos blancos. |
| Wild type: | **Del tipo silvestre.** La forma de un organismo que se encuentra con frecuencia en la naturaleza. |

Y

| | |
|---|---|
| Yeast: | **Levadura.** Término general para los hongos unicelulares que se reproducen en forma vegetativa y en forma asexual. Los géneros importantes incluyen Saccharomyces, Kluyveromices, Torulopsis y Candida, que se utilizan en la producción de bebidas alcohólicas, alcohol combustible (etanol), enzimas, proteínas unicelulares y productos de panadería. |

Z

| | |
|---|---|
| Zygote: | **Cigoto.** Una célula formada por la unión de dos células reproductivas maduras (huevo o cigoto rep.). |

## REFERENCIAS CONSULTADAS


1. "Biotechnology: A Glossary of Key Terms and Definitions." Davis, Calif.: Calgene Inc., 1984.

2. Biotechnology at Work: "Glossary of Terms." Rockville, Maryland, Industrial Biotechnology Association, 1985.

3. "Biotechnology: International Trends and Perspectives," Alan T. Bull, Geoffrey Holt, and Malcolm D. Lilly. Paris: Organization for Economic Cooperation and Development, OECD, 1982.

4. "Biotechnology Made Simple: A Glossary of Recombinant DNA and Hybridoma Technology." Surrey, U.K.: PJB, Publications, 1983.

5. "Commercial Biotechnology: An International Analysis." Washington, D.C.: U.S. Congress, Office of Technology Assessment, 1984.

6. Coombs, J. "Macmillan Dictionary of Biotechnology." London, The Macmillan Press Ltd., 1986.

7. Diccionario terminológico de ciencias médicas. Duodécima edición. Barcelona, Salvat Editores, S.A. 1985.

8. "DNA for Beginners", Israel Rosenfield et al. London: Writers and Readers Publishing Cooperative Ltd., 1983.

9. Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 26th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1985.

10. "High Technology Industries: Profiles and Outlooks--Biotechnology." Washington, D.C.: U.S. Department of Commerce, 1984.

11. "Recombinant DNA SAfety Considerations." Paris, Organization for Economic Cooperation and Development, OECD, 1986.

12. "The Language of Biotechnology." Bartlesville, Okla.: Phillips Petroleum Co., 1984.

13. "A Progress Report on Biotechnology," Teacher's guide. Nutley, N.J.: Hoffmann-La Roche Inc., 1982.

14. Stedman's Medical Dictionary, 24th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1982.

15. Zinsser Microbiology. Eighteen Edition. W.K. Joklik, H.P. Willet y D.B. Amos (editores), Norwalk, Connecticut, Appleton-Century-Crofts, 1984.

| FECHA DE DEVOLUCION | | | |
|---|---|---|---|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |