

LA BIOTECNOLOGÍA: POR UNA VIDA MEJOR

Fernando Peláez

Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

Presidente Sociedad Española de Biotecnología (SEBiot)

María José Hernáiz

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid (UCM)

Vicepresidenta Sociedad Española de Biotecnología (SEBiot)

RESUMEN

La Biotecnología es una palabra que a menudo se asocia en el imaginario popular y en los medios de comunicación con un componente de elevada sofisticación tecnológica. Sin embargo, esto no tiene por qué ser necesariamente así. De hecho, la humanidad lleva manipulando y utilizando los sistemas vivos en su propio beneficio desde los albores de la civilización. La revolución neolítica, que permitió la domesticación de docenas de especies de plantas y animales, que continúan proporcionando sustento a la humanidad hoy en día, no fue sino una revolución biotecnológica, que permitió, con medios relativamente rudimentarios, influir en el genoma de especies silvestres para seleccionar rasgos más útiles para el hombre. En este artículo se describen los contenidos y aplicaciones más importantes de la Biotecnología, así como la Sociedad científica que la promueve e integra socialmente en nuestro país.

1. ¿QUÉ ES LA BIOTECNOLOGÍA? LA BIOTECNOLOGÍA HASTA COMIENZOS DEL SIGLO XX.

Según la definición que proporcionó en 1992 la Convención de Biodiversidad de la ONU en Río de Janeiro, la biotecnología se define como “toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos para usos específicos”. En palabras más sencillas, la biotecnología se referiría a la intervención humana en procesos biológicos para producir efectos en beneficio del hombre.

A partir de procesos de selección en los que se cruzan especímenes con las características deseadas (semillas más grandes, etc.), que se producen como consecuencia de mutaciones debidas al azar, se genera una descendencia de individuos con caracteres progresivamente “mejorados” que se utilizan para nuevas rondas de selección. Las variedades vegetales esenciales para la alimentación como el trigo, el maíz, el arroz, y tantas otras, son en realidad especies absolutamente artificiales, con un sinnúmero de modificaciones genéticas, que han sido conseguidas a través de procesos de selección cuidadosa realizada por los agricultores del neolítico.

El trigo en particular es una especie que incorpora en sus células nada menos que tres genomas completos distintos de otras tantas especies diferentes, que de hecho existen en estado silvestre. Es por tanto un producto biotecnológico, y más que transgénico, si queremos usar esta palabra con tantas implicaciones. Comparar una mazorca de maíz con el fruto del antecesor silvestre de esta especie, el

teosinte, permite visualizar fácilmente hasta que punto pueden ser efectivos estos procesos de manipulación genética a través de procesos de selección artificial, realizados mucho antes de que la humanidad tuviera acceso al concepto de gen. Y lo mismo se podría decir de la mayoría de productos que pueblan nuestros mercados, hortalizas como los pimientos o los tomates, frutas como los cítricos (todos ellos productos híbridos) y tantos otros. La lista es verdaderamente inagotable.

Otro aspecto de la biotecnología que se remonta a los orígenes de las primeras civilizaciones, se refiere a la utilización de procesos de fermentación para la obtención de alimentos o bebidas. Productos tan importantes como el pan, el queso, el yogur, el vino o la cerveza, eran ya conocidos por las civilizaciones antiguas, existiendo múltiples evidencias de ello tanto en el registro arqueológico como en la escritura y la literatura histórica, a partir del momento en que ésta aparece. Los procesos de fermentación son procesos puramente biotecnológicos, en los que gracias a la intervención de uno o varios microorganismos (bacterias, levaduras, hongos filamentosos, dependiendo del caso), alguna sustancia propia de un producto básico resulta transformada en otro producto o productos que confiere al alimento en cuestión propiedades diferentes. Ejemplos típicos serían la fermentación alcohólica, que hace que la glucosa presente en el mosto de la uva o en la malta de cebada sea transformada, gracias a la intervención de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, en etanol, además de generar otras moléculas que determinan los aromas y sabores que serán propios del producto final.

La humanidad utilizó durante miles de años estos procesos biotecnológicos de una forma intuitiva, podríamos decir, y no fue hasta el siglo XIX que se empezaron a poner las bases para la comprensión de estos fenómenos. En dicho siglo, gracias a científicos singulares de la talla de Louis Pasteur entre otros, se consiguió determinar que esos procesos de fermentación que ya eran bien conocidos, se debían en realidad a la acción de ciertos seres vivos, los microorganismos, y se empezó a estandarizar y aplicar un control cada vez más fino sobre estos procesos, hasta sentar las bases de la industria cervecera y otros sectores.

Otro hito de la biotecnología anterior al siglo XX que se puede mencionar aquí sería el desarrollo de las primeras vacunas. Estas llevan en uso desde que en 1796 el médico inglés Edward Jenner inoculase en un joven material de una pústula de una lesión producida por una versión del virus de la viruela que se da en las vacas (de ahí la denominación de “vacuna”). Posteriormente, Louis Pasteur y otros investigadores, a lo largo del siglo XIX y primeras décadas del XX, ampliaron el repertorio de vacunas disponibles contra algunas de las enfermedades infecciosas más frecuentes. La disponibilidad de estos agentes supuso una revolución en la salud pública y ha permitido erradicar o disminuir dramáticamente la incidencia de algunas enfermedades infecciosas como la viruela, la polio, la difteria y tantas otras, que hace unos siglos representaban un auténtico azote para la humanidad, particularmente para la población infantil.

Igualmente, el descubrimiento de la penicilina y otros antibióticos a partir de los años 40¹ del siglo pasado representa otro hito impresionante de la biotecnología. La obtención de moléculas con actividad terapéutica a partir de cultivos de ciertos microorganismos, bacterias y hongos, es una de las aplicaciones de la biotecnología que más impacto ha tenido en el ámbito de la salud. El descubrimiento no sólo de nuevos antibióticos, sino también de compuestos con actividad inmunosupresora, antitumoral, antiparasitaria o anti-hipercolesteremiante, entre otras, han cambiado totalmente las expectativas de los pacientes en un amplio rango de áreas terapéuticas y han transformado la salud pública por completo, particularmente durante las décadas centrales (entre los años 40 y 80) del pasado siglo.

Los antibióticos, junto con las vacunas y la mejora general en las condiciones de salubridad que tuvo lugar en las primeras décadas del siglo XX, son en gran medida responsables de la prolongación en la esperanza de vida de la especie humana, que ha pasado de los 30-40 años a principios del siglo

¹ La publicación de Alexander Fleming describiendo la acción antibiótica de la penicilina data de 1928, pero no se desarrolló como fármaco hasta la década de los 40.

XIX hasta los 70-80 en la actualidad (y en algunas zonas del planeta, como nuestro país, incluso más de 80 años). Sin temor a exagerar, se puede decir que la biotecnología ha cambiado radicalmente las perspectivas de vida de la especie humana.

Si bien no son estas las únicas aplicaciones que se han hecho de la biotecnología a lo largo de la historia previa al siglo XX, en aras de la necesaria concisión, pasaremos a tratar a continuación como la moderna biotecnología ha desarrollado herramientas más sofisticadas para la manipulación genética de los seres vivos.

2. BIOTECNOLOGÍA Y MANIPULACIÓN GENÉTICA: LA REVOLUCIÓN DE LA INGENIERÍA GENÉTICA

Como hemos comentado ya, la manipulación genética (o modificación del genoma) de los seres vivos está en la misma base de la biotecnología y del desarrollo de la humanidad a partir del Neolítico. Al seleccionar organismos con ciertos caracteres en realidad se están seleccionando determinados genes que se transmiten a la descendencia, y que son los causantes de dichos caracteres. Sin embargo, esta forma tradicional de manipular el genoma mediante cruce y selección, además de lenta (pues hay que esperar el tiempo de generación de la especie que se trate para ver el resultado de la selección) es poco precisa, ya que frecuentemente no se selecciona un solo rasgo sino un conjunto de ellos, pues son grupos de genes o incluso genomas completos lo que se transfiere de unas generaciones a otras. Ello significa que junto con una característica deseable se puede heredar otra que lo sea menos, por lo que puede ser necesario repetir el proceso muchas veces para poder ir seleccionando solo el rasgo, o combinación de rasgos, que se desea. Sin embargo, desde las últimas décadas del pasado siglo, la moderna biotecnología ha puesto a disposición de los investigadores herramientas que permiten una manipulación genética mucho más fina y precisa.

En concreto, durante los años 70 se desarrollaron herramientas que permitían en principio cortar y pegar fragmentos de ADN, y transferirlos de unos organismos a otros. La llamada “tecnología del ADN recombinante” o “ingeniería genética” permitió en aquellos momentos hitos tan revolucionarios como la capacidad de producir insulina humana a partir de cultivos de bacterias, gracias a la posibilidad que ofrecieron estas tecnologías de aislar el fragmento de ADN (el gen) que codifica para la insulina a partir de células humanas e introducirlo en bacterias, que al crecer en cultivo producen esta hormona, esencial para el tratamiento de la diabetes.

A partir de estas primeras herramientas desarrolladas con bacterias, estas tecnologías se fueron desarrollando y adaptando para permitir el mismo tipo de manipulación en células más complejas, como las levaduras y las que forman los tejidos de animales y plantas. Finalmente, se pusieron a punto estrategias que permiten manipular genéticamente organismos pluricelulares complejos, tanto plantas como animales, si bien los retos tecnológicos han sido formidables y no todas las especies son igualmente fáciles de modificar a este nivel.

Las posibilidades que ofrece la manipulación genética son enormes. Por un lado, es posible insertar fragmentos de ADN (o sea, genes) de origen externo, como se ha mencionado anteriormente al hablar de la insulina producida a partir de la inserción del gen humano en bacterias. Esto es lo que comúnmente se denomina como “transgénesis” u obtención de “organismos transgénicos”, que son aquellos en los que se ha producido este tipo de modificación. La inserción de un gen ajeno a la especie huésped hará que el nuevo organismo produzca la proteína codificada por este gen, que estamos interesados en conseguir. Por otro lado, se puede manipular el propio genoma de la célula, sin que ello conlleve la introducción de material genético externo. En este tipo de abordajes se modifica la secuencia de nucleótidos de genes concretos (o sea, se introduce una mutación), alterando con ello la secuencia de las proteínas que codifican y, por tanto, su funcionalidad. Igualmente, la modificación introducida también puede perseguir la inactivación de la “expresión” de dicho gen, es decir, evitar que se produzca la proteína correspondiente, o bien incrementar su expresión, haciendo que aumente la cantidad de la proteína codificada presente en las células modificadas.

En la actualidad se suele usar el término “edición génica” para referirse a las nuevas tecnologías que permiten realizar este tipo de manipulaciones genéticas con gran precisión. La palabra “edición” hace referencia al hecho de que modificar una secuencia de ADN es de alguna forma un proceso análogo al de editar un texto, eliminando o añadiendo letras y palabras para componer un texto distinto.

Si bien la edición génica en sentido amplio lleva siendo posible desde hace décadas, ha sido en los últimos años cuando se han realizado avances revolucionarios en este campo, con el desarrollo de las tecnologías basadas en el sistema CRISPR/Cas², que facilita de manera extraordinaria esta tarea. Existe una gran variedad de formas de utilizar el sistema CRISPR/Cas para manipular el genoma, y constantemente aparecen nuevas variaciones de esta tecnología, que ofrecen cada vez mayor precisión y flexibilidad. Conviene aclarar que existen otras tecnologías de edición génica, siendo la tecnología CRISPR tan solo la última que se ha unido al catálogo de herramientas disponibles. La diferencia radical estriba en su relativa sencillez, eficacia y su bajo coste, que hace posible que laboratorios con relativamente poca experiencia en este campo adquieran fácilmente la capacidad de aplicar estos abordajes en su campo de estudio, con la posibilidad de usarlo en todo tipo de células y organismos. De alguna forma ha supuesto una especie de “democratización” en el ámbito de la edición génica, y sus implicaciones a futuro son inabarcables.

En resumen, la manipulación genética tanto de microorganismos como de organismos completos ha permitido a la biotecnología dar un salto cuántico en cuanto a sus aplicaciones en múltiples sectores, como veremos a continuación.

3. APLICACIONES DE LA BIOTECNOLOGÍA

Las aplicaciones de la biotecnología en la actualidad son múltiples y en muy diversos campos. Hacer un recuento pormenorizado de todas ellas sería absolutamente imposible sin sobrepasar los límites de un artículo de estas características, por lo que nos limitaremos a señalar algunos ejemplos particularmente significativos.

Al hablar de biotecnología se suelen aplicar ciertos adjetivos “cromáticos” para distinguir el ámbito de aplicación. Así, se denomina biotecnología roja a las aplicaciones en el ámbito de la salud, verde para las aplicaciones en la agricultura y ganadería, y blanca para las aplicaciones en la industria. A menudo se utilizan otros colores para designar aspectos concretos, por ejemplo, la biotecnología azul para hacer referencia a la que se relaciona con organismos marinos. Daremos aquí solo algunos pocos ejemplos de cada uno de estos “colores” de la biotecnología.

3.1. Biotecnología roja

Las aplicaciones de la biotecnología en el ámbito sanitario son realmente innumerables, y abarcan igualmente múltiples aspectos, desde la producción de nuevos medicamentos (fármacos biotecnológicos), hasta el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas (lo que se denomina “terapias avanzadas”) o las aplicaciones en el diagnóstico, por citar solo algunos de ellos.

En el ámbito de los medicamentos, y dejando de lado productos más “tradicionales” como vacunas y antibióticos (o productos microbianos con actividad terapéutica en general), ya comentados, es este un campo en el que la biotecnología basada en la ingeniería genética ha supuesto una auténtica revolución. Desde la aparición de la insulina como primer fármaco producido mediante esta tecnología, se han desarrollado un sinnúmero de otros productos denominados de forma genérica como

² El sistema CRISPR/Cas (de Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats y CRISPR-associated protein), es en su origen un mecanismo de defensa contra ciertos virus propio de bacterias, que permite a estas reconocer y dañar el ADN de dichos virus para protegerse de ellos.

fármacos biológicos o biotecnológicos (en inglés *biopharmaceuticals*), y que constituyen una aportación radical de la biotecnología moderna al *armamentarium* de que dispone la moderna medicina para tratar las enfermedades. Desde entonces, el impacto de los fármacos basados en productos biotecnológicos no ha hecho sino crecer, hasta el punto de que actualmente cerca de una cuarta parte del mercado global de la industria farmacéutica está basado en este tipo de medicamentos, constituidos principalmente por proteínas (vacunas, hormonas, anticuerpos monoclonales, citoquinas, factores de coagulación, etc.), y en mucha menor medida por ácidos nucleicos.

Ejemplos de este tipo de fármacos serían, además de las vacunas y la insulina, ya mencionados, otras hormonas, como la hormona del crecimiento o las hormonas gonadotrópicas, esenciales para los tratamientos de fertilidad y la fecundación *in vitro*, entre otras. Igualmente, factores de crecimiento como la eritropoyetina (EPO), utilizada para estimular la producción de eritrocitos en situaciones de anemia, o el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), que induce la producción de cierto tipo de leucocitos, y que se aplica, por ejemplo, en pacientes de cáncer después de un tratamiento con quimioterapia. Pero sin duda que la categoría de fármaco biotecnológico de más éxito, dejando de lado las vacunas, han sido los anticuerpos monoclonales, que representan cerca de la mitad de este mercado.

La tecnología de la producción de anticuerpos monoclonales fue desarrollada en los años 70. Un anticuerpo monoclonal es una proteína (una inmunoglobulina) producida por un clon específico de linfocitos B, y que es capaz de unirse con alta afinidad a su antígeno, que usualmente es otra proteína. Al unirse, el anticuerpo puede interferir con la función de su antígeno, y si esta proteína es relevante en el proceso patológico, tendría un efecto terapéutico. La mayoría de anticuerpos monoclonales comercializados están indicados para el tratamiento de diversos tipos de cáncer o enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn y otras).

La biotecnología también ha ofrecido oportunidades de desarrollar estrategias terapéuticas diferentes, alternativas a los tratamientos farmacológicos. La capacidad de editar el genoma de especies complejas es el fundamento de la denominada “terapia génica”, un abordaje terapéutico mediante el cual se intenta “corregir” algún gen cuyo mal funcionamiento es la base responsable de una patología. En realidad, más que corregir el gen afectado, lo que se suele intentar es reemplazarlo por una versión funcional del mismo, o simplemente incorporar una versión funcional adicional en el genoma de las células, para proporcionar a éstas la capacidad de producir la proteína que devuelva al tejido y al organismo a su estado normal. La utilidad de este tipo de abordajes se centra en enfermedades asociadas inequívocamente a alteraciones en genes concretos, que no suele ser el caso de las enfermedades de mayor prevalencia, que suelen ser multifactoriales. En todo caso, existen algunos productos en el mercado ya que dan respuesta a este tipo de patologías, tales como la talasemia, enfermedad en la que los pacientes presentan una deficiencia en la producción de hemoglobina. Un factor a tener en cuenta con este tipo de tratamientos en todo caso es su elevado coste (más de 1 millón de euros por paciente).

Otro tipo de abordaje terapéutico que ha sido posible desarrollar gracias a los avances de la biotecnología sería la denominada terapia celular. Este término se refiere a la infusión o implantación en el paciente de células de algún tipo, con fines terapéuticos, y se presenta en diversas modalidades, unas más avanzadas que otras en cuanto a su aplicación actual en la clínica. Por ejemplo, los trasplantes de médula ósea en pacientes con algunos tipos de leucemia son un ejemplo “clásico” de terapia celular, que lleva décadas en uso. En estos trasplantes lo que se está haciendo es sustituir las células malignas (eliminadas previamente mediante un tratamiento con radio o quimioterapia) por nuevas células madre hematopoyéticas presentes en la médula, conseguidas de un donante compatible (o incluso de muestras de sangre del propio cordón umbilical), que regenere las poblaciones de células sanguíneas afectadas. Otro tipo de terapia celular también en el ámbito del cáncer, que se encuentra en fase de desarrollo muy avanzado, con varios productos ya aprobados para su uso en la clínica en los últimos años, es la terapia con células CAR-T. Este abordaje consiste en obtener linfocitos del sistema

inmune del propio paciente y manipularlos genéticamente en cultivo para hacerles capaces de reconocer alguna proteína propia del tumor, de manera que ataquen y eliminen a las células que exhiben esta proteína, una vez esos linfocitos manipulados se vuelven a trasfundir al paciente.

En teoría, la terapia celular podría dar respuesta a otros tipos de patologías en las que sea necesario regenerar un tejido dañado (por ejemplo, en enfermedades neurodegenerativas, o en infartos), pero su aplicación en este terreno está todavía a un nivel más experimental y existen problemas para su aplicación que todavía están por resolver. En todo caso, es un ámbito de gran actividad a nivel de investigación y que irá paulatinamente generando soluciones que llegarán a la sociedad.

Por otra parte, además de nuevos fármacos y estrategias para tratar las enfermedades, la biotecnología ha aportado grandes avances en el campo del diagnóstico. Habría que señalar aquí que la tecnología de la ahora tan conocida PCR (*polymerase chain reaction*) es uno de los principales hitos de la biotecnología, que ha tenido innumerables repercusiones y aplicaciones, no solo en el diagnóstico médico. La PCR es una tecnología que esencialmente se basa en “amplificar” regiones de DNA conocidas (es decir, generar millones de copias de una secuencia dada), para poder a posterior utilizarlas con algún fin. En el ámbito del diagnóstico, ser capaz de detectar un fragmento de DNA en particular en una muestra puede permitir diagnosticar la presencia de un patógeno (así funciona el test de PCR del COVID-19, por poner un ejemplo tan de actualidad), pero también detectar la presencia de una mutación que puede ser relevante para el tratamiento de un cáncer.

Como curiosidad, la tecnología de la PCR se basa en la utilización de unas enzimas, las DNA-polimerasas, aisladas de microorganismos termófilos, es decir, que viven en condiciones de temperatura extrema (más de 90°C). La primera de estas enzimas, capaces de sintetizar moléculas de DNA a partir de un molde, se aisló de una bacteria conocida como *Thermus aquaticus*, aislada de un geiser en el parque de Yellowstone. Esta capacidad de funcionar a altas temperaturas hace posible su utilización para ciclos sucesivos de amplificación del DNA, ya que en el proceso es esencial calentar la muestra para separar las dos hebras de la doble hélice del DNA, y obviamente si al calentar la muestra se inactivan las enzimas usadas para amplificar, el proceso sería inviable.

Sin entrar a profundizar, otros métodos de diagnóstico utilizados a nivel doméstico, como los glucómetros que utilizan los pacientes diabéticos para estimar sus niveles de glucosa en sangre, o los tests de embarazo, por no hablar de los tests de antígenos usados para el diagnóstico del COVID-19, son otras tantas aportaciones de la biotecnología en este terreno.

3.2. Biotecnología verde

La manipulación genética de plantas, como hemos comentado, es consustancial al ser humano. Los agricultores llevaban siglos seleccionando variedades y rasgos deseables de especies vegetales en sus cosechas, o generando especies híbridas, artificiales, que no existen en la naturaleza (no otra cosa son las especies de cítricos que compramos a diario). En tiempos más recientes, se han utilizado varios métodos de inducción de mutaciones al azar (mediante agentes químicos o radiaciones ionizantes) para conseguir variedades de interés. La llamada “revolución verde”, que en los años 60-80 del siglo XX permitió incrementar dramáticamente la productividad agrícola en todo el mundo, se basa, además de en factores como la mecanización o el uso de fertilizantes y plaguicidas, en la utilización de variedades de trigo, arroz, maíz y otros cereales con propiedades nuevas (con mayores rendimientos) obtenidos de esa forma.

Sin embargo, las posibilidades que ofrece la biotecnología moderna desde los años 90, de introducir genes específicos en especies vegetales, o editar su genoma para cambiar sus características, han llevado un paso más allá estas capacidades. La manipulación genética de plantas se ha usado fundamentalmente para introducir en ellas genes de resistencia a ciertas plagas o a herbicidas,

procedentes de otras especies. El número de especies transgénicas que se han desarrollado a nivel de laboratorio es muy grande, aunque muy pocas han progresado hasta la fase de producción agrícola, siendo el maíz, la soja, el algodón y la colza las especies principales que han sido objeto de estos desarrollos biotecnológicos. Variedades transgénicas de estas especies se cultivan en gran parte del mundo, particularmente en los continentes americano y asiático. En Europa, aunque el cultivo de algunas de ellas está autorizado por las autoridades, la presencia de los cultivos transgénicos es verdaderamente marginal, pues solo se cultivan cantidades mínimas de maíz transgénico resistente a la plaga del taladro, un insecto que ataca a esta especie.

Más allá de las variedades transgénicas citadas, en las que se han introducido características destinadas a mejorar la producción, se pueden hacer otros tipos de modificaciones genéticas que añaden propiedades nuevas, si bien prácticamente ninguna de ellas ha llegado al mercado aún. Uno de los ejemplos más interesantes sería el llamado “arroz dorado”, una variedad de arroz a la que se han incorporado los genes necesarios para producir beta-carotenos, el precursor de la vitamina A, que podría usarse para complementar la dieta en países en los que la carencia de esta vitamina es endémica. A día de hoy esta variedad está aprobada para su utilización en la alimentación humana en algunos países (EE.UU, Australia, Canadá, entre otros), aunque solamente en Filipinas se está cosechando.

Hay que añadir aquí que la manipulación genética en plantas no goza precisamente de una buena reputación. Las connotaciones negativas del término “planta/cultivo transgénico” son innegables, en buena parte debido al éxito de las campañas de desprestigio de cara a la opinión pública promovidas por las organizaciones ecologistas, que han hecho de este uno de sus campos de batalla prioritarios. Y también, como consecuencia del pésimo trabajo realizado por las organizaciones teóricamente interesadas en su implementación (empresas, gobiernos), que entre otros errores, han sido incapaces de articular un discurso convincente basado en la evidencia científica, especialmente en Europa, donde la regulación sobre este tipo de productos es particularmente restrictiva.

Otra interesante aplicación de la transgénesis en plantas es su utilidad para crear “biofactorías” cultivables para producir proteínas de interés. El primer fármaco aprobado de este origen (en 2012) es una enzima humana utilizada para tratar la enfermedad de Gaucher, una enfermedad genética rara causada por la deficiencia en dicha enzima (glucocerebrosidasa). El fármaco (taliglucerasa alfa, Elelyso®) se obtiene a partir de una zanahoria modificada genéticamente. Existe un buen número de fármacos biotecnológicos producidos en plantas, incluyendo vacunas, anticuerpos monoclonales y otros tipos, en distintas fases de desarrollo preclínico y clínico.

Con el desarrollo de las tecnologías de edición génica tipo CRISPR es posible acelerar los procesos de generación de variedades en los que no entra en juego la introducción de ADN exógeno, y que podrían ser más fácilmente aceptados por la opinión pública. Es decir, no serían plantas transgénicas (no habrían incorporado genes procedentes de otras especies), sino plantas modificadas en algún gen propio cuya función se quiere alterar. Por ejemplo, las manzanas se vuelven marrones al cortarlas debido a la actividad de una enzima que produce melanina (pigmento de color marrón) a partir del oxígeno del aire y los compuestos polifenólicos presentes en las células de la manzana. Pues bien, es posible inactivar el gen correspondiente, evitando que se produzca esta enzima, con lo que se consiguen manzanas que no pardean tras cortarlas. Este producto (Arctic® apples) ya se distribuye en varios países desde 2017, si bien no se consiguió mediante la tecnología CRISPR sino usando otro método. En Japón han aprobado recientemente para el consumo dos especies de peces editados genéticamente mediante CRISPR, que alcanzan mayor tamaño que sus homólogos no editados, así como una variedad de tomate enriquecido en GABA (ácido gamma-aminobutírico), un suplemento alimenticio ampliamente utilizado en ese país. Existen numerosos ejemplos de otras variedades vegetales manipuladas mediante CRISPR u otras herramientas, en fases avanzadas de investigación, y que sin duda irán llegando al mercado progresivamente.

3.3. Biotecnología blanca

La biotecnología industrial está relacionada con la utilización de sistemas biológicos para la fabricación, transformación y degradación de moléculas, utilizando procesos enzimáticos y fermentativos, para aplicaciones en diferentes sectores industriales como el de los materiales, químico, energético, alimentación o farmacéutico. En estos casos, los procesos biotecnológicos se emplean como una alternativa competitiva a los procesos químicos convencionales, que conlleva ventajas económicas y medioambientales. La biotecnología industrial se asocia generalmente con el desplazamiento de materias primas fósiles por otras basadas en materiales biológicos o renovables, así como con el ahorro energético, de residuos, e inferior impacto ambiental. Este es un campo en auge al servicio de la industria en general, centrado en la utilización de sistemas biológicos como células enteras o enzimas, que son utilizadas como biocatalizadores para producir productos de interés en la Industria. La utilización de enzimas y/o células con sustratos no naturales, es lo que denominamos “biocatálisis”.

Como ya se ha comentado, el empleo de biocatalizadores en el beneficio del ser humano data de varios milenios atrás. En el antiguo Egipto y otras civilizaciones antiguas se empleaban ya enzimas para la fermentación de azúcares y la producción de bebidas fermentadas (vino y cerveza) y alimentos de uso diario como el pan o el queso. En su génesis, la biocatálisis se basaba en el uso de células enteras donde las bacterias o levaduras eran usadas para llevar a cabo los procesos químicos. En 1858 Louis Pasteur alcanzó un hito histórico al realizar la resolución cinética del ácido tartárico en su forma racémica. Así, empleando un medio de cultivo donde estaba presente el hongo *Penicillium glaucum*, la fermentación cesaba tan pronto como el enantiómero (R,R) se había consumido, lo que permite aislar inalterada su antípoda de configuración (S,S). Desde este momento, el uso de los biocatalizadores comenzó a desarrollarse a través de modelos enzimáticos, dejando las aproximaciones empíricas poco a poco a un lado. A lo largo de los años el empleo de las enzimas en síntesis orgánica fue alcanzando su madurez, desarrollándose las primeras biotransformaciones industriales en la década de los 50 del siglo pasado.

Desde entonces, las aplicaciones de la biotecnología industrial en productos habituales en nuestra vida cotidiana son innumerables. Por ejemplo, las enzimas, habitualmente aisladas de microorganismos, son componentes habituales en los detergentes de uso doméstico, y se utilizan igualmente para el procesamiento de productos textiles o de alimentos. A partir de microorganismos (a menudo manipulados genéticamente) se producen innumerables compuestos de utilidad en múltiples campos: aditivos alimentarios como el aspartamo, aminoácidos, vitaminas, productos farmacéuticos (antibióticos beta-lactámicos y otros), compuestos orgánicos de utilidad industrial como la acetona, el butanol, el butanodiol, o bioplásticos. La biotecnología también ha permitido la producción de biocombustibles (bioetanol, biodiesel, biogás) como alternativa a los combustibles fósiles, y se puede utilizar en procesos de “biorremediación” para facilitar la recuperación de ambientes contaminados, entre otros usos.

Sin lugar a duda, el descubrimiento por parte de Zaks y Klibanov de que algunas enzimas, especialmente las hidrolasas, pueden llevar a cabo transformaciones en medios anhidros, ha marcado un antes y un después en el transcurrir de la biocatálisis. Este hallazgo ha permitido el uso de biocatalizadores en medios orgánicos, evitando el uso de sistemas acuosos que dificultan en gran medida la solubilidad de muchas familias de compuestos orgánicos. La selectividad de los procesos se ha visto altamente influenciada también por ellos, ya que en estas condiciones es posible evitar reacciones indeseadas de hidrólisis y/o racemización, pudiendo obtener un compuesto orgánico con excelentes rendimientos. Todo ello ha requerido el diseño de biocatalizadores modificados, especialmente en forma inmovilizada con el fin de conferirles una mayor estabilidad.

La biocatálisis juega hoy en día un papel relevante en el diseño de procesos sostenibles para la preparación de moléculas orgánicas. El descubrimiento de la actividad enzimática en disolventes

orgánicos, así como la posibilidad de modificar los biocatalizadores a través de métodos de inmovilización en su superficie, o bien su secuencia de aminoácidos mediante métodos de biología molecular, ha permitido el diseño de catalizadores robustos y atractivos para el sector industrial. En este sentido se han desarrollado numerosas herramientas que han permitido mejorar a los biocatalizadores: técnicas “ómicas”, bioinformática, ingeniería de proteínas, ingeniería metabólica, ingeniería de bioprocesos, todas ellas han jugado un papel clave llevando los desarrollos de laboratorio a planta piloto y posteriormente a plantas industriales.

Entre las técnicas de ingeniería de proteínas incorporadas a la biocatálisis, cabe señalar que, en 2018, se concedió el premio Nobel de Química a la Prof. Frances Arnold, del *California Institute of Technology* (CALTECH), por su visionaria idea de extraer el inmenso potencial de la evolución natural y ponerlo al servicio del diseño de moléculas de nuevo cuño: el desarrollo de la evolución molecular dirigida. La evolución dirigida es una estrategia universal de ingeniería molecular que traslada a escala de laboratorio el ilimitado poder de la evolución, enfocándolo fundamentalmente al diseño de enzimas (y en algunos casos, también rutas metabólicas o incluso microorganismos completos) con características mejoradas. Esta metodología disruptiva emula de manera simplificada los principios adaptativos naturales, pero a escala de laboratorio, y los aplica para modificar incontables propiedades en enzimas de interés biotecnológico, por ejemplo, que la enzima funcione a altas temperatura, pHs extremos, o en medios no convencionales, modificaciones en actividades, regio-, quimio- o estero-selectividades, búsqueda de promiscuidad de sustrato o catalítica, expresión funcional, etc.

Así, distintos biocatalizadores pueden trabajar en condiciones similares de reacción, lo que ha dado lugar al desarrollo de procesos concurrentes acortando rutas químicas existentes o reacciones en cascada. Esto se ha traducido en el diseño de estrategias sintéticas más directas que transcurren con excelentes rendimientos y selectividades. La implementación de las biotransformaciones en empresas químicas multinacionales, así como la aparición de compañías biotecnológicas en las últimas décadas, es un reflejo actual de la relevancia de las enzimas como herramientas de gran utilidad en procesos sintéticos.

Otro aspecto importante que ha hecho que los procesos biocatalíticos adquieran un papel más relevante a nivel industrial ha sido la necesidad de hacer más sostenibles todos los procesos industriales. Históricamente el éxito de una transformación química venía determinado por el rendimiento alcanzado en el producto obtenido. Sin embargo, el esfuerzo de las agencias mundiales para la protección del medioambiente ha sido el detonante para presentar a la química como un medio de bienestar en lugar de un problema social. De esta manera, se ha concienciado a los científicos para el desarrollo de procesos sintéticos dentro de las pautas que marca la química sostenible y sus 12 principios, recogidos intencionadamente bajo el término inglés “*PRODUCTIVELY*” (de manera productiva): *Prevent wastes; Renewable materials; Omit derivatization steps; Degradable chemical products; Use safe chemical methods; Catalytic reagents; Temperature, Pressure ambient; In process monitoring; Very few auxiliary substances; E-factor, maximise feed in products; Low toxicity of chemicals products; Yes, it is safe.*

Los disolventes constituyen el mayor porcentaje de residuos que se genera en la industria química y farmacéutica, teniendo un gran impacto en el aumento del factor E. Por ello, muchas compañías se han centrado en minimizar el uso (o sustituir) los disolventes tóxicos tradicionales por disolventes neotéricos (innovadores), desarrollando guías para ayudar a los químicos en la selección de disolventes más sostenibles. Entre dichos solventes los más utilizados en biocatálisis son los fluidos supercríticos, líquidos iónicos y los disolventes que provienen de biomasa (biodisolventes), siendo todos ellos una realidad y una excelente alternativa para muchos procesos industriales.

Por todo lo indicado, el vertiginoso avance de múltiples áreas científicas ha permitido que actualmente la biocatálisis se presente como herramienta útil de síntesis y con una aplicación evidente

en el sector industrial. Los avances alcanzados gracias a la modificación de los biocatalizadores a través de estrategias de inmovilización de enzimas, uso de disolventes sostenibles, diseño racional basado en técnicas de modelización molecular e ingeniería genética, ha permitido mejorar las actividades enzimáticas. Su compatibilidad con otros biocatalizadores y catalizadores no enzimáticos ha permitido a su vez el diseño de procesos altamente complejos pero que transcurren con una excelente selectividad y alta eficacia, tanto energética como atómica. Sin lugar a duda, los avances conseguidos en el campo de la biocatálisis han dado lugar a la aparición de biocatalizadores más efectivos, estables y robustos, que siendo compatibles con el uso de diversas técnicas, facilitan la formación de los productos finales.

4. LA BIOTECNOLOGÍA EN ESPAÑA: SEBIOT

La Sociedad Española de Biotecnología, SEBiot (<http://www.sebiot.org>) fue constituida formalmente en el año 1989, siendo su finalidad la de promover en España el desarrollo de la biotecnología en todas sus ramas y actividades. Durante este tiempo SEBiot ha sido testigo y partícipe de la gran evolución del campo, y de forma permanente ha trabajado para transmitir sus avances a través de publicaciones, congresos y actividades formativas. Sus principales objetivos han sido y son; potenciar la investigación y facilitar la transmisión de conocimientos en biotecnología, constituir un foro de intercambio de ideas e información entre biotecnólogos, profesionales del sector y la sociedad en general, canalizar las relaciones de colaboración con entidades científicas públicas, privadas, así como sociedades y asociaciones afines nacionales e internacionales y promover y organizar congresos, cursos, seminarios y patrocinar publicaciones científicas.

SEBiot es una de las Sociedades Científicas más relevantes existentes en el Estado Español. Cuenta con un importante número de socios, investigadores pertenecientes a prácticamente la totalidad de los centros de investigación y universidades comprometidos con la biotecnología en nuestro país en sus diferentes ámbitos, industrial, farmacéutico, agrícola, biosanitario, académico, etc. Para facilitar su funcionamiento, SEBiot está organizada en diferentes secciones: Biocatálisis aplicada, Biotecnología ambiental, Biotecnología y salud, Biotecnología vegetal, Bioinformática, Ingeniería bioquímica, Biotecnología alimentaria, Biotecnología microbiana, y Biotecnología y sociedad. Recientemente se ha creado la sección de “Jóvenes Biotecnólogos” que sirve como punto de encuentro y plataforma de debate entre los diferentes profesionales jóvenes que integran la disciplina. La experiencia acumulada por los socios de SEBiot no solo en sus respectivos campos de investigación, sino igualmente en actividades dirigidas a la divulgación de la ciencia para un público más general, ayuda enormemente a conseguir los objetivos planteados.

Una de nuestras principales actividades es la organización y fomento de congresos relacionados con la biotecnología. En junio de 1990 tuvo lugar el primer congreso de Biotecnología organizado por SEBiot, denominado “BIOTEC 90” o 3º Congreso Nacional de Biotecnología, que se celebró en la Universidad de Murcia. Anteriormente se habían celebrado dos reuniones previas que sirvieron para que fuera tomando cuerpo la creación de SEBiot y el inicio de los primeros congresos centrados en promover la biotecnología en España. Estas fueron la 1ª Reunión Nacional de Biotecnología en 1986, organizada por el Dr. Juan Francisco Martín, de la Universidad de León, y dos años después se celebró en 1988 en Barcelona la 2ª Reunión Nacional de Biotecnología, ya con la denominación de congreso, como “BIOTEC 88” o 2º Congreso Nacional de Biotecnología. Desde entonces la Sociedad organiza su congreso nacional cada dos años con objeto de debatir aspectos actuales de la ciencia de la biotecnología y sus avances, así como obtener una visión general de la situación de la misma en España.

Las actividades de SEBiot en el campo de la educación y la divulgación de la biotecnología han sido frecuentes. Como ejemplo, en octubre del año 2014, durante la Semana Internacional de la Biotecnología, SEBiot organizó un ciclo de Conferencias y Talleres prácticos, en el que colaboraron el Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC) y la Universidad Complutense de Madrid. Las

actividades desarrolladas tuvieron una notable repercusión, que nos permitió comprobar el interés que despiertan estas actividades de divulgación, tanto entre estudiantes de Biotecnología y otros grados y masters relacionados, como entre profesores de primaria y secundaria y alumnos de institutos y colegios.

Con el objetivo de avanzar en la promoción e integración de países mediante la Biotecnología, SEBiot lideró la idea de unir a las diferentes Sociedades Iberoamericanas de Biotecnología para poner en marcha la iniciativa de celebrar un congreso global que culminó con la organización en Salamanca, del "I Congreso Iberoamericano de Biotecnología" que integrado con el BIOTEC 2016. Este congreso fue un referente mundial en el sector biotecnológico de los países iberoamericanos, buscando fortalecer los nexos de unión entre los países de América del Sur y la Península Ibérica. Para ello se promovió la colaboración de las Sociedades de Biotecnología de otros países iberoamericanos, en particular con las de Brasil, México y Colombia. La biotecnología constituye uno de los campos de conocimiento y desarrollo científico más prometedores para el siglo XXI, y España y Portugal se sitúan como un referente europeo en producción biotecnológica. Según el último informe de ASEBIO, en 2019 las empresas biotecnológicas españolas aumentaron significativamente su facturación en un 20,8%, aproximándose a los 12.000 millones de euros de facturación total, y superando, por primera vez, el 1% del PIB total. Esta disciplina también se ha desarrollado ampliamente en los países iberoamericanos. Este congreso ha tenido dos ediciones posteriores, BioIberoamérica 2018 celebrado en Brasil, y el congreso BioIberoamérica 2022 celebrado recientemente en Braga, Portugal. En todos ellos, expertos de estos países exponen sus trabajos más recientes y discuten sobre los problemas, avances y proyecciones futuras de la biotecnología en el marco común iberoamericano.

SEBiot también promueve la realización de simposios especializados por parte de sus diferentes secciones. Destaca en este aspecto la sección de Biocatálisis, la cual ya ha organizado tres ediciones de sus Jornadas de Biocatálisis (2016 en Madrid, 2018 en Oviedo y 2021 en Murcia). Este tipo de simposios proporcionan a los científicos más jóvenes la oportunidad de presentar comunicaciones orales y posters y conocer e interactuar con científicos de relevancia nacional.

Además, y desde el año 2003, SEBiot es "*Branch Office*" de la Federación Europea de Biotecnología (EFB) y a nivel nacional es miembro de la Confederación de Sociedades Científicas de España (COSCE). En ambas no solo es socio, sino que además participa dando apoyo y difusión de sus propuestas entre nuestros socios. También cabe mencionar la colaboración de SEBiot con la Asociación ComunicaBiotec, una sociedad formada por periodistas, consultores, investigadores o empresarios del sector biotec dedicados a la divulgación de la biotecnología, y mediante este acuerdo se comprometen a impulsar de forma conjunta la divulgación de la biotecnología.

En resumen, SEBiot es una sociedad científica vibrante y concienciada de la creciente influencia que la biotecnología está adquiriendo en la realidad que se está configurando tanto en nuestro país como a nivel internacional, por lo que es imprescindible disponer de una entidad capaz de canalizar las actividades e iniciativas científicas desarrolladas por los investigadores especialistas en este ámbito, abriendo canales de comunicación con la sociedad y los poderes públicos.