

# BIOTECNOLOGIA Y SUBDESARROLLO\*

Emilio Yunis

Si la intención de esta conferencia era tratar con ustedes el tema: "manipulación genética y fertilización *in vitro*", me he propuesto hacerlo refiriéndome en forma más amplia a la Biotecnología, término que se ha reservado para el conjunto de procedimientos, conocimientos y técnicas cuyo objetivo es hacer una ingeniería de los procesos vitales, una ingeniería para fines comerciales.

Su propósito es múltiple. Si bien es cierto que lo que se conoce como los procedimientos del DNA recombinante y de la ingeniería genética constituyen la esencia de un portentoso adelanto técnico, no son menos importantes sus proyecciones industriales, avasallantes en sus perspectivas, ni la dimensión que alcanza la modificación de procesos vitales cuya culminación bien podría ser la perplejidad al enfrentarla a todo el proceso evolutivo previo. Por creer que el conjunto de la Biotecnología se mueve en esas dimensiones extremas, y por creer que los individuos y sobre todo los científicos, debemos adquirir compromisos con el presente y en particular con el devenir, me he impuesto esta tarea. Pero también porque la ingeniería genética humana o terapia génica como se la llama hoy, puede entenderse mejor en ese contexto. Mirada en el conjunto de la Biotecnología, aquella es un campo que apenas se esboza, pero que sin duda tendrá una muy importante aceleración en el inmediato futuro.

Según algunos los cambios que se anuncian y las tempestades próximas le confieren a la ingeniería genética importancia comparable a la Física Atómica o a la microelectrónica. Otros van más allá indicando que la transformación de la sociedad será aún mayor que la lograda por la revolución industrial. Se considera la revolución biotecnológica como diseñada para perpetuar en el poder a la clase dominante y para dejar en pie las estructuras existentes, industrias, compañías, corporaciones de capital, multinacionales, universidades, centros de investigación pero, en cierto sentido, reformuladas todas para perpetuar el modo de producción actual. Los cambios que ella impone se refieren a los valores sociales, a las relaciones

entre grupos, a la vida y el manejo de las universidades, a las relaciones comerciales y a las estructuras de dominación y dependencia. En una palabra, esta revolución es capaz de ocasionar cambios radicales en la vida de la sociedad manteniendo la estructura del poder. Es, en una buena aproximación, una revolución de las corporaciones del capital para las corporaciones del capital. Podría, si sus logros colman las expectativas, ser una redención material para la humanidad; sin embargo, por sus primeras realizaciones, por la pugnacidad que se vive entre quienes la llevan a cabo, y por guiarse esencialmente según la ecuación costo beneficio, es esto último lo que la determina y lo que la convierte en enemiga temible para el Tercer Mundo.

De manera simplista, la biotecnología es muy antigua. Durante miles de años, muchas por no decir todas las culturas han empleado procedimientos biológicos en la elaboración de alimentos, colorantes, drogas, adhesivos, papel, fertilizantes. Casi con la adquisición de la agricultura surge la biotecnología que permite fermentar bebidas, o elaborar quesos, lo que posteriormente culminará en las industrias cerveceras, vinícolas y de productos lácteos. Con todas ellas hemos convivido casi sin darnos cuenta, auncuando el testimonio de Pasteur y de su obra establecen lo contrario.

Sin embargo, la esencia de la biotecnología de la que nos ocupamos hoy es diferente. Si bien se encuentran microbios en la naturaleza que pueden metabolizar el petróleo, o vivir en ácido hirviante, o enloquecerse por el uranio, el cadmio o el cobre, o degradar pesticidas –y la lista es muy numerosa–, de lo que se trata hoy es de reorientarlos en algunos casos –se dirá bien reprogramarlos–, o aún de crearlos especialmente, moviendo genes alrededor, empalmándolos dentro de alguno ciertos nuevos genes, con lo cual se logra dotar a un organismo receptor de una especificación nueva. Si, como resultado de la evolución. Las "habilidades" especiales de algunos genes se han quedado más en organismos rezagados, o si genes de otros organismos revelan una mejor "aptitud", de lo que se trata ahora es de reunirlos, ponerlos juntos o empalmarlos en una estructura viva, llámese virus, bacteria, levadura, célula animal o vegetal, en condiciones tales que su multiplicación en co-

\* Conferencia dictada en sesión plenaria de la Academia Nacional de Medicina en el mes de Junio de 1985.

pias colosales pueda hacer más eficiente la producción. Es la capacidad para movilizar genes dentro de los organismos, su reprogramación con instrucciones hereditarias tomadas de otros, lo que es central a esta nueva fase del desarrollo industrial. Dicho de otra manera, lo que revoluciona la producción industrial es la transferencia controlada de información genética a un organismo receptor, ya sea una bacteria, una levadura, una planta o un animal.

## Un poco de historia

Tomando como referencia el siglo XVI –los postulados aristotélicos no se diferencian de manera importante de lo que dicen los sabios de entonces–, los seres vivos no se reproducen sino que son engendrados. El nacimiento de cada ser vivo es un acontecimiento único, independiente de los demás. Cada ser vivo generado, y la distancia entre el alma y el cuerpo es nítida. La vida se da porque el alma es introducida, lo que suministra el impulso vital, y la muerte no es otra cosa que el retiro de la misma. A partir del siglo XVII con la obra de Descartes y con el impulso al desarrollo de la Física hecho por Galileo, la Ciencia entrará a ocuparse del Orden, con vigencia inmediata en el ámbito de la Naturaleza, lo que desata el apogeo de la clasificación. El modelo del mundo viviente que se constituye lleva a concebir la Naturaleza como un catálogo de formas, cada una moldeada por el Creador de manera genial, cada una ocupando un lugar en una cadena que va desde la materia inanimada hasta Dios. El conocimiento se ocupa de la estructura visible pero establece comparaciones entre los seres vivos, de donde surgen magníficos sistemas de clasificación y la definición de especies, géneros, órdenes, etc. Es la época de la clasificación en Botánica y Zoología, la que encuentra su apogeo en el sistema taxonómico de Linneo. Carl Linneo es un hombre de la época de la Encyclopédia y su obra es una enorme contribución a ella. Se convierte en uno de los dos grandes encyclopedistas de la naturaleza. En 1707, fecha muy importante en la historia de la biología, nacen los dos grandes naturalistas del siglo XVIII: Linneo y Buffon. En 1708 les aparecerá un par: Haller. Todos estarán preocupados por la unidad de las diversidades manifestaciones de la vida, desde ángulos diferentes. En todos ellos ronda la idea de una composición elemental de todo ser viviente: en Linneo la idea se oculta bellamente en los ciclos vitales que integran a los animales y vegetales en descomposición para convertirlos en nuevos seres vivientes, mientras Haller, y sobretodo Buf-

fon, insisten en la búsqueda de una unidad viviente que pueda jugar el doble papel de principio, como existencia primordial, y como razón de intelligibilidad. Haller, como fisiólogo, postulará la teoría de las fibras como unidad fundamental de su concepción, en tanto que Buffon, a partir de su “*Histoire des animaux*”, expondrá la teoría de las “moléculas orgánicas” a la que llega esencialmente guiado por el razonamiento. Linneo a través de su vida se enfrentará con su idea central, la de los órdenes naturales creados por Dios y llega a reconocer la existencia de especies. Su “*Systema Naturae*” reflejará en buena medida los cambios que enfrenta su pensamiento hasta llegar a suprimir, en la última edición, su afirmación según la cual no se producen jamás nuevas especies.

Se plantea entonces cómo es posible que se perpetúe ese catálogo de formas a través de sucesivas generaciones. El descubrimiento del microscopio se convertirá en arma poderosa para acelerar el conocimiento pasando por fases interpretativas que guardan correspondencia con el momento histórico y social en que se suceden. El microscopio vuelve visibles formas hasta entonces no sospechadas; con el descubrimiento de los espermatozoides se llega a la teoría de la preformación y del homúnculo, en un intento por lograr el nacimiento de un ser vivo sin concurso divino, apelando solamente a las leyes de la mecánica, para que se desarrolle algo que existe en miniatura. En cierto sentido la teoría de la preformación prefigura lo que modernamente llamamos “clonación”, pues asume para la generación de un ser vivo un determinado número de ejemplares idénticos, copias idénticas contenida cada una de ellas en la otra. Por cerca de dos siglos se impone esta teoría como si aguardara al surgimiento del cálculo, para ser destruida por Buffon y Maupertuis, destacados newtonianos quienes presuponen que en el líquido seminal se encuentran partículas dispersas para formar cada uno de los órganos del cuerpo y que fuerzas mecánicas se ocuparán de agruparlas en la generación siguiente, según un molde preestablecido.

## El surgimiento de la Biología y de la evolución

A finales del siglo XVIII y principios del XIX surge otra forma de comprender al mundo. La distinción entre lo viviente y lo no viviente se hará más nítida, el énfasis se pondrá no en las diferencias de estructura entre los organismos sino en la búsqueda de elementos comunes a ellos. La palabra, mejor, la definición de la Biología, hasta entonces

inexistente, juega un papel determinante. La distinción entre lo orgánico y lo inorgánico se precisa. La búsqueda de elementos comunes en las estructuras de los seres vivos permite el desarrollo de la Anatomía Comparada y ésta a su vez lleva a establecer que estructuras diferentes en los organismos cumplen funciones similares. El perfeccionamiento del microscopio permitirá una mayor comprensión de la célula y el surgimiento de la piedra angular de la Biología, la Teoría Celular, con su postulado central: "toda célula procede de una preexistente", posterior al reconocimiento de que la célula es el único componente de todos los seres vivientes. Casi un siglo después lo que se vislumbraba en Linneo, Buffon y Haller, pasando por las observaciones casi incidentales de Hooke, Malpighi y otros, llegó a concretarse en la Teoría Celular.

Con el conocimiento de las células, un vuelco importante se establece: se trata ahora de relacionar las estructuras anatómicas con las células que las constituyen, de vincular el mundo visible, el de las formas, con lo invisible y microscópico. El énfasis se pone aquí en el conocimiento de las funciones y, a partir del siglo XIX, y como una hija de la Biología, la Fisiología entrará a ser parte fundamental en la estructuración del conocimiento de los seres vivos. Pero, hasta entonces, la noción de tiempo no se ha introducido en la comprensión del mundo vivo, los seres vivientes no tienen historia -como diría alguien, al fin y al cabo parece que nada les hubiera ocurrido desde el diluvio-. La noción de tiempo se introduce tanto por los desarrollos esbozados como por el conocimiento de que la tierra tiene historia, tiene edades y tiene cronología.

Todos los cambios ocurridos a la tierra debían haber actuado sobre los organismos. Los trabajos de Lyell -a quien estuvo íntimamente ligado Darwin- permiten comparar las formaciones geológicas en el tiempo y en el espacio y establecer que los factores que antaño actuaron sobre la tierra son los mismos que actúan hoy, lo que lleva a comprender que los cambios en los organismos vivientes lejos de ser súbitos han sido progresivos. La teoría de la Evolución con la Selección Natural podrá hacer ya su aparición. Las connotaciones que la acompañan, de lucha y competencia, tienen que darse necesariamente en un siglo XIX de rápida industrialización, de prácticas mercantiles agresivas y de intensificación de las luchas entre el capital y el trabajo. El momento social asimiló dicha teoría como una que miraba a los organismos no como los productos de designios, sino como el

resultado de milenarios de competencia con otras especies, en la cual las especies mejor adaptadas sobrepasan a sus competidoras.

La Selección Natural no es otra cosa que poner a interactuar a la herencia y al medio ambiente; ella no dice nada distinto a que ciertos seres se reproducen mejor que otros en ciertas condiciones lo que lleva a que, naturalmente, sean seleccionados.

## La Genética y la Biología Molecular

La comprensión adecuada de la herencia y el surgimiento de la Genética ocurren con Mendel cuyos descubrimientos son prematuros para algunos en tanto que otros afirman que ocurren en el momento adecuado, no sólo por los conocimientos científicos acumulados sino por el contexto social existente, por las exigencias sociales y económicas nacidas de la Revolución Industrial y debidas al crecimiento de la población, a la necesidad de tener mejores cosechas y mejor ganado por metro cuadrado de terreno con rendimientos superiores por hectárea. Sobre este punto volvemos más adelante.

Simultáneamente con la Genética empieza a desarrollarse la Bioquímica con la que se introducen en la Biología, los elementos de factoría: asimilación, metabolismo, catabolismo. Es una nueva forma de entender la química de los seres vivos. Estos dos elementos abrirán las puertas a una nueva concepción de la Biología y con ella a nuevos desarrollos: *la biología molecular*. Su preocupación fundamental es analizar cómo los genes dirigen a los seres vivientes, tanto más cuanto que, para los biólogos moleculares la vida es lo que los genes hacen y en ellos reside la clave de la vida; como consecuencia, la mayor actividad de la biología molecular es el procesamiento y la transmisión de la información genética.

Varios elementos entran en juego no solo a partir de la segunda guerra mundial sino un poco desde antes. La teoría de la información, el desarrollo de la cibernetica y la industria de los polímeros que permitió estudiar las principales grandes moléculas de los seres vivos cuya existencia se reconocía sin que se pudieran manipular ni estudiar. Se mira ahora a los organismos como sistemas de información -no sólo por la obra de Norbert Wiener sino también, y muy especialmente, por la obra ya clásica del físico Schrödinger, "Qué es la vida", cuando la considera como un sistema y para descifrar los sistemas, el punto de mira gira hacia

el conocimiento de las moléculas, cómo están hechas? Tienen subunidades? Cómo se ensamblan? Qué información contienen? El decenio del 30 al 40 se acuña el nombre de la Biología molecular y la mirada se dirige a la organización molecular de la vida. Para algunos historiadores de la ciencia en los tiempos modernos, la Fundación Rockefeller jugó un papel capital al aunar e impulsar los deseos y las voluntades de los líderes científicos de las universidades quienes veían que se daba poco apoyo y estímulo a este tipo de investigación básica. Para entonces los biólogos estaban complacidos clasificando organismos o especulando acerca de los mecanismos de la evolución. La biología no tenía una disciplina rigurosa y carecía de ambición. Uno de sus directores, Warren Weaver, físico de profesión, convencido de que su disciplina sí tenía poder analítico, fuerza y potencial para alcanzar profundas verdades, decide impulsar la biología a la experimentación lo que la dotaría de bases más rigurosas y permitiría su organización sobre teorías cuidadosamente elaboradas y controladas. Las ciencias de la vida tendrían entonces la irrigación y el rigor de los métodos y tecnologías de la Física y de la Química. El apoyo económico se prodiga a programas de gran desarrollo tecnológico, al diseño y elaboración de equipos que estando en la frontera de las disciplinas pudieran permitir grandes aventuras, estimular nuevas ideas. Se impulsa la creación de equipos como el microscopio electrónico y ultracentrífuga, que tendrán profundas implicaciones en el desarrollo de una nueva aventura y en el logro de resultados de gran belleza. Los primeros grupos de biólogos moleculares van a concentrar sus estudios en un único material, el material más simple y barato que puede encontrarse en los seres vivos: las bacterias. Este es el punto de confluencia de la genética entendida como "leyes de la herencia" y de la genética entendida molecularmente. Con la genética bacteriana se llega al culmen al descubrir el DNA, molécula que contiene la información genética, el código que rige esa información y los sistemas reguladores que intervienen en la actividad de los genes. Cuando se conoce la genética de las bacterias, se empiezan a manipular, se empieza a transferirles material genético de otras. Está ya en ciernes la Ingeniería Genética.

## Itinerario de la Biología Molecular

Reviste gran interés trazar un itinerario del proceso que lleva al desarrollo de la ingeniería genética no sólo porque permitirá comprender todo un

proceso de información científica a lo largo de 20 años sino porque, en su conjunto, constituye una obra colosal y hermosa.

La Teoría Celular tiene 150 años. A partir de entonces, la célula es la estructura fundamental de los organismos vivos. En unos casos el organismo es una sola célula, como ocurre con las bacterias; por otro lado, los organismos más complejos como el hombre están compuestos de centenares de millones de células divididas en líneas de especialización diferentes y agrupándose en estructuras que conocemos como tejidos, órganos y sistemas. Una bacteria es siempre tal, su destino está contenido en una multiplicación que produce siempre –salvo cuando hay reproducción sexual– una copia idéntica de ella misma. Esto ocurre no sólo regular sino monótonamente en estos microorganismos. La ausencia de variedad nos lleva a decir que es una vida muy aburrida la de la bacteria. Pero a medida que aumenta la complejidad de los organismos, vegetales o animales, surgen dos grandes interrogantes: cómo es posible que siempre se perpetúen las características de la especie?, vale decir, que los seres humanos engendren siempre hombres y cómo es posible que los millones de células de que hablamos se organicen, integren y funcionen en formas tan coordinadas para lograr organismos que trabajan siguiendo los mismos patrones y con las mismas regulaciones? Todo comienza con el encuentro de dos células germinales de cuya unión la estructura resultante se dividirá repetidamente, con limitación en el tiempo. Las células germinales tienen un programa, en cuyas instrucciones están contenidos todos los elementos que permitirán no sólo las divisiones repetidas sino la organización en un todo funcional. Este es sin duda el punto de vista de la biología molecular que además enfatiza que los organismos se autoensamblan, siempre y cuando reciban los elementos necesarios del exterior. Aquí la noción importante está en que, a diferencia de un computador que tiene que hacerse y programarse, las células están preprogramadas a medida que se las forma. No se necesita un lector exterior porque la célula es suficiente para ello. El programa es específico de la especie y contiene tal cantidad de instrucciones –de acuerdo con la complejidad del organismo–, no sólo para que se establezca todo el desarrollo –con sus diferentes particularidades– sino que permite que algunos genes sean interrumpidos y otros activados para explicar el origen de diferentes tipos celulares.

El programa está contenido en un código cuyo desciframiento empezó a partir de 1953 cuando se

propuso la famosa estructura de doble hélice para el DNA. Sorprende hoy que una estructura con tal perfección en su construcción - algunos la han llamado la más importante escultura del siglo XX - y con tal complejidad, haya permitido que los científicos se introdujeran en ella con tal precisión, con tal agudeza. Es necesario insistir que esas vías de acceso a tan compleja molécula han sido provistas por la naturaleza misma, por la propia evolución y por moléculas que actúan específicamente sobre el DNA. Resultará paradójico observar que la diversidad, obra de la evolución, se establece por la naturaleza misma del código, y que la misma evolución provee los elementos para que el hombre actúe en forma tan opuesta buscando la homogeneidad.

### Código y secuencias hacen una unidad en donde uno prefigura a la otra

El conocimiento de las proteínas como moléculas regulares que en su estructura linear están hechas de una "secuencia" específica de aminoácidos facilitó el planteamiento de un código genético que debía actuar de manera especial para asegurar su síntesis. El conocimiento de las secuencias de aminoácidos se reveló fundamental para entender cómo trabaja la proteína. El primer polipéptido secuenciado fué la Insulina, trabajo que permitió que Frederick Sanger recibiera el premio Nobel en 1958; sería además uno de los pocos doblemente premiados ya que en 1980 fué recompensado por sus trabajos que permitieron el análisis secuencial de segmentos del DNA. En 1958 el secuenciamiento de aminoácidos era un descubrimiento pionero que a Sanger le tomó, para conocer las secuencias de la insulina, cerca de ocho años; lo mismo puede hacerse hoy en un día o dos y con equipos automatizados. Sin embargo, la estructura unidimensional no es la proteína funcional. Conocer la estructura tridimensional de una proteína, la estructura activa, es más complejo y aunque hoy es mucho más fácil que en el pasado es bueno saber que demoró 25 años El dilucidar la de la molécula de hemoglobina.

Una célula crece construyendo las moléculas que necesita para su propia estructura; se conoce que el problema esencial es cómo construir proteínas y el trabajo de Sanger indicaba que se necesitaba una información secuencial, es decir, que los genes debían especificar un orden de secuencia. El mismo debía estar contenido en códigos que representaran a los aminoácidos de tal manera que

en la molécula de DNA debía estar representada la estructura linear de la proteína. El código genético está formado por una larga secuencia de bases pareadas en la que grupos de tres llamados "codones" indican o aminoácidos particulares o instrucciones específicas para la síntesis de una cadena polipeptídica. Para poder entender cómo se podía establecer el enlace entre un lenguaje escrito con un código específico como el del DNA y su producto, la proteína, era necesario un intermediario, una molécula mensajera de RNA que se situara en el citoplasma de la célula, donde se realiza la síntesis de las proteínas. Así el lenguaje del código escrito en DNA es transcrita a uno escrito en RNA para ser traducido en una proteína.

### Qué son los genes?

Los genes son secciones de DNA cuyo sentido es transcrita en una copia de RNA que debe ser traducido en la síntesis de una proteína. En algún punto tendría que entrar una edición de los significantes o códigos contenidos en ese lenguaje.

En 1977 se descubren los "*intrones*" o segmentos de DNA que establecen las puntuaciones entre los significantes y se concibe que las mismas deben ser cortadas, eliminadas, "*spliced*" (empalmadas), entre la transcripción y la traducción. El RNA mensajero es editado, así que la traducción se hace sobre una cinta depurada.

La naturaleza provee entonces el ejemplo de cómo los genes pueden ser empalmados; se tiene el modelo de lo que será el "*splicing*" (empalme) de los genes. Al igual que para todos los procesos de manufactura biológica, en cada uno de estos procesos intervienen enzimas específicas para favorecerlos o catalizarlos. La cadena polipeptídica lineal se plegará para adoptar su forma tridimensional, lo que le confiere capacidad biológica. Cuando se compara este tipo de proceso con una fábrica, el honor se le hace a esta última, puesto que todo el conjunto representa un extraordinario proceso de coordinación y microminiaturización ya que cada célula viva puede estar produciendo simultáneamente centenares de diferentes proteínas en cantidades controladas y en el sitio exacto de la célula.

Establecido lo anterior como algo que ocurre naturalmente en la célula, para procesos tan intrincados y delicados, resulta evidente que ya se daban las condiciones para una ingeniería de los genes.

## La habilidad para mover genes y para reprogramar células se basa en el uso de herramientas y técnicas empleadas en la naturaleza

La ingeniería genética, en esencia, busca un grado de control sobre los procesos que hemos descrito, insertando nuevos códigos o instrucciones a células específicas, para lograr que éstas hagan una tarea que no les es propia o para corregir un defecto funcional. La reprogramación del material genético se hace insertando segmentos específicos de DNA en células receptoras, precisamente porque las instrucciones genéticas están codificadas en la molécula del DNA. Este empalme de segmentos del DNA no se debe obstruir el funcionamiento de las células sino complementar o aún dominar el existente.

La genética bacteriana suministró el ejemplo de cómo se podían tener genes de un individuo, funcionando en otro. Las bacterias al cabo de la evolución, aprendieron trucos que les permitieron adaptarse a condiciones ambientales cambiantes. Se adaptaron a la infección de algunos virus, virus bacterianos o "fagos", de tal manera que los utilizan en los fenómenos de transducción. Esta consiste en aprovechar el DNA viral para transportar material de DNA de una bacteria a otras. El virus que se replica con el segmento del DNA bacteria no hace múltiples copias de ésta, de manera que desde mucho antes que el hombre deliberadamente manipulara el material genético las bacterias enseñaban cómo hacerlo. Sin embargo, para que las técnicas de empalme de genes llegaran a tener la eficacia de hoy, otros hechos debían conocerse, nuevas herramientas tenían que ponerse a prueba y se develarían trucos establecidos por organismos en tiempos evolutivos. Principalmente el conocimiento de los plásmidos, anillos de DNA físicamente separados del propio cromosoma circular de la bacteria, en donde éste lleva algunos de sus genes y el descubrimiento, aislamiento y purificación de las enzimas de restricción y el de las ligasas.

## Conocimiento después del código

Lo que hemos visto hasta ahora era más o menos lo conocido a mediados del decenio del 60 al 70 y que para algunos era ya el conocimiento completo del código genético y para otros, como Francis Crick, era "el final del comienzo", lo que a la poste resultó la gran verdad. A comienzos de los

años setentas se descubrió que la pared celular de la bacteria E. coli podía hacerse permeable a plásmidos una vez se la trataba con cloruro de calcio. Este descubrimiento capital entrañaba la posibilidad de introducir artificial y fácilmente, en condiciones reproducibles, material genético de un organismo a otro, dejándolo en condiciones de replicarse de manera intacta en su interior, siempre y cuando se hiciera el empalme de los genes. Para entonces, las enzimas de restricción empiezan a entrar en la escena científica, una vez se las descubre en las bacterias y se las asimila a moléculas capaces de cortar el DNA en sitios específicos. Su nombre deriva de la capacidad de "restringir" el ataque de algunos virus, cortando su DNA, fenómeno que se había observado en los años 50 sin que fuera completamente asimilado. Se cree primero que se trata de un mecanismo que evolucionó en las bacterias para contrarrestar la amenaza siempre presente de los virus y esa creencia pronto se desestima al considerar el mecanismo como poco eficiente. Hoy se acepta más que las enzimas de restricción corresponden a un producto evolutivo presente en las bacterias y que les sirve para marcar diferencias entre unas y otras y para acelerar cambios evolutivos actuando contra la mezcla del material genético de las mismas, preservando las diferencias entre especies. Las enzimas de restricción cortan el DNA, cada una en sitios específicos, de la secuencia de los nucleóticos que constituyen la larga cadena del mismo. Así, una de las más conocidas, la Eco R1, obtenida de una cepa de E. coli, corta al DNA sólo en los lugares en donde se encuentra la secuencia GAATC en una cadena del DNA. Si pensamos que la secuencia de bases en la molécula del DNA no tiene orden establecido, la posibilidad de encontrar la secuencia GAATTC es muy pequeña. Esa misma posibilidad minimiza el encuentro de un gen circunscrito por tales secuencias. El catálogo de las enzimas de restricción se ha ampliado y hoy se conocen más de 300, cada una con las propiedades señaladas. Si se conoce una secuencia de DNA –y las enzimas de restricción también contribuyen a ese conocimiento– se puede seleccionar la enzima que la corte en un sitio específico. Si desde el comienzo del decenio del 70 el número de enzimas de restricción conocidas ha aumentado dramáticamente, otro tanto ha ocurrido desde entonces con los plásmidos cuyo catálogo se ha ampliado.

Ahora tenemos los vehículos para transportar material genética foráneo: los plásmidos (también se usan virus para ello), y tenemos las moléculas para cortar otra molécula en sitios específicos.

Como la molécula de DNA es una doble cadena complementaria es común que una vez que se corta con algunas enzimas de restricción se obtenga una cadena de DNA más larga que la otra, con bases no pareadas que “esperan” su complemento. A estos extremos no pareados se les llama “pegajosos” porque son propensos a unirse con otros fragmentos de DNA si éstos tienen la secuencia de bases complementarias. Ello se logra con tremenda precisión con la ayuda de unas enzimas que adicionan una a una las bases necesarias para que se establezca el complemento a una cadena de la molécula del DNA.

## Todo conforma una unidad

Tenemos la molécula de DNA que, como se dijo, es un código que dirige su propia síntesis y su propia lectura, tenemos las moléculas para cortarlo en sitios específicos - lo que implica poder cortar y aislar genes - tenemos el vehículo para transportarlo y tenemos las enzimas para efectuar el empalme de los genes o “splicing” como universalmente se le conoce. Cómo saber que todo funciona? Los plásmidos facilitaron también el marcador más comúnmente usado para reconocer si la transferencia génica está funcionando. Este marcador es usualmente uno de resistencia a antibióticos que se encuentra por fuera del propio cromosoma bacteriano entre aquellos portados por el plásmido.

Todo lo anterior estaba en poder de los genetistas y biólogos moleculares a comienzos de la década del 70 y hacía parte del conocimiento de entonces. Ese conocimiento se había logrado y enriquecido con el concurso de varias líneas de investigación desarrolladas por ejércitos de investigadores. Del lado de la ciencia se debe decir que las convergencias llevaban a la concreción de una inmensa y poderosa metodología que permitía disecar al sistema genético y analizar su función segmento por segmento, o si se quiere, gen por gen. Esta metodología permitía que se aislará una parte del programa para correrlo en una máquina menos compleja y barata como la bacteria para poder establecer mejor su función al tener su producto. El método en su conjunto es uno de los más poderosos jamás creado por la ciencia y, como debe estar claro ya, contiene la habilidad para cortar al DNA con gran discriminación, en los puntos exactos en donde se quiere, para empalmar o reunir fragmentos de DNA. Por eso se le conoce universalmente como empalme de genes o “gene splicing”. El resultado de esto es un híbrido de DNA –con-

tiene el propio y el extraño que se ensambla– al que se llama “DNA recombinante”, porque el resultado del splicing es recombinar genes o segmentos de DNA. La derivación de toda la tecnología a un proceso de factoría: La amplificación extrema del producto del gen –gene cloning–, es la resultante de la facilidad con que se multiplique la célula que se utiza y de los medios, industriales o no, que se pongan en vigencia. Es imposible, y además inaceptable, aseverar que los científicos que por decenas de años trabajaron ampliando el conocimiento de los procesos vitales que ocurren naturalmente, no lo hubieran hecho de manera altruista y para el beneficio de la humanidad. Sin embargo, muy rápidamente se vió que las técnicas del DNA recombinante no solamente suministraban enormes posibilidades para que la investigación avanzara en la empresa de la biología molecular, con el análisis de genes particulares, sino que también constituyan un enorme potencial para utilización y explotación industriales. La producción de drogas, hormonas, proteínas, anticuerpos superespecíficos, la conversión de moléculas en procesos bioenergéticos que evitan pasos metabólicos y ahoran así costos en la diversificación y aún la producción de “variedades” específicas de bacterias, para fines igualmente específicos, el aumento del número de bacterias, por transferencia de genes que fijen el nitrógeno atmosférico para tenerlas incorporadas por simbiosis en nuevos tipos de semillas o la introducción, de hecho, de genes, en semillas capaces de captar el nitrógeno atmosférico y no requieran fertilizantes en los cultivos, o el golpe a la industria del azúcar con la producción de edulcorantes son sólo algunas de las realidades que surgieron inmediatamente, con posibilidades comerciales y que han llevado a esta Biotecnología a una escala industrial, arrastrando no sólo inversiones de magnitudes colosales y juegos especulativos propios del gran capital sino también a un buen número de universidades e investigadores, antes exponentes del altruismo, a una escalada cuyo denominador común es la participación en la floreciente industria.

## El primer experimento

En 1973 Herbert Boyer, de la U. de California en San Francisco y Stanley Cohen, de Stanford, encabezaron a un grupo de investigadores que realizaron el primer experimento para mostrar la utilidad práctica de esta técnica que, en última instancia se convirtió en la base de la ingeniería genética y de muchas otras cosas. Ellos liberaron de la bac-

teria tanto al DNA cromosómico como al plásmido y los separaron por densidad en sucrosa con ultracentrifugación. El plásmido empleado confiere resistencia a la tetraciclina y se le conoce como el pSC 101 (plásmido Stanley Cohen No. 101). Una enzima de restricción cortó al plásmido en un sólo punto dejando la cadena de DNA linear con extremos "pegajosos" el que luego se reparó con ayuda de ligasa, para persuadir entonces a la bacteria *E. coli*, sensible a la tetraciclina, a tomar los plásmidos. La bacteria sensible a la tetraciclina adquirió la resistencia que le confería el plásmido y la pasaba a su descendencia. El siguiente paso fué mezclar el plásmido pSC 101 con otro procedente de *E. coli* pero que confería a esta resistencia a otra droga, la Kanamicina. Al encontrar que algunas bacterias eran resistentes a los dos antibióticos se tuvo una fuerte evidencia en favor de la aceptación por ellas de los genes empalmados. Los resultados de positivos del empalme de genes de un plásmido de estafilococo aureus en el pSC 101 y un gen de un organismo totalmente diferente como el *Xenopus*, ya fueron más que alentadores. La bacteria podía reprogramarse y las moléculas de DNA "recombinantes" o "químéricas" como se las llamó, producto de la fusión con nuevos genes, abrían enormes posibilidades. Surgían entonces la posibilidad de que otro tipo de células, de plantas o animales, o aún humanas, pudieran recibir nuevos genes.

Mucho ruido y gran controversia con movilización de amplios sectores, en los países avanzados científica y tecnológicamente, ocasionó el experimento planeado en Stanford por Paul Berg y un grupo de colaboradores al querer empalmar en la bacteria *E. coli* genes de DNA viral, del virus tumoral SV 40 (virus simiano 40) que infecta células del simio. La alarma general cundía al mezclarse virus, tumor y una bacteria cuyo hábitat normal es el intestino humano. Una mezcla así podía explotar, el híbrido podría convertirse en algo con resultados catastróficos para la humanidad. El mismo Berg, impresionado profundamente por los hechos, organizó lo que se conoció desde entonces como una moratoria que llevó a la constitución del comité Berg, o comités para el DNA recombinante, del que formaron parte el grupo más destacado de investigadores en Biología Molecular en USA. La calidad de la polémica, el compromiso de amplios sectores de población y los intereses en juego —que se mostraban de gran importancia puesto que varias firmas comerciales estaban ya involucradas— motivó la constitución de varios comités a nivel científico y gubernamental encargados de

regir tanto los aspectos éticos como la comercialización de los ensayos y de los productos derivados del empleo de la técnica del DNA recombinante y similares. Es tal el valor estratégico envuelto en el problema que miembros de la CIA asisten a sus deliberaciones y que los organismos militares de USA invierten anualmente varias decenas de millones de dólares en programas de investigación con la tecnología del DNA recombinante.

La polémica se extendió con menos amplitud a Europa en tanto que en Colombia eso no nos concernía. No veo razón para pensar que en los otros países del Tercer Mundo sucediera algo diferente.

### La comercialización y su repercución sobre investigadores y universidades

Las posibilidades de comercialización del DNA recombinante fueron inmediatas. La aplicación para obtener una patente, en 1974, por Boyer y Cohen, que les otorgara propiedad sobre esta técnica, abrió amplios debates, demandas y contrademanda hasta terminar con el otorgamiento de la número 4.237.224, en Diciembre de 1980 a la Universidad de Stanford. Los puntos de controversia fueron, y siguen siendo en resumen estos: no es correcto que dos investigadores registren como propio lo que es el trabajo acumulado de muchos investigadores en decenas de años; no es correcto que dos investigadores excluyan a sus compañeros argumentando que el trabajo de éstos fué secundario; será siempre discutible si este tipo de logros de la investigación son patentables. La polémica se ha atenuado al ser una Universidad la usufructuaria de las regalías. Pero las repercusiones serán otras además, puesto que la vida universitaria y en particular las relaciones entre científicos se verán profundamente afectadas hasta el punto de comprometerse grandemente el altruismo que caracterizaba la labor de los investigadores, y comprometerse la "busqueda del conocimiento", hasta entonces común denominador de científicos e investigadores, que va a ceder terreno ante el "interés práctico". La industria y los intereses que se mueven a su alrededor verán una gran oportunidad para captar en su propio beneficio el trabajo de los investigadores en las universidades. De ahí en adelante la posibilidad de patentar cualquier resultado al que se le vean alternativas de utilidad estará a la orden del día y las grandes compañías, siempre grandes corporaciones de capital y multinacionales, estarán a la caza de resultados explotables, aún tratándose de sólo re-

sultados promisorios. Las revistas científicas más serias llegarán incluso al extremo de solicitar a los investigadores que divulguen en forma más completa tanto los resultados como los métodos que les permitieron presentar sus conclusiones. En el fondo está el clamor porque se mantengan vigentes las condiciones que han hecho del método científico experimental algo fructífero y estimulante para el trabajo de otros: las condiciones de reproducibilidad de los resultados de la experimentación.

Muchas páginas se han dedicado en revistas especializadas, en periódicos y aún en libros tratando estos temas. Vamos a mencionar algunos de importancia.

En la segunda mitad de 1984 se produjo la ocupación definitiva del nuevo edificio del Instituto Whitehead, construido a un lado de los predios del Instituto Tecnológico de Massachusetts, MIT. Varios años pasaron hasta que el benefactor, Jack Whitehead, encontrara un director adecuado y una Universidad que aceptara la donación de US 135 millones para ese fin. Se menciona que el premio Nobel Lederberg (siempre se buscó a un premio Nobel) estuvo a punto de aceptar, pero finalmente se inclinó por la Presidencia de la Universidad Rockefeller. La Universidad de Duke en Carolina del Norte a última hora rechazó la oferta. Finalmente Harvard y MIT la acogieron, sobre todo después que David Baltimore, premio Nobel y profesor de Biología en MIT aceptó dirigirlo; sin embargo, se desataron tormentas una vez se anunciaron los lazos del Instituto con la Universidad, principalmente por los vínculos de Jack Whithead con empresas de su propiedad, todas ellas en el campo de la Biología Molecular. Había hecho una inmensa fortuna con su empresa Technicon que produce autoanalizadores y que posteriormente vendió a la multinacional Revlon. Tres puntos se discutían, esencialmente. Primero, la independencia de un Instituto que iba a ganar prestigio del MIT sin que éste lo controlara; conflictos de intereses por los propios vínculos industriales que pudieran tener tanto el director como los investigadores y finalmente, los temores de que el capital privado tomara en sus manos un área de investigación fundamental sin que se diera una protección real al interés público.

Hoy las controversias iniciadas hace tres años parecen disiparse con la ortodoxia de las primeras solicitudes de los miembros del Instituto y con los acuerdos con el MIT que establecen que las solici-

tudes del personal académico se harán en conjunto y siguiendo estrictamente los procedimientos del MIT.

Cuando en 1976 la búsqueda de nuevas vacunas contra virus se veía posible, por el fraccionamiento del DNA viral, los científicos involucrados en las investigaciones no solicitaron patentes. En 1980 la situación cambió totalmente cuando la construcción de antígenos sintéticos fué la base de una disputa entre dos grupos de investigadores a propósito de la prioridad de un descubrimiento y del no reconocimiento de patrocinio intelectual, cuando de por medio están millones de dólares. El grupo encabezado por el biólogo molecular Richard Lerner de la Fundación de Investigación y Clínica Scripps reclama la propiedad y solicita una patente por la producción de una vacuna contra el virus de la hepatitis B. Russell Doolittle encabeza al grupo de investigadores opositores, en la Universidad de California, en San Diego y en el Instituto Salk. La base de la controversia está en que el segundo grupo reclama que en una conversación comunicó al otro la idea clave y que los primeros reclamaron inmediatamente una patente a lo que Lerner replica que cuando se produjo la conservación ya habían iniciado sus trabajos 10 meses antes y que esto no se lo comunicó a Doolittle para no descorazonarlo. En la polémica y en la controversia ha habido participación comercial, lo que la ha agudizado, ya que la compañía Johnson y Johnson ha invertido buenas cantidades en la vacuna cuya producción se avecina. La comunicación científicos se ve seriamente comprometida con episodios de este tipo.

La historia anterior contrasta con los hechos que acompañaron al descubrimiento de la técnica que llevó a Milstein y Kohler a la producción de anticuerpos monoclonales; por este trabajo merecidamente recibieron el premio Nobel en 1984. Los investigadores trabajan en el laboratorio de Biología Molecular en Cambridge (Ing.) y su descubrimiento se remonta a 1975 en lo que se acepta fué una digresión de su propia línea de investigación. Pero fué una digresión que los llevó a desarrollar todos los pasos metodológicos para hacer que una célula híbrida producida por la fusión de dos células tuviera la asombrosa sensibilidad para producir sólo un anticuerpo y además hacerlo en condiciones de "inmortalidad". Esto constitúa un avance substancial sobre la respuesta inmune conocida, que lleva a la producción mezclada de una variedad de anticuerpos. La calidad monoespecífica de la célula híbrida le confiere posibilidades

terapéuticas y diagnósticas increíbles y además la convierte en una herramienta de poder inmenso ya que se puede partir de una substancia o de una molécula desconocida, hacer anticuerpo monoclonal contra ella y luego usar cada anticuerpo para probarla y analizarla. Los anticuerpos monoclonales son una de las herramientas fundamentales con que cuenta la Biología del Desarrollo, nuevo campo en el que se concretan tanto las disciplinas como las herramientas de la Genética, la Inmunología, la Biología Molecular, la Histología y Embriología clásicas, la Anatomía Comparada y otras, para ponerlas al servicio del Desarrollo, entendido como el más nuevo y apasionante campo de investigación de las ciencias biológicas.

Ni Milstein ni Kohler patentaron su descubrimiento y muchos argumentarán que a ésto ayudó el que ellos mismos no vieron el alcance práctico de los anticuerpos monoclonales. No está claro por qué las patentes en este caso fueron a USA en un mercado tan grande que se estima en US\$900 millones el consumo de anticuerpos monoclonales para fines diagnósticos solamente en 1985.

### Alcances comerciales de la Biotecnología

Que la Biotecnología es una empresa provechosa comercialmente lo revela el número creciente de firmas constituidas para explotar industrialmente esta nueva tecnología y lo asombroso de los capitales movilizados. Aunque las expectativas aún no se convierten en realidad para la mayoría de los productos - se dice que cuatro de cada cinco pequeñas compañías quiebran más o menos rápidamente -, la polarización mayor se da hacia nuevas fuentes de energía - la crisis del petróleo aceleró esta tendencia - con la industria química a la cabeza, hacia la producción de moléculas diagnósticas y terapéuticas, para la medicina y para la reproducción y el crecimiento animal, hacia la producción de enzimas para los grandes mercados de detergentes, cervezas, quesos, carnes, hacia la producción de edulcorantes y en el campo de la llamada agrigenética que ya se anuncia como la segunda revolución verde. Con la crisis del petróleo, la demanda de otros compuestos como fuente de energía ha aumentado, particularmente para el alcohol etílico, uno de los candidatos a subsistuirlo. En muchos países se explora la posibilidad de destinar extensiones considerables de tierra para el cultivo de plantas que sirvan de substrato a la obtención de etanol por fermentación. Los países del Tercer Mundo, considerados pródigos en tierras, son los principales candidatos; en América

Latina, Brasil tiene un fuerte programa partiendo de cultivos masivos de caña de azúcar y de cañaverales, con la participación de empresas multinacionales. Pero el fin de la Biotecnología no está en la obtención del alcohol por fermentación sino que la mira puede estar más en la obtención tanto de etanol como de metanol, ácido acético, ácido láctico y otros solventes, por procesos de ingeniería genética, utilizando madera pretratada para fermentarla directamente a alcohol.

El alcohol tiene muchos usos, en anticongelación y para hacer otros solventes, colorantes, drogas, lubricantes, detergentes, pesticidas, plastificantes, cosméticos, explosivos y resinas para la industria de fibras artificiales. Para ver la potencialidad de un mercado como ese es bueno conocer que en 1980 en USA se produjeron 619.000 toneladas de etanol por un valor de US 300 millones de dólares. Otro tanto puede decirse del alcohol metílico o metanol cuya demanda se multiplica en el mundo.

Los ácidos orgánicos constituyen un importante frente de acción para la industria química. El ácido acético, cuya producción por fermentación de la celulosa está entre las perspectivas de la biotecnología, se emplea en la industria del caucho, de plásticos, de fibras de acetato, de drogas, de insecticidas y de materiales fotográficos. Sin contar la cantidad empleada para fabricar vinagre, cada año USA produce 1.4 millones de toneladas, por un valor de 500 millones de dólares. La manipulación genética se está empleando también para reprogramar al hongo *Aspergillus* con genes que especifiquen enzimas para degradar celulosa y lleven a la producción de ácido láctico cuyo mercado mundial actual es de aproximadamente 175.000 toneladas por un valor de US 260 millones.

Por fermentación y reprogramación bacteriana son muchos más los compuestos que están en la lista de producción. Entre ellos se destacan por su importancia para la nutrición humana y animal, los aminoácidos, producidos por manipulación genética, en miles de toneladas cada año.

### Quién se beneficia de la Biotecnología

Señalamos antes que la Genética surgió en un momento histórico específico, más precisamente aquél enmarcado por las exigencias económicas y sociales nacidas de la Revolución Industrial, cuando el crecimiento de la población hacía imperativo obtener mejores cosechas y mayor rendimiento de ganado por metro cuadrado de terreno,

con mayor productividad agrícola por hectárea. Esta presión iba a ser mayor a finales del siglo XIX y más aún a comienzos del siglo XX y se mantiene hasta nuestros días. Sabemos que transcurrieron 40 años para que la obra de Mendel fuera redescubierta. Las primeras décadas del siglo XX ven florecer la Genética Clásica que logra un completo dominio de la mecánica de la herencia y la lleva a grados de perfección importantes. Diferentes factores hacen que los adelantos tengan su principal residencia en USA y más particularmente en la costa oeste. Importancia capital tiene en este punto la migración masiva de científicos e investigadores a ese país y la recepción que las Universidades norteamericanas les brindan. Es el comienzo del apogeo económico de Estados Unidos, el que va a tener un gran empujón con las técnicas de fitomejoramiento y de producción animal, derivadas del conocimiento y del manejo de los cruces genéticos. En el decenio del 30 al 40 se está en posesión de estas herramientas y el agro norteamericano se erige en bastión económico derivado de la mayor productividad de la tierra y del mayor vigor y valor nutritivo de sus cruces híbridos. Pocos años bastaron para que la potencia eléctrica se convirtiera en el otro punto de apoyo para lograr la transformación e industrialización de Norteamérica (en nuestro país, apenas es incipiente un programa de postgrado en potencia eléctrica, en una Universidad, y cuyos frutos no se pueden anticipar).

Se conoce cómo el abandono de la ortodoxia científica aunada a decisiones políticas de tremenda equivocación marca el atraso en este campo para la Unión Soviética y la lleva a sufrir aún hoy el impacto económico y social de tan erróneo manejo.

## La segunda revolución verde

La revolución verde de los años 60 ocurre en los países del Tercer Mundo, treinta o cuarenta años después de haberla introducido en su país los que la produjeron. Detrás de todo esfuerzo estaba el deseo de modernizar la agricultura de los países menos desarrollados, lo que debía contribuir a una mayor estabilidad política en los países comprometidos y a su turno repercutir en mayores seguridades para la inversión de capitales foráneos y para los "auxilios" económicos suministrados dentro de la política de préstamos necesarios para garantizar la adquisición no sólo de las semillas mejoradas sino de todos los insumos implicados en la producción agrícola.

No puede ponerse en duda que la producción agrícola se multiplicó y que las nuevas variedades de maíz, trigo, arroz, de cereales en su conjunto, incrementaron enormemente el rendimiento de la tierra, obligando a grandes inversiones para mejorar la irrigación. Pero también las inversiones se multiplicaron para adquirir bombas de irrigación, maquinaria agrícola, combustibles, y sobre todo fertilizantes y pesticidas. En estos últimos terrenos el gasto ha alcanzado proporciones mayúsculas, tanto así que hoy no puede ignorarse que las demandas masivas de fertilizantes y otros químicos como pesticidas constituyen una pesada carta para la producción agrícola, que ve aumentar progresivamente sus costos, lo que se convierte tal vez en factor fundamental para la concentración de la tierra. La tecnificación de la agricultura no le sirve al agricultor pobre que no puede responder por los costos y las exigencias de la mejoría en la producción y, por otra parte se ha acompañado por los fenómenos del creciente endeudamiento para los ricos propietarios de la tierra y para los países mismos.

Los efectos colaterales del empleo masivo de las nuevas variedades agrícolas y del empleo masivo de fertilizantes y plaguicidas, son evidentes no sólo por el empobrecimiento de la tierra misma sino también, y muy especialmente, por su carácter deletéreo que le imprime serias amenazas a la salud. Además se ha revelado que la uniformidad genética de las semillas mejoradas las ha vuelto más vulnerables a pestes y enfermedades, diezmado en ocasiones extensas plantaciones; muchas de las semillas están diseñadas para no compartir con otras el área de cultivo, lo que ha sido tradicional en la agricultura.

Pero la primera revolución agrícola, "revolución verde" como se la llamó, logró que los mercados de semillas y que la industria de las mismas alcanzaran carácter mundial y abrió el camino para que la segunda revolución, que debe dar sus frutos a fines del siglo XX, aparezca con alcances muy promisorios y reafirme la dominación que la primera estableció. Nuevamente el desafío y la carrera de las patentes, en este caso con las semillas por objeto, atalayan el camino, sólo que a las grandes compañías tradicionales como ITT, Royal Dutch Shell, Monsanto, DuPont, Sandoz, Ciba-Geigy y Union Carbide les aparecieron socios poderosos, provenientes de las multinacionales del petróleo y de las corporaciones de la industria química y farmacéutica. La crisis de los combustibles y la decadencia global de la industria química, símbolos de la modernidad hasta la década del 70, han hecho

que firmas como la Agrigenetics, la Rank Hovis McDougall (en 1984 adquirió cerca del 80% de las pequeñas compañías de semillas del Reino Unido), la Gulf Oil Chemicals, la Standar Oil of California, la Exxon, para mencionar sólo algunas, transiten con propiedad en estos terrenos.

Si la primera revolución agrícola fortaleció la dependencia de los países en desarrollo forzando préstamos para tratar de asegurar la compra de los elementos requeridos por los campesinos para mantener la tecnificación de la agricultura recordemos que la historia enseña que la tecnificación de la agricultura en los países en desarrollo fué obra de la filantropía de varias instituciones, con la Fundación Rockefeller a la cabeza y que ésta se mantuvo hasta cuando los gobiernos adquirieron la capacidad de sostener sus costos, y que dichos préstamos que se incrementaron al igual que sus intereses a medida que los precios de fertilizantes, pesticidas y plaguicidas se incrementaban, la segunda revolución extenderá la dependencia una vez que los millones de plantas obtenidas por clonación y las nuevas semillas derivadas de las técnicas del DNA recombinante –que buscarán prescindir de los requerimientos de fertilizantes– multipliquen las ganancias de las grandes corporaciones de capital comprometidas en esas empresas desde hace algunos años. Que la primera revolución agrícola ha llevado alimentos a la siempre creciente población mundial y ha permitido la tecnificación de la explotación del campo, no puede ponerse en duda. Algunas cifras bastaría para ello. Así, la producción de trigo por hectáreas pasó para México, India, Turquía y Pakistán, de 10.000 en 1965 a 17.000.000 en 1973, en tanto que el arroz, incluido Taiwán, Filipinas, Sri Lanka e India pasó de 49.000 a 16.000.000 en el mismo período; entre 1972 y 1973 el producido para los cultivadores de cereales de alta productividad en Asia aportó un billón de dólares por año. Sin embargo, la economía de los países del Tercer Mundo sigue en perpetua crisis y muchos dudan si el nivel de vida, si la calidad de la vida de los campesinos del Tercer Mundo es mejor con relación a un punto de referencia anterior.

Asistimos ahora y ello ha sido una constante de la historia y del progreso, a la evolución de una contradicción que globalmente podemos expresar diciendo que, si bien es cierto que la ciencia y la tecnología crean las condiciones de vida de buenas mayorías de la población no se modifican; entre tanto, las semillas siguen aumentando su valor estratégico y para producirlas se congregan enormes capitales. Presentadas en sobres atractivos o en

más alegres envases, no tienen la inocencia y frivolidad que durante largo tiempo les hemos concedido ya que la agricultura mundial está, desde uno de sus ángulos, dominada por el control de las semillas y también de los germoplasmas (piénsese por ejemplo, que la United Food, originalmente United Fruit Company, posee en colecciones privadas más del 75% de las variedades mundiales de bananos), lo que contribuye a una lucha fuerte desleal a propósito de las patentes.

## La Ingeniería Genética y la Medicina

La Medicina tanto diagnóstica como terapéutica es uno de los campos predilectos de la Biotecnología, tanto la que participa de las fusiones celulares como la de las vacunas sintéticas, y la de la producción en grandes cantidades de moléculas para uso ya sea terapéutico o nutricional, mediando la recombinación génica en bacterias y su amplificación por clonación. La lista de moléculas en perspectiva crece diariamente empezando por la insulina y el interferón y siguiendo con hormonas como somatostatina, somatotropina, interleuquina, calcitonina, relaxina, cortisona, gastrina, timosina, para luego mencionar las proteínas de la sangre como el Factor VIII y la seroalbúmina. Pero, muchas son las expectativas que hasta hoy se mantienen sólo como tales.

El primer producto lanzado al mercado fué una vacuna contra la diarrea en cerdos producida por Intervet, subsidiaria de la Dutch Chemical. La técnica involucrada es aquella de producir antígenos sintéticos y ya habíamos visto el episodio principal en la lucha por patentes que ha hecho de este campo uno de los más apetecidos por las grandes compañías involucradas. La carrera está desatada para producir vacunas contra la hepatitis B, enfermedades venéreas, herpes, polio, rabia, tuberculosis y, muy especialmente, la malaria. Debe entenderse que, aunque ninguna de la serie mencionada está en el mercado, existen internacionalmente buenas posibilidades para algunas de ellas.

Los científicos de la firma Genentech –Herbert Boyer y otros– convencieron a los biólogos moleculares de los valores comerciales de la técnica del DNA recombinante, al clonar en 1977 al gen de la insulina humana en una bacteria. Esto hizo saltar la cadena de hechos en el alud de inversiones, la multiplicación de nuevas compañías y las patentes para cambiar el destino de una técnica que hasta entonces presentaba sólo un gran valor para la investigación.

La insulina era una elección adecuada teniendo en cuenta el número de diabéticos en el mundo que aumenta cada año como resultado, en parte, de la forma de vida imperante y la necesidad cotidiana de la molécula. El sólo mercado de los Estados Unidos, controlado por Eli Lilly comp. significa 200 millones de dólares anuales; la otra compañía con quien comparte el control de por lo menos el 80% del mercado mundial es la Novo Industri de Dinamarca. Se estima que el mercado de la insulina se doblará para 1986 y, en honor a la verdad, parece que los páncreas de ganado y cerdos serían insuficientes para copar la demanda de entonces.

El producto más glamoroso en la industria de la Biotecnología es el Interferón. Su historia comienza en 1957 cuando se postula que una molécula interfería el ataque viral si previamente la célula había sido desafiada por el virus. Se piensa de inmediato en las grandes potencialidades del Interferón para tratar afecciones virales pero la purificación de la molécula encuentra obstáculos insalvables por el momento. El interés por el Interferón renace con el trabajo de Kari Cantell quien se vuelve el mayor proveedor del producto. Sin embargo, el procedimiento de extracción de Cantell es muy difícil y el precio astronómico. A mediados de los setenta, se afianza el interés al establecerse las posibilidades terapéuticas del Interferón en el cáncer y las compañías de la naciente industria inician la puja por su producción. Biogen S.A. de Génova anuncia la clonación del gen en 1980, lo que sólo fué un hecho especulativo que impulsó la carrera para producir, probar y obtener la licencia de mercado de Interferón por compañías como Genentech, Biogen, Cetus, Hoffman La Roche, G.D. Searle y otras.

La producción por métodos de ingeniería genética de la hormona de crecimiento no presenta las tablas de amplio mercado y consumo de la insulina, ni las perspectivas de gran demanda que tiene el Interferón. La demanda humana de la hormona de crecimiento es tan baja que, por ejemplo, en Gran Bretaña 600 niños la reciben cada año en tanto que en USA la cifra llega a 2.000. Se trata entonces de una molécula para la que no hay gran demanda en su uso tradicional pero que está entre los objetivos de producción por esta nueva tecnología. Lo que ocurre es que su mercado es mucho más grande y los usos de la hormona de crecimiento podrían ser novedosos, ya fuera para acelerar el crecimiento de los tejidos en cultivo, para curar heridas después de la cirugía, para colaborar en la reparación de fracturas, para tratamien-

tos de quemaduras y úlceras; todo lo anterior sirve para mostrar cómo después del aislamiento y purificación de una molécula, su experimentación lleva a revelarle características y propiedades hasta entonces insospechadas-. Además, aprender a producir hormona de crecimiento humana es aprender a fabricarla para ganado, cerdos, ovejas, cuyos mercados son enormes, tanto que en 1982 se llegó a estimar en US 500 millones.

Las substancias que promueven el crecimiento tienen también gran demanda en la agricultura en donde pueden usarse a gran escala para disminuir el tiempo y la inversión necesarios para que el producto tenga la condición requerida para su venta.

La producción de albúmina sérica es uno de los objetivos más importantes de la biotecnología que busca producirla por aislamiento del gen específico, insertándolo en una bacteria. En 1982 Genentech hizo el anuncio correspondiente y el contrato fué concedido al conglomerado japonés Mitsubishi que retiene los derechos exclusivos para su mercadeo. El mercado mundial del producto se estima en más de 100 toneladas por año, con ventas aproximadas de 500 millones de dólares; el mercado se multiplica en períodos de guerra.

Es más reciente el anuncio del clonaje del gen que codifica el factor VIII de la coagulación de la sangre, fundamental en el tratamiento de la hemofilia.

Previamente me referí, desde diferentes ángulos, al tema de los anticuerpos monoclonales. Estos están ya en el mercado y los cálculos hechos en cuanto a sus posibilidades tanto diagnósticas como terapéuticas sólo aumentarán en el futuro inmediato.

### La terapéutica de genes

La revolución técnica lograda con los procedimientos del DNA recombinante llevó a un aumento tremendo en el conocimiento del sistema genético humano. Este conocimiento permitió que se mirara y se impulsara a la ingeniería genética humana, o la terapia de genes, acelerando el interés de los científicos en este terreno hasta llevarlo a las puertas de ser una inminente realidad. En este punto las consideraciones cambian puesto que no se trata ahora de procedimientos con implicaciones industriales sino que se discute su validez por ser procedimientos que se miran como sofisticados, que consumirán grandes cantidades de

tiempo y de dinero y que, sobretodo por esto último, en la medida en que sigan imperando los mismos elementos que hacen que la salud sea cada vez más costosa y privilegiante, sólo brindarán beneficios a un sector muy reducido de la población. Y esto por una doble razón: La de que muy pocos podrían cubrir sus elevados costos y la de la baja frecuencia de los problemas genéticos en la población. Claro que existe un tercer punto en la discusión y es el de que en los países en donde el aborto es legal, muchos padres podrían aceptar una solución por esa vía, antes que someter a los productos de sus concepciones a esos procedimientos experimentales. En general, por lo menos para los países desarrollados, no se disputa que los científicos hagan incursiones en ese terreno. Casi podría decirse que las discusiones sobre aspectos morales ya no se plantean y que, a medida que la sociedad se ha familiarizado con los procedimientos de la ingeniería genética, la actitud general, por lo menos en el campo profesional, es cada vez más favorable.

Un paso importante fué el descubrimiento reciente de que un segmento del RNA viral es esencial para su empaquetamiento; si falta, el virus no puede abandonar a la célula. Se daba el paso fundamental para la utilización de un retrovirus como vector para introducir genes extraños en células de la médula ósea. Se necesitaba un sistema más eficiente que los conocidos hasta entonces que lo-graban transfección –paso del material genético por el virus– en aproximadamente una célula de cada 100.000. Si de cada 10.000 células en la médula ósea una es “stem” (madre e inmortal) y no hay forma de reconocerla, se necesitarían entre 10 y 20 ml. de médula humana para insertar un gen nuevo en una de sus células.

El sistema de los retrovirus es definitivamente más eficiente, como se acaba de demostrar en recientes experimentos. Construido el vector adecuado, con un gen conocido como marcador, se practicó la transfección de células de médulas de ratón que fueron inyectadas en células previamente irradiadas. Si la irradiación destruye la médula ósea y lleva a la muerte a los ratones, éstos sólo se rescatarían si la médula ósea es repoblada por las células inyectadas, tanto más si hay células “stem” entre ellas. Estas se detectarán no sólo por su capacidad para formar colonias –que se evidencian en el bazo– sino también revelando con procedimientos adecuados al gen marcador. Aun cuando no se trata de un procedimiento acabado pues aún faltan muchos puntos por resolver, los

resultados se han revelado muy promisorios. En la mira estarían problemas como la anemia de células falciformes y muy especialmente la talasemia, la enfermedad genética más común en el mundo pues afecta a varios millones de personas y, junto con la anemia de células falciformes es la causa de la muerte de por lo menos 200.000 niños cada año. En la misma ruta experimental se busca ahora empalmar genes de la globina humana y genes de inmuno globulina del ratón en retrovirus para infectar células de la médula ósea de varias cepas de ratones, una de ellas talasémica o empalmar al gen de la adenosina-deaminasa en retrovirus e infectar a ratones con él (las personas a las que les falta ese gen no tienen sistema inmune lo que las hace propensas a todas las infecciones siendo inevitablemente una enfermedad mortal). Sin embargo, para corregir este tipo de enfermedades faltaría controlar el destino de los genes transferidos para que fueran a células específicas y, una vez allí, pudieran funcionar en la forma adecuada, con la correcta regulación. La anemia de células falciformes y la talasemia son anemias heredadas con alteración en los genes de la globina cuya solución plantea que, una vez se pueda clonar el gen de la globina (producir copias múltiples) el problema estaría en su precisa regulación ya que se necesita tanto globina como alfa globina en las proporciones adecuadas y en las estructuras adecuadas como son las células sanguíneas.

Sin embargo, el procedimiento descrito podría llevar a una más rápida utilización en las enfermedades en las que falta genes que se expresan en varios o en todos los tipos celulares (genes ubicuos) y para los que no parece existir una complicada regulación. Se trata de enfermedades en las que la expresión de un gen transferido terapéuticamente en algunas células podría ser curativa puesto que la producción de la molécula faltante, aún en pequeñas cantidades, bastaría para superar la alteración metabólica. Dos candidatos muy interesantes son el síndrome de Lesh-Nyhan carencial en hipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasa (HGPRT) y la deficiencia en adenosina deaminasa mencionada antes. Una y otra son buenos prospectos con resultados alentadores. Sin embargo, varios hechos permiten que nos detengamos un poco. En las dos enfermedades, sin que se conozca por qué, las células carenciales tienen ventaja competitiva sobre las sanas y en las dos hay razones para creer que aún un poco del producto genético faltante puede aliviar la enfermedad. Las transfusiones permiten ver que una pequeña cantidad de adenosina deaminasa puede mantener vivas a

algunas células del sistema inmune y personas que heredan la deficiencia de HGPRT y fabrican sólo el 1% de la cantidad normal de la enzima no tienen los síntomas neurológicos del síndrome de Lesh-Nyhan. En general sólo se quejan de gota. Por otra parte, argumentan algunos, no habría garantía de que las alteraciones neurológicas en ese síndrome desaparezcan si las células que toman el gen son de la médula ósea y no del cerebro y más aún, si se considera que cuando se instaura la terapéutica ya puede ser muy tarde puesto que el daño producido en un momento incipiente del desarrollo, período crítico como se le llama, se hace irreversible. En este punto de la polémica es bueno decir que la única forma de saber si puede ser tardía una terapéutica de este tipo sería probando, tratando, ensayando. Este punto lo considero muy importante puesto que entra en juego un aspecto fundamental, el conocimiento, motor esencial de la ciencia.

Es irreversible el daño?, Cuándo se haría el tratamiento? y muchas otras preguntas cuyas respuestas serían de inmenso valor, a condición de no hacer daño.

## Tratamiento génico en embriones

Esto nos lleva a considerar otra vía de lograr introducir genes, cual es la de ponerlos en embriones. Los primeros experimentos, con algunos genes bacterianos, revelaron que los embrones aceptaban el nuevo material genético y que lo integraban a sus líneas germinales sin poder expresarlo. Se postula por eso que los embrones necesitan regiones controladoras del gen mismo o mejor, promotores para la transcripción, para poder tener los productos génicos. Se adivinan aquí problemas no sólo de cómo obtener la transcripción de los genes aceptados sino también, por ejemplo, hasta cuándo lo haría? estarían vigentes sólo en etapas de la vida embrionaria? a través de toda la vida del animal?

Desde este ángulo se debe mirar la terapia de genes en embrones, desde el ángulo del conocimiento, no descartándose que pueda utilizarse con fines curativos. Por otra parte, se debe plantear que esos objetivos, mirados ampliamente en el conjunto del genomio, tienen que dirigirse a etapas incipientes del desarrollo. Si la biología del desarrollo manipula hoy embrones para establecer las primeras pautas que rigen cómo se organizan las células, cómo se reconocen unas a otras, qué controla y cómo se establece la memoria posi-

cional en ellas, la inserción de genes en células embrionarias permitirá conocer aún más cómo funcionan y, en muchos casos, cómo son activados o reprimidos en un proceso de desarrollo.

## La fertilización in vitro

Después de todo lo expuesto acerca de la Biotecnología permítanme que diga que la fertilización in vitro, el transplante de embriones, la congelación de embrones y el "alquiler" de úteros se presentan ya como meras tecnologías que se desarrollaron como expresión de problemas reales y de posibilidades investigativas y que han alcanzado una rutina tal, dentro de sus propios límites, que más de 200 instituciones en el mundo las realizan con éxito en el humano, después de la gran experiencia adelantada por muchos años en mamíferos. Aquí es bueno señalar no sólo que el comercio mundial de semen y de embrones congelados se calcula en varios centenares de millones de dólares sino que las técnicas involucradas están llamadas a jugar un papel fundamental en la preservación y propagación de especies en peligro de extinción.

En torno al debate sobre las repercusiones éticas y legales que entraña, éste ha sido abundante en los países que tienen los mayores logros y a él nos debemos sumar para establecer las mejores reglamentaciones de su ejercicio, con el ánimo de poder poner en práctica esas tecnologías no sólo por el beneficio que de ellas puedan derivar seres humanos sino porque su conocimiento y manejo posibilitan importantes desarrollos científicos.

## Cómo estamos en Biotecnología

Se ha tratado de esbozar un panorama global de la Biotecnología hoy, con sus alcances y perspectivas inmediatas, adentrándonos un poco en el futuro y también, estableciendo los daños que para el progreso del conocimiento y de la investigación puede tener, sobre todo en las Universidades e Institutos dedicados a ella. Sinembargo, se ha puesto un mayor énfasis en el aspecto político del problema, en los poderosos lazos de dominación que contiene, en lo que augura como beneficios multiplicados para grupos muy reducidos, exponentes todos del gran capital y como mecanismo de perpetuación de la dependencia. Ahora, es bueno decir, que en Biotecnología nosotros ni siquiera somos iniciados y que, a medida que transcurre el tiempo, la situación no sólo se agravará sino que será más difícil entrar en ella. No tene-

mos ni el personal capacitado, ni los planes para tenerlos, ni los programas impulsados vigorosamente desde el Estado central o por sus agencias. El adverbio vigorosamente debe tomarse en sentido pleno puesto que con él se quiere indicar la insuficiencia de los pequeños estímulos, la insuficiencia de los programas pilotos, la insuficiencia de lo que no es una definida política oficial. Se acepta que pueda y deba haber prioridades, pero se rechaza la noción de que el subdesarrollo pueda superar al subdesarrollo. Decir que la Biotecnología requiere inversiones cuantiosas que otras prioridades demandan, es asumir un orden para superarlas que nunca se cumple, sin entender que hay momentos en que se requieren decisiones para hacer saltos cualitativos que permitan superar en forma más substancial tanto las estructuras del atraso como sus inevitables secuelas. Ningún salto cualitativo es posible hoy sin cuantiosas inversiones; pero, comparativamente, en el pasado también se necesitaban. Es necesario que el Estado y el gobierno se convenzan de la necesidad de dar la máxima prioridad a la investigación y al desarrollo tecnológico –incluida la Biotecnología– y se convenzan de que éstas son el principal motor para superar tanto la crisis económica como el atraso, con el convencimiento además de que la ciencia al servicio del hombre es lo que puede deparar un mejor futuro para el hombre.

Ha sido una constante que los países menos desarrollados y económica y políticamente dependientes llegan tarde a los logros que la cultura ha alcanzado. Es parte de la esencia del subdesarrollo. Pero también es parte de la misma el que perdamos la substancia y nos quedemos con el humo. Como en el subdesarrollo participan en un doble fenómeno tanto la ideología de la dominación como la de la dependencia, nos quedamos en discusiones apasionadas ético-filosóficas sobre la Biotecnología o incluso las llevemos a la creación poética, en un intento por subsistir la realidad, cuando la Biotecnología debe ser un complemento de ella.

**Emilio Yunis** Genetista colombiano, profesor de la Universidad Nacional de Colombia.

**Rembrandt, Hermensz van Rijn, llamado (1606-1669)**  
Pintor holandés, dibujante y grabador.



B. 260  
**Anciano con larga barba**  
11.7 x 10.0 cm.  
Firmado y fechado: RHL 1631  
Haarlem  
Colección Pizano,  
Universidad Nacional, Bogotá