

Héctor Torres, Biotecnología

Doctor en Bioquímica, Universidad Nacional de Buenos Aires; Investigador Superior del INGEBI-CONICET y Profesor Titular Plenario de la UBA.

SUMARIO

- I. ¿Qué son la ciencia y la tecnología?
 - 1. Descubrimiento científico e invención
 - 2. El derecho de propiedad y la correspondencia biunívoca entre el producto y su procedimiento de obtención
 - 3. Invención y uso de un producto
- II. ¿Qué es la biotecnología?
 - 1. Conceptos básicos
 - 1.1. Introducción
 - 1.2. Las tecnologías de los procesos microbiológicos
 - 1.3. Concepto de biotecnología de avanzada
 - 2. Necesidad y uso de la biotecnología
 - 2.1. Sector agroalimentario
 - 2.2. Sector salud
 - 2.3. Sector energía-petroquímico-minería
 - 3. Consideraciones políticas
 - 4. Propuestas básicas
 - 4.1. Acciones a nivel de la educación: consolidación de un programa de formación de recursos humanos
 - 4.2. Organización y mejoramiento operativo de las unidades de investigación
 - 4.3. Estímulos a la pequeña y mediana industria

Anexo. Nómina de colegas consultados

I. ¿QUE SON LA CIENCIA Y LA TECNOLOGIA?

1. Descubrimiento científico e invención

El conocimiento que tiene la humanidad sobre sí misma y de las propiedades de todos los componentes que integran su entorno, en términos generales, la naturaleza, se basa en una búsqueda constante a través del *método científico*. Este conocimiento científico y el método para lograrlo constituyen las bases fundamentales de la *ciencia* en un campo determinado. Por otro lado, el trabajo que requiere adquirir dicho conocimiento mediante la metodología apropiada se denomina *investigación científica*.

El método científico, rasgo distintivo de la ciencia, comprende una serie de acciones que transcurren a nivel de las siguientes etapas: primeramente, a partir de observaciones circunstanciales sobre un objeto material o ideal, se elabora una pregunta que a su vez determina ulteriores observaciones minuciosas sobre hechos referidos a la cuestión y su objeto; en la segunda etapa se establece una hipótesis que explique los hechos de manera razonable; en la tercera se deducen de la hipótesis una serie de consecuencias lógicas que pueden y deben ser verificadas. Luego de tal verificación, la hipótesis se toma como cierta y es susceptible de ser ampliada y modificada. El establecimiento de una hipótesis científica debidamente sustanciada se denomina descubrimiento científico.

Para ser considerado como tal, el *descubrimiento científico* debe reunir dos características: *originalidad* y *solidez*. Por originalidad se entiende su *novedad* respecto del marco general del conocimiento científico. Por solidez se comprende el grado de *sustanciación* y *verificación* a que ha sido sometida la hipótesis, para que ella sea considerada con el carácter de descubrimiento científico.

Es importante destacar que el conocimiento científico no es una verdad absoluta. Toda hipótesis, aun debidamente sustanciada y tomada como conocimiento científico, continuará siendo verdadera hasta que otra hipótesis la reemplace o la modifique, demostrando su falsedad o limitación. En definitiva, la ciencia como parte de la cultura, es una búsqueda permanente y perfectible.

La ciencia, su contenido cognoscitivo y sus métodos, en cuanto a su difusión y utilización, constituyen un derecho inalienable de la humanidad toda y así ha sido declarado en la Carta constitutiva de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO).

Por ello, la difusión del conocimiento y métodos científicos es inmediata y asequible a todas las sociedades y países. Estas peculiaridades de la ciencia no solamente revisten un carácter ético-filosófico. La constitución de un fondo común de conocimientos y métodos nuevos posee, por otra parte, un fin eminentemente práctico dado que su libre y rápida difusión acelera y abarata el proceso de generación por parte de la comunidad científica internacional de otros conocimientos y metodologías aún más novedosos.

La ciencia tiene, además de la originalidad y la solidez, otra característica indesligable: la *utilidad*. Esta última, que apunta a su significado e impacto económico-social, reviste dos aspectos. Uno de ellos está referido a la formación de graduados universitarios por profesores que son científicos. El científico que genera conocimientos, está en la mejor situación para transmitirlos a los estudiantes. Estos serán los futuros profesionales que impulsarán al sistema productivo o que pasarán a retroalimentar el circuito docente y científico universitario. El otro aspecto de la utilidad de la ciencia es servir de base para la generación de ideas con profundo contenido práctico que eventualmente se concretarán en una *invención*.

Se entiende como invención una idea que tenga el carácter de nueva en la esfera técnica, que permita la solución de un problema específico en dicha esfera técnica y que sea aplicable por parte del sector productivo, junto con los procedimientos para su concreción.

La invención es la base para la generación del *prototipo*, a través de un desarrollo tecnológico. Tal prototipo constituye el conjunto de elementos físicos o perceptibles que constituyen la invención. La etapa final de la invención comprende la evaluación de las necesidades del prototipo, su adaptación y su mejoramiento, así como su producción en la escala requerida para su utilización por parte de la comunidad. El elemento comunitario requerido para tales funciones es la *tecnología*. La incorporación de un invento a la comunidad y el impacto del mismo a nivel de sus distintos elementos se denomina *innovación tecnológica*.

2. El derecho de propiedad y la correspondencia biunívoca entre el producto y su procedimiento de obtención

La tecnología, aun cuando pueda valerse del método científico para lograr sus objetivos, tiene un sentido netamente utilitario: el obtener en cantidad y calidad un pro-

ducto, bien o servicio, de interés para la comunidad junto con el procedimiento requerido para su manufactura en escala y la descripción de su eventual uso. Dado que no existe un uso sin un producto que lo justifique y este último tampoco existe sin un procedimiento para su obtención, producto, procedimiento y uso poseen entre sí una relación indisoluble.

Por lo expuesto anteriormente y desde el punto de vista de los derechos intelectuales, es claro que el descubrimiento científico lleva ligado el nombre de sus científicos autores. A ellos corresponde el reconocimiento académico de la comunidad científica en particular y de la humanidad en general. Esta última es la auténtica dueña y receptora del descubrimiento.

En cuanto a la invención, el producto, junto con su procedimiento de obtención y el uso, da derecho a sus legítimos dueños a impedir que se lo produzca y comercialice.

El grado de evolución al que en la actualidad han llegado el conocimiento y los métodos científicos torna imposible la existencia de invenciones que no se basen en datos preexistentes, que han sido generados por la comunidad científica internacional y que por ello son propiedad de la humanidad.

Obviamente, el tema de la propiedad intelectual en general y del patentamiento de los productos biotecnológicos, en particular, es sumamente controvertido. Los conceptos y enfoques se plantean de acuerdo a los intereses políticos y principalmente económicos. A su vez, las posturas están condicionadas por el interés en el tema que manifiesta cada país.

En países como Argentina, con una estructura tecnológica relativamente pobre, entre los enfoques que se consideran para evaluar una invención figuran los siguientes:

- En toda invención es requisito para su existencia un *producto* específico junto con el *procedimiento* para su obtención.
- Se entiende como procedimiento a una *secuencia de etapas* como resultado de la cual se obtiene un producto específico.
- Se entiende como producto a una sustancia o mezcla de sustancias definibles en cuanto a su estructura.
- En todo producto debe indicarse la estructura de su componente o sus componentes.
- Molécula con peso molecular menor a 1500: indicación de todos sus átomos con las ligaduras correspondientes y posibles formas resonantes; peso molecular; punto de fusión.
- Proteína: secuencia completa de aminoácidos deducida cuando corresponde de la estructura del ADN o ADN complementario; secuencia de no menos de 15 aminoácidos del extremo N-terminal obtenida por secuenciación de aminoácidos; composición

porcentual de aminoácidos; peso molecular; indicación del tipo de modificación transcripcional (fosforilación, acilación, etc.).

- Glicoproteína: indicación de su carácter; peso molecular; proporción de los componentes proteicos y glicosídico; tipo y proporción de monosacáridos en el componente glicosídico.

- Polisacáridos: indicación del tipo (homo o heteropolisacárido); grado de polimerización; tipo y proporción de monosacáridos; estructura de unidades repetitivas si las hubiera; otros sustituyentes.

- Acido nucleico: naturaleza (ADN, ARN; simple cadena, doble cadena, etc.); secuencia de nucleótidos; número de nucleótidos; presencia de bases modificadas.

- Es requisito para la existencia de un procedimiento su estructuración según etapas sucesivas y la especificación de su carácter.

- Se entiende como *etapa* una metodología o conjunto de metodologías que dan lugar a cierto grado de modificación del material de partida o de productos intermedios.

- Las etapas pueden tener el carácter de rutinario cuando involucren el uso de metodologías que son de uso común en el ámbito del conocimiento científico-tecnológico que las generó; o pueden tener el *carácter de innovador* cuando constituyen una invención.

- Dos etapas son iguales cuando su consecuencia es la misma, aunque involucren métodos diferentes.

- Dos procedimientos son diferentes cuando involucran cierto número de etapas de carácter rutinario diferentes o una de carácter innovador diferente.

- Los organismos vivos (microorganismos, animales, vegetales) y/o estructuras que se autorrepliquen (estructuras autorreplicativas) dentro de las células (fagos, virus, plásmidos) pueden participar en una o varias etapas de un procedimiento.

- Una etapa que utilice a un organismo vivo con o sin una o varias estructuras autorreplicativas tendrá el carácter de invención cuando el organismo o la estructura haya sido modificada por el inventor para la obtención de un producto, final o intermediario, que la especie, subespecie o variedad de dicho organismo no es capaz de producir antes de la modificación.

- Una etapa que utilice a un organismo vivo con o sin una o varias estructuras autorreplicativas tendrá el carácter de invención cuando el organismo y/o la estructura hayan sido modificados por el inventor para la obtención de un producto, final o intermediario, en las cantidades requeridas para su uso industrial y que sean sustantivamente mayores a las que dicho organismo produce antes de la modificación.

3. Invención y uso de un producto

Respecto de la utilización de un producto puede considerarse lo siguiente:

- Es una invención el uso novedoso que se haga de una sustancia o conjunto de sustancias existentes o no en la naturaleza.
- No es una invención el uso obvio que se haga de una sustancia o conjunto de sustancias existentes en la naturaleza u organismo vivo o que respondan al patrón de uso natural en la especie en la cual dicha sustancia existe.

II. ¿QUE ES LA BIOTECNOLOGIA?

1. Conceptos básicos

1.1. Introducción

En el sentido más general, se denomina *biotecnología* a la aplicación de organismos vivos, sistemas o procesos biológicos a la solución de problemas de interés para la comunidad mediante la generación de innovaciones y su manufactura industrial.

Vista así, la biotecnología es tan antigua como la humanidad misma. Ella nació de la necesidad del hombre de almacenar alimentos durante los períodos anuales en que éstos no estaban disponibles en sus fuentes originales. Alguien dijo que la biotecnología nació cuando a un hombre se le ocurrió almacenar leche en un estómago de un rumiante y comprobó que aun cuando cambiaba su aspecto y gusto, el producto mantenía por semanas las propiedades nutritivas. Pronto el hombre inventó los procedimientos para la obtención del pan, el queso y de todo tipo de bebidas fermentadas (vino, cerveza y demás licores espirituosos) a partir de un número variado de extractos vegetales.

La biotecnología es una especialidad con carácter multidisciplinario. Requiere de una serie de ramas del conocimiento bajo el objetivo común que es la aplicación industrial que permita distribuir los beneficios a la población en general. En un extremo de estas ramas del conocimiento se sitúa la biología en sus aspectos más amplios y específicamente la microbiología, la genética, la bioquímica y la biología molecular, mientras en el otro extremo se sitúan la ingeniería de procesos y las tecnologías agroalimentarias. A pesar de esta simplificación es necesario destacar que la biotecnología es el resultado de la coordinación e integración de todas estas disciplinas.

Este concepto clásico de biotecnología puede analizarse bajo varios puntos de vista, que, a su vez, pueden considerarse como sus grandes divisiones:

- las tecnologías agropecuaria, ictícola y forestal, incluidas la avicultura y la silvicultura;
- las tecnologías no fermentativas para el procesamiento de materias primas generadas por los sectores agropecuario, ictícola, forestal, etc.;
- las tecnologías farmacéuticas aplicables a la salud humana, animal y vegetal para la manufactura de fármacos, vacunas, reactivos de diagnóstico, etc.;
- las tecnologías de los procesos microbiológicos en sus distintos aspectos: la tecnología microbiana, la tecnología fermentativa e ingeniería de procesos microbiológicos y el “escalamiento” (*scaling up*), la ingeniería bioquímica y el “procesamiento corriente abajo” (*down stream processing*);
- las biotecnologías de avanzada, surgidas en las dos últimas décadas.

De esta forma, el panorama de la biotecnología es tan amplio y variado que para su análisis y comprensión requiere ser acotado, cuanto más no sea arbitrariamente. Por ello cuando se habla de biotecnología se prefiere circunscribir su campo exclusivamente a las tecnología de los procesos microbiológicos y a la biotecnología de avanzada.

Veamos ahora qué es cada una de estas especialidades.

1.2. Las tecnologías de los procesos microbiológicos

Las tecnologías de los procesos microbiológicos están referidas a los desarrollos y utilización de métodos y procesos en los que tienen participación microorganismos, virus y, eventualmente, células animales o vegetales. Como vimos anteriormente, estas tecnologías comprenden varios aspectos.

1. *La tecnología microbiana*

Posee como objetivo fundamental la selección del microorganismo o célula más adecuado para realizar un proceso determinado que transforma una sustancia o conjunto de sustancias en otras que son de interés. Esta selección se realiza sobre la base de requerimientos nutricionales, de la temperatura de desarrollo, de la estabilidad de dicho microorganismo o célula en las condiciones de cultivo, de su interacción con los equipos dentro de los que es manipulado y del rendimiento del producto deseado. En este proceso de selección pueden aplicarse tanto las técnicas de la genética microbiana clásica cuanto procedimientos de la biotecnología de avanzada, en particular de la ingeniería genética.

2. La tecnología fermentativa e ingeniería de procesos microbiológicos y el “escalamiento” (scaling up)

Comprende a los equipos y procesos con los que se manipulan los microorganismos o células animales o vegetales en gran escala y dentro de los cuales transcurren las reacciones que son de interés. Comprende también los distintos sistemas de control de los procesos, incluidos temperatura, agitación de los cultivos, flujo de nutrientes, cambios en la acidez, consumo de oxígeno en cultivos aeróbicos, etc. En este punto son de importancia fundamental los problemas relativos a la transferencia de masa y energía, la instrumentación, la automatización y el diseño de plantas. La tendencia actual es hacia el control automático de los procesos fermentativos tanto de los parámetros físicos como de los bioquímicos, mediante la utilización de computadoras y la integración a través de las mismas de toda la serie de eventos que caracterizan una fermentación.

Este tipo de control es de particular importancia en los denominados procesos continuos, donde, por un lado, se inyectan nutrientes y, por otro, se obtiene un cultivo de microorganismos o células que contienen el producto de interés.

En los procesos continuos se hallan en muy estrecha relación las velocidades de entrada de nutrientes con las velocidades en que éstos son consumidos por los organismos en un determinado estado.

Aquí resulta de primordial importancia la magnitud de los volúmenes a manipular, desde unos pocos litros a decenas o centenas de metros cúbicos. El “escalamiento” (*scaling up*) del proceso fermentativo desde un reactor experimental, pasando por una planta piloto hasta llegar al diseño de la Planta Industrial requiere imprescindiblemente de una serie continua de pruebas, marchas y contramarchas que permitan reproducir con la misma eficiencia lo que ocurre en un tubo de ensayo y lo que tiene lugar a escala productiva.

3. Ingeniería bioquímica y el “procesamiento corriente abajo” (down stream processing)

El resultante del proceso fermentativo tal como sale del reactor no es en general el producto que va a ser consumido. Para su utilización debe ser sometido a una variedad de procesos de purificación y evaluación. Finalmente debe ser envasado en condiciones que permitan su estabilidad durante el período anterior a su utilización o consumo. Los distintos procedimientos involucrados en la purificación, estabilización y envase (*down stream processing*) son materia de la ingeniería bioquímica y constituyen la etapa más compleja y costosa de toda la manufactura biotecnológica.

Finalizado el proceso fermentativo el producto de interés puede encontrarse en el medio extracelular, o puede ser el microorganismo en su totalidad, o puede haber per-

manecido dentro de los microorganismos o células que lo sintetizan. En los dos primeros casos, su principal contaminante es el agua. La eliminación del agua del producto fermentativo es quizás el proceso más costoso dado el consumo energético. Si se trata, por el contrario, de un producto intracelular, primeramente se requiere la rotura de las células y, ulteriormente, su purificación de la miríada de contaminantes que constituyen los componentes normales de todo tipo de organismo viviente.

Como es obvio, en todos los casos los métodos de purificación dependerán de las características propias del producto. Puede tratarse, como se dijo, del microorganismo intacto, por ejemplo, una levadura o un “*starter* láctico”, o de una mezcla de componentes extracelulares, como es el caso del vino o de la cerveza. O puede tratarse de una molécula muy simple, como es la del etanol, purificable por un proceso de destilación, de una macromolécula proteica, como es el caso de una enzima de uso industrial, o de una estructura supramolecular, como puede ser un virus a utilizar en la elaboración de una vacuna.

Importa destacar que en muchos de estos procesos “corriente abajo” se aplican recientes desarrollos producto de la biotecnología de avanzada.

1.3. Concepto de biotecnología de avanzada

En las últimas dos décadas ha ocurrido una real revolución del conocimiento en temas referidos a la manipulación experimental de la información genética de los organismos. Estos avances del conocimiento operados simultáneamente en los campos de la biología molecular, bioquímica, enzimología, genética, microbiología, virología, inmunología y biología celular, han sentado las bases de un nuevo tipo de especialidad, denominada “ingeniería genética”, y una serie de tecnologías conexas que en todo su conjunto reciben la denominación de “biotecnología de avanzada”. Como tal se entiende al conjunto de técnicas que han sido puestas a punto en los últimos veinte años como resultado de la labor básica desarrollada en los campos anteriormente citados, y que se utilizan para la generación de bienes y servicios mediante la utilización de organismos vivos o sus productos.

Teniendo en cuenta su origen, las biotecnologías de avanzada pueden considerarse como derivadas de:

- la biología molecular (ingeniería genética);
- la biología celular (técnicas de microinyección de células, técnicas de fusión celular y selección de híbridos, técnicas de cultivos celulares y clonado celular, técnicas de generación de tejidos y organismos en vegetales, micropropagación);

- la inmunología (técnica de anticuerpos monoclonales, técnicas de vacunación con péptidos sintéticos, técnicas de enzoinmunnodiagnóstico);
- la embriología (técnicas de reprogramación genética animal y animales transgénicos, técnica de fertilización *in vitro* y cultivo de embriones, técnica de almacenamiento de células sexuales y embriones);
- la biofísica (técnica de selección celular por fluorescencia diferencial o FACS, técnicas de microscopía óptica de alta resolución y reconstrucción tridimensional de imágenes acopladas a manipulación digital de las mismas);
- la bioquímica (técnicas de cromatografía de afinidad, técnicas de cromatografía líquida de alto rendimiento y de electroforesis, técnicas de microsecuenciación de proteínas y secuenciación de ácidos nucleicos, técnicas de síntesis química de oligopéptidos y oligonucleótidos en fase sólida);
- la ingeniería bioquímica (técnica de reactores enzimáticos o celulares en fase sólida, técnicas de separación a través de membranas);
- la ingeniería de fermentaciones (técnicas de programación interactiva de fermentadores microprocesados).

A continuación pasaremos a describir brevemente las características generales de estas tecnologías.

1. La ingeniería genética

De todas las biotecnologías de avanzada la ingeniería genética merece una consideración muy especial. Ella trata del conjunto de técnicas destinadas a la transferencia, por procedimientos de laboratorio, de la información genética de un organismo a otro, trascendiendo la barrera de las especies y del eventual aislamiento, manipulación y modificación de esta información. En ingeniería genética pueden considerarse los siguientes enfoques técnicos:

i) *Clonado molecular* o manipulación genética. Consiste en:

- la obtención de secuencias genéticas, bien por fragmentación del genoma de un organismo, célula o tejido, o bien por copia enzimática de los RNA mensajeros;
- su inserción en un DNA plasmídico o viral denominado vector para constituir moléculas híbridas de DNA recombinante;
- la introducción de dichas moléculas híbridas en una célula huésped (bacteria, hongo, levadura, célula animal o célula vegetal), procedimiento denominado “transformación”;

- la amplificación de las moléculas híbridas en las células huésped, donde éstas se replican a una velocidad mayor que la información genética (cromosomal) propia del huésped;
- el clonado de las células huéspedes portadoras de genes heterólogos; esto es, el aislamiento de una población homogénea de células portadora de la información genética de interés;
- la caracterización del clon de células huésped portador del gen heterólogo mediante el análisis de la existencia de dicho gen por técnicas de hibridización o inmunológicas.

Sobre estos puntos merecen algún comentario algunas tecnologías recientemente introducidas para la transformación de las células huésped y para la amplificación de las secuencias. Usualmente para que una molécula muy grande (macromolécula), como lo es la de un vector plasmídico, pueda entrar en una célula huésped, ésta es tratada con una sal de calcio. Más recientemente se ha visto que las células pueden ser sometidas a la acción de un campo eléctrico para aumentar de modo manifiesto su permeabilidad a este tipo de macromolécula; el procedimiento se denomina “electroporación”.

En el caso de tejidos vegetales se ha introducido un nuevo e insólito procedimiento para su transformación con DNA exógeno denominado “pistola genética” (*gene gun*). En este caso, el DNA entra a las células vegetales acompañando a microproyectiles de tungsteno, disparados por un cartucho explosivo.

Muy recientemente se ha introducido un nuevo procedimiento para la amplificación de una información genética que no requiere de la elaboración de una molécula recombinante y su posterior amplificación en una célula huésped. Este nuevo procedimiento, denominado “reacción en cadena de la polimerasa” (*polymerase chain reaction*), o más simplemente, PCR, se realiza en un tubo de ensayo por acción de una enzima termoestable que polimeriza las cadenas hasta llegar a niveles de amplificación de millones de veces.

ii) Análisis de las estructuras genéticas mediante:

- la utilización de enzimas de restricción (construcción de mapas de restricción);
- la secuenciación de nucleótidos, comparación y análisis de las secuencias por métodos informáticos que permiten la determinación de la estructura molecular del gen y el grado de homología con otros genes.

iii) *Expresión* de funciones genéticas consistente en el clonado molecular de un gen, logrando que el mismo induzca la producción, en una célula huésped determinada,

de la proteína o ácido nucleico que codifica, por ejemplo, producción de insulina o de una “sonda” diagnóstica en una bacteria.

La expresión puede ser inducida en una bacteria (por ejemplo, *Escherichia coli*) o en una levadura (*Saccharomyces cerevisiae*), o en células de insecto o en células animales (en general, de hámster) o en plantas.

Una vez obtenida la secuencia que se desea expresar bajo la forma de una proteína por ella codificada, es necesario insertarla en un vector, plásmido o virus, portador de una estructura funcional denominada “promotor”. El promotor determina que la secuencia a expresar por la célula huésped sea reconocida como propia, dando lugar a la síntesis de la proteína heteróloga.

iv) Diagnóstico por hibridización con “sondas” específicas. Permite detectar por métodos de hibridización de ácidos nucleicos la existencia de fallas genéticas (enfermedades hereditarias) o de organismos patógenos (virus, bacterias, parásitos, etc.).

La detección de alteraciones en la información genética, responsable de las patologías hereditarias, se efectúa con bastante precisión mediante la utilización del denominado polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (*restriction length fragment polymorphism*) o, más simplemente, RLFP. Esta técnica es además aplicada con mucho éxito en el establecimiento de filiaciones o paternidades dudosas y es de singular valor tanto en el hombre cuanto en la certificación del semen bovino o equino.

La utilización de sondas diagnósticas (*probes*) para la detección del genoma de microorganismos y virus constituye un procedimiento simple, rápido, barato y específico para el diagnóstico de enfermedades humanas, animales y vegetales. A partir del uso de sondas no radiactivas, biotiniladas, los procedimientos se han simplificado muchísimo y constituyen una alternativa a los “enzimoinmunoensayos” (ELISA) que se describirán más adelante. Además, los procedimientos de hibridización se han simplificado con la introducción de membranas muy resistentes de nylon, portadoras de cargas positivas.

v) Mutación dirigida a “sitio” genético. Permite la introducción de cambios en la secuencia de cualquier gen en cualquier sitio en forma sumamente específica y sin límites.

2. Técnicas de microinyección de células

Un procedimiento alternativo para la transformación de una célula animal o vegetal es el de la microinyección del material genético, preferentemente en el núcleo celu-

lar. Esta técnica es bien conocida para el caso de óvulos de anfibios que son células inusualmente grandes. En la actualidad, los procedimientos se han perfeccionado hasta el punto de poder microinyectar automáticamente centenares de células animales en pocos minutos.

3. Técnicas de fusión celular y selección de híbridos

Las células animales o vegetales que presentan exclusivamente una membrana externa o plasmática son susceptibles de ser fusionadas. Los híbridos así generados pueden rearrreglar su material genético y dar lugar a células nuevas, a partir de las cuales en muchos casos, en particular en vegetales, es factible regenerar organismos no existentes en la naturaleza. Los procesos de fusión celular utilizan o bien un virus llamado "Sendai" inactivado, o bien un reactivo químico, el polietilenglicol, o bien un campo eléctrico. En este último caso, la técnica, que se denomina "electrofusión", es muy simple y permite la obtención de híbridos celulares con alto rendimiento.

4. Técnicas de cultivos celulares y clonado celular

Tanto en el caso del cultivo de células animales como de vegetales los procedimientos han sido optimizados. Se dispone de una variedad de medios de cultivo de composición perfectamente definida y de procedimientos para el aislamiento de poblaciones homogéneas de células (clones) a partir de una sola célula madre.

En el caso del cultivo de células animales se han perfeccionado los métodos de cultivo masivos sobre soportes de fibras huecas (*hollow fibers*) o de microesferas (*microcarriers*) que permiten obtener grandes masas celulares más simplemente separables de los productos por ellas generados.

5. Técnicas de generación de tejidos y organismos en vegetales. Micropropagación

En vegetales es posible partir de pequeños fragmentos de tejido poco diferenciado (meristema) y, por cultivo de tejido, regenerar una planta adulta. El fenómeno de la organogénesis *in vitro* requiere de procedimientos y de medios de cultivo que, mediante la utilización de hormonas vegetales, citoquininas y auxinas, permiten la diferenciación de masas celulares indiferenciadas denominadas "callos".

Es interesante destacar que en la etapa indiferenciada, las células vegetales pueden experimentar ciertos cambios genéticos poco definidos, llamados "variación somaclonal" que pueden utilizarse para la producción de variedades de plantas con

características peculiares, en especial resistencias específicas, por ejemplo a patógenos, sequedad, frío, etc.

La posibilidad de generar una planta adulta a partir de un cultivo de tejidos es una forma muy rápida de propagar (micropropagar) cultivos libres de enfermedades y es cada vez más utilizada en el caso de hortalizas, plantas ornamentales y algunas especies leñosas. En la misma línea tecnológica se incluyen el cultivo de anteras para la generación de especies haploides a partir de las células del grano de polen, el cultivo de embriones y la generación de *semillas artificiales* que son embriones vegetales encapsulados en geles especiales.

6. Técnica de anticuerpos monoclonales

La obtención de un anticuerpo monoclonal se basa en la inmortalización de un clon celular de células del bazo denominadas linfocitos. Estas células fabrican un anticuerpo específico. Para inmortalizar a los "linfocitos" se los debe fusionar a una célula cancerosa denominada "mieloma". El híbrido así obtenido (hibridoma) segrega un solo anticuerpo correspondiente al referido clon linfocitario y, por ello, se lo denomina monoclonal. Este anticuerpo monoclonal puede obtenerse o bien de los cultivos celulares del hibridoma o bien del fluido peritoneal de un ratón inyectado con dicho hibridoma. La gran especificidad de los anticuerpos monoclonales y su simplicidad de obtención los hacen en muchos casos preferibles a los anticuerpos policlonales tradicionales, obtenibles de animales (conejo, chivo, caballo, etc.).

7. Técnicas de vacunación con péptidos sintéticos

La vacunación del hombre o de un animal requiere usualmente de la inyección del organismo patógeno (microorganismo o virus) previamente inactivado o sometido a un proceso de atenuación. Si bien la vacunación es un procedimiento muy eficaz para la prevención de un número muy grande de enfermedades, las características propias de la vacuna la hacen a veces peligrosa por los efectos no deseables de sus componentes o por no ser totalmente completo el proceso de inactivación. Por ello es interesante poder utilizar como vacuna un compuesto de estructura definida que imite los efectos del organismo patógeno. Actualmente parecería que es factible producir vacunas sintéticas compuestas por una proteína (albúmina o hemocianina) que tiene ligada muchas cadenas de aminoácidos (péptidos) sintetizados químicamente. Estos péptidos sintéticos presentan una secuencia idéntica a ciertos epítopes del organismo patógeno, que son las estructuras responsables de generar la respuesta inmunitaria contra dicho patógeno.

8. Técnicas de enzimoimmunodiagnóstico (ELISA)

Estas técnicas, desarrolladas al comienzo de la década de los años setenta, han mejorado drásticamente la posibilidad de diagnosticar enfermedades de origen microbiano o viral, constituyendo un avance notable sobre los procedimientos de radioinmunoensayo, que requieren instalaciones costosas para la detección de moléculas radiactivas. El procedimiento denominado ELISA (*enzymelinked immunoassay*) consiste en la unión del anticuerpo específico, policlonal o monoclonal, a una enzima (peroxidasa o fosfatasa alcalina) y la detección del complejo antígeno-anticuerpo mediante una reacción que genera un compuesto coloreado. Existen muchas variaciones sobre este enfoque. De las más utilizadas es la que requiere de anticuerpos conteniendo biotina, a la cual se puede unir un conjugado de avidinaenzima.

9. Técnicas de reprogramación genética animal. Animales transgénicos

Constituyen uno de los enfoque más apasionantes de la biotecnología de avanzada. Mediante estos procedimientos es posible inyectar un óvulo animal fecundado con un plásmido híbrido que contiene un gen distinto a los genes del animal en cuestión. Este óvulo fecundado y con información genética adicional, cuando es transferido al útero de una “madre adoptiva” genera el embrión y posteriormente el animal transgénico. Por estos procedimientos es factible obtener nuevas especies animales, por ejemplo, el “superratón”, que posee altos niveles de hormona de crecimiento y un tamaño significativamente mayor que los animales normales de su especie. En el caso de los porcinos transgénicos, se produce una especie nueva con poco contenido de grasa en las carnes. Es importante destacar que estos procedimientos pueden eventualmente utilizarse para la terapia de genes alterados, responsables de un gran número de enfermedades hereditarias.

10. Técnica de fertilización in vitro, cultivo de embriones y transferencia embrionaria

Esta técnica permite realizar en el tubo de ensayo la fertilización de óvulos por espermatozoides y la generación del embrión animal en sus primeras etapas. El embrión puede luego transferirse al útero de la madre, que puede ser una “madre adoptiva”, para continuar hasta su finalización el proceso de gestación. La técnica, cuando se aplica al hombre, da lugar a los denominados bebés de probeta.

En bovinos, es de utilización intensiva el procedimiento denominado de transferencia embrionaria para la generación masiva de embriones de animales con muy alto valor genético. El método, que permite un incremento muy rápido de la calidad de los rodeos, consiste en fecundar *in vivo* muchos óvulos en una madre superovulada, la ulterior obtención de los embriones respectivos por “lavado” y su posterior implante en “madres adoptivas”.

11. Técnica de almacenamiento de células sexuales y embriones

Esta técnica está muy ligada a la anterior. Los espermatozoides de animales con alto valor genético pueden conservarse en nitrógeno líquido a 180 °C (crioconservación) en presencia de ciertos crioconservadores (glicerol, dimetilsulfóxido, etc.) y utilizarse para fecundar hembras fértiles. Asimismo pueden almacenarse los embriones generados por procedimientos *in vitro* u obtenidos por lavado, hecho que permite una fácil comercialización de los mismos. Procedimientos similares se aplican a la conservación de embriones vegetales y a todo tipo de células.

12. Técnica de selección celular por fluorescencia diferencial o FACS

Esta técnica permite contar y separar selectivamente células que han sido previamente “marcadas” con un reactivo fluorescente. Esta selección se efectúa mediante procedimientos que muy rápidamente analizan, “célula por célula”, las características fluorescentes de cada una de ellas.

13. Técnicas de microscopía óptica de alta resolución

Constituyen uno de los avances más notables y recientes de la microscopía óptica y que han permitido ampliar los límites de resolución de la misma. La microscopía confocal, la microscopía de barrido óptico y la digitalización computarizada de imágenes permiten hoy la reconstrucción de imágenes tridimensionales a una resolución razonable, que no requiere de la utilización de la microscopía electrónica.

14. Técnicas de cromatografía de afinidad

Estas técnicas se basan en la interacción de una proteína, en general una enzima, con un ligando específico, usualmente un sustrato, activador o inhibidor. Su utilización está cada vez más difundida, particularmente por contarse con matrices cromatográficas apropiadas, del tipo de los geles de dextrano o de poliacrilamida.

Una derivación de estos procedimientos es la cromatografía por inmunoafinidad, donde el ligando está constituido por el anticuerpo contra la proteína que se desea purificar.

15. Técnicas de cromatografía líquida de alto rendimiento y de electroforesis (HPLC)

El desarrollo de nuevas matrices cromatográficas (vidrio, sílica, etc.), que toleran la aplicación de muy altas presiones sobre partículas con diámetros de micrones ha permitido un aumento notable tanto en la resolución de los sistemas de separación de moléculas, cuanto en el tiempo de trabajo. Es así que la separación de micro o macromoléculas resulta hoy tanto más simple, hecho que también se vio acompañado con un perfeccionamiento importante de los sistemas de microdetección.

Además se han desarrollado procedimientos alternativos a la tradicional cromatografía de intercambio iónico, tales como la cromatografía hidrofóbica, la de permeación en geles, la de fase invertida, sobre colorantes triazínicos, etc.

Los métodos de separación de macromoléculas, en matrices de geles de poliacrilamida y agarosa sometidas a la acción de un campo eléctrico (electroforesis), constituyen uno de los avances más notables en el estudio de ácidos nucleicos y proteínas. Sin ellos no sería posible llevar adelante la mayor parte de los procedimientos de la ingeniería genética.

16. Técnicas de microsecuenciación de proteínas y secuenciación de ácidos nucleicos

Los rutinarios y excesivamente laboriosos métodos de secuenciación de proteínas han sido perfeccionados sustantivamente. Por un lado se los ha automatizado completamente, y por el otro su sensibilidad se ha incrementado en más de tres órdenes de magnitud. Esto es consecuencia de la aplicación de sistemas en fase sólida, del mejoramiento de la química de derivatización de los productos y del perfeccionamiento de los métodos de separación cromatográfica.

No obstante ello, lo que ha causado una revolución en el conocimiento de la estructura primaria de las proteínas es la introducción de los métodos de secuenciación de ácidos nucleicos, en particular del ácido desoxirribonucleico (DNA). El conocimiento de la secuencia de nucleótidos de los genes o de sus copias (cDNA) permite inferir directamente la secuencia de aminoácidos de las proteínas por ellos codificados. Esto ha permitido disminuir el tiempo que requería la dilucidación de la secuencia de una proteína de años a pocos días.

17. Técnicas de síntesis química de oligopéptidos y oligonucleótidos en fase sólida

La aplicación de métodos de síntesis química sobre fase sólida permite hoy la obtención, por procedimientos totalmente automáticos y computarizados, de segmentos de proteínas (péptidos) o de genes (oligonucleótidos) en períodos de pocos días.

En el caso de la síntesis de oligonucleótidos por el camino de los fosfitotriésteres es hoy posible sintetizar en poco tiempo genes enteros. La aplicación más importante de esta técnica se produce en la síntesis de sondas para hibridización, particularmente aplicables a la técnica del PCR.

18. Técnica de reactores enzimáticos o celulares en fase sólida

El desarrollo de las matrices cromatográficas de afinidad ha permitido la aplicación de procedimientos similares para ligar una enzima determinada a una matriz y contar con sistemas de transformación de un sustrato a su producto en forma continua. En muchos casos no es siquiera necesario el aislamiento y purificación de la enzima, basta con la unión a la matriz de las células que contienen a la enzima.

En otros casos, sin necesidad de una matriz cromatográfica, las células están contenidas en microesferas de un polisacárido (ácido algínico) que son permeables al sustrato y al producto.

19. Técnicas de separación a través de membranas

El desarrollo de nuevos tipos de membranas, en particular con propiedades selectivas o con tamaño de poro controlado, ha permitido extender considerablemente la utilización de procedimientos de filtración anteriormente limitados al conocido fenómeno de diálisis. Los procedimientos de microfiltración, electrodiálisis, ósmosis reversa y ultrafiltración permiten con facilidad, rapidez y bajos costos la concentración, desalado y purificación de distintos tipos de moléculas y, en particular, de macromoléculas. La mayor parte de estos procesos pueden llevarse a cabo, bien mediante la utilización de membranas o bien de las denominadas "fibras huecas".

En todo caso se ha optimizado notablemente la dinámica de la circulación de los fluidos a presión reducida particularmente a través del denominado "flujo tangencial".

20. Técnicas de programación interactiva de fermentadores microprocesados

Estas técnicas permiten un control simple y preciso de los procesos fermentativos a nivel de los distintos parámetros, incluidos temperatura, agitación de los cultivos, flujo de nutrientes, cambios en la acidez, consumo de oxígeno en cultivos aeróbicos, etc.,

que permiten la integración de toda la serie de eventos que caracterizan a una fermentación. Este tipo de control es de particular importancia en los denominados procesos continuos donde, por un lado, se inyectan nutrientes y, por otro, se obtiene continuamente un cultivo de microorganismos, produciendo la sustancia de interés.

2. Necesidad y uso de la biotecnología

Los campos de aplicación de la biotecnología se dan fundamentalmente en tres sectores: agroalimentario, salud, y energía-petroquímica-minería.

2.1. Sector agroalimentario

Aplicación agropecuaria

La aplicación de la biotecnología de avanzada en el campo de la industria farmacéutica, de hormonas, vacunas y reactivos de diagnóstico sin duda es un enfoque relevante respecto de la mejora, a corto plazo, del sector agropecuario. Este punto se tratará más adelante.

Por otro lado, el empleo de técnicas de ingeniería genética y de biotecnología de avanzada en el mejoramiento de este sector tiene buenas perspectivas a mediano y largo plazo. Se trata sin duda de una empresa de más envergadura que el diseño de microorganismos para su utilización en procesos industriales. La producción agropecuaria puede y debe mejorar mediante las herramientas provistas por la biotecnología de avanzada, a través de su utilización en la propagación de especies conocidas y en el desarrollo de nuevas variedades de vegetales. Dichas herramientas también tienen su aplicación en el mejoramiento de la producción animal.

a) Propagación de especies conocidas.

Las modernas técnicas de cultivo de tejidos y embriones o de células vegetales y la ulterior generación de plántulas constituyen actualmente un medio muy eficiente para la micropropagación de especies de importante valor económico, libres de patógenos. Estos procedimientos son de uso común para la obtención de cultivares de papa, ajo y frutilla, así como para propagación de especies ornamentales, por ejemplo, orquídeas, helechos, etc.

b) Desarrollo de nuevas variedades de vegetales.

En este tipo de desarrollo, la ingeniería genética ha de ser un natural complemento de las técnicas genéticas hasta ahora empleadas y de su mayor adaptación a

otros tipos de mejoras agrícolas, tanto en lo relacionado con el manejo general del campo, como con el control de plagas, técnicas de cultivo, fertilización e irrigación.

La utilización de técnicas derivadas de la biología molecular en el mejoramiento de especies vegetales, en cuanto a su resistencia a sequía, frío, herbicidas, agentes patógenos e insectos, ofrece ciertas diferencias respecto de la construcción de microorganismos por técnicas de ingeniería genética. En un microorganismo los cambios son de hecho; una vez introducidos, se expresan. En una célula vegetal, por el contrario, los cambios introducidos deben manifestarse en la totalidad o casi totalidad de la planta. Básicamente, para lograr éxito con este tipo de manipulaciones sobre vegetales se utilizan dos enfoques. Uno de ellos consiste en la obtención de células vegetales aisladas a través de la generación de protoplastos (células vegetales sin pared). Estos protoplastos pueden regenerar plantas adultas con propiedades diferentes a través del fenómeno de variación somaclonal. O bien pueden fusionarse protoplastos de dos especies diferentes y obtener plantas híbridas a partir de los protoplastos fusionados. Este enfoque permite obviar problemas de incompatibilidad en el cruzamiento de especies diferentes.

El otro tipo de enfoque es directamente por ingeniería genética que implica la utilización de técnicas de clonado molecular, utilizando como vector al plásmido Ti. Este vector transforma a las bacterias del género *Agrobacterium*, quienes a su vez infectan a las plantas dicotiledóneas. En definitiva, la información genética contenida en el plásmido es transferida a los cromosomas de los núcleos celulares. Con este tipo de manipulaciones ya se ha logrado generar nuevas especies vegetales (papa, tabaco, etc.) con resistencias específicas a insectos, virus y herbicidas.

Sin estar relacionadas con la generación de nuevas variedades vegetales, pero con directa importancia para la industria farmacológica, también deben mencionarse las técnicas de obtención de ciertos fármacos y alcaloides en cultivos de células vegetales.

Finalmente en este punto merece un comentario el problema de *fijación del nitrógeno* en plantas de interés económico. Constituye uno de los temas en los cuales se han realizado mayores esfuerzos en el estudio de la estructura, organización y regulación de los genes *nif* responsables de la fijación del nitrógeno en bacterias y de estructuras genéticas relacionadas. El proceso de fijación biológica del nitrógeno por bacterias del suelo es de una importancia enorme, pues permite la incorporación del nitrógeno atmosférico en compuestos orgánicos como son los aminoácidos. Este proceso ocurre usualmente a nivel de bacterias del género *Rhizobium* que están asociadas a las raíces de las leguminosas (poroto, soja, alfalfa, trébol, arveja, etc.). En el caso del *Rhizobium* es bien sabido que existe una asociación simbiótica entre la bacteria y las raíces de la leguminosa formando una estructura sumamente diferenciada que

se denomina "bacteroide". El fenómeno de fijación biológica del nitrógeno y de las funciones relacionadas requieren de una información genética sumamente compleja organizada en 17 genes denominados "nif". Estos genes tienen la información genética de una enzima llamada nitrogenasa, que es realmente una fábrica que transforma el nitrógeno atmosférico en amoníaco.

En la dilucidación de esta compleja estructura han sido muy importantes las contribuciones de ingeniería genética. Por técnicas de este tipo ya ha sido posible transferir los genes nif de una bacteria a otra bacteria, con expresión de la actividad nitrogenasa. Asimismo, ha sido posible la transferencia a levaduras, pero sin éxito en la expresión de la nitrogenasa. En un futuro mediato es bastante posible que puedan incorporarse los genes nif a gramíneas del tipo de la cebada o el trigo, que por sí mismas son incapaces de fijar nitrógeno. Esto, sin duda, permitirá eliminar, o por lo menos disminuir significativamente, la necesidad de fertilizantes nitrogenados en tales cultivos.

Sin embargo, existe cierta concordancia en cuanto a que las posibilidades de lograr estos objetivos a un corto plazo son inciertas. Por ello es razonable considerar que la genética y la ingeniería genética pueden por ahora introducir ciertas mejoras en los sistemas de reconocimiento e interacción de las bacterias fijadoras de nitrógeno con las raíces de sus huéspedes naturales, las leguminosas. Varios laboratorios están dedicados a seleccionar por estas técnicas los mejores microorganismos fijadores de nitrógeno, con la máxima capacidad de colonizar las raíces de sus huéspedes.

c) Mejoramiento de la reproducción animal.

Aun cuando ya se dispone de cierto número de especies animales transgénicas, la utilización intensiva de métodos sofisticados de manipulación genética, tales como clonado molecular, fusión celular y producción de nuevas especies en el mejoramiento pecuario, es poco probable en la próxima década. En este campo, son muchísimo mayores las posibilidades de la extensión del uso de la inseminación artificial y transferencia embrionaria en el ganado vacuno y otras especies: ganado porcino, ovino, etc.; la mejora en el conocimiento y manipulación del ciclo sexual del ganado, superovulación, control y sincronización del estro; así como el incremento en el conocimiento de la fisiología de la lactancia, etc. Son requeridos también mayores estudios genéticos clásicos y nutricionales no solamente para la mejora del ganado, sino para el incremento de la producción avícola y un mayor conocimiento genético, fisiológico y bioquímico en temas relativos a la producción ictícola, de crustáceos y de moluscos.

Resta en este punto un comentario sobre la moderna técnica de transferencia embrionaria, bastante bien desarrollada actualmente. Aun cuando es costosa, resulta de mucha utilidad para la obtención de reproductores de muy alto valor. Asi-

mismo, ha de ser, sin duda, de incuestionable valor el desarrollo de técnicas de determinación del sexo a nivel del espermatozoide o de las primeras etapas del desarrollo embrionario. La aplicación de la somatotrofina al ganado lechero se describirá más adelante.

Industria de la alimentación

Esta industria tiene aquí un singular interés, particularmente en lo relacionado con la construcción de nuevos y mejores microorganismos a utilizar en dos tipos diferentes de procesos. Por un lado, la transformación de biomasa, proveniente de desechos industriales, humanos o animales, en materiales comestibles, ricos en la denominada proteína unicelular (*single-cell protein*). Por otro lado, estos nuevos procesos pueden aplicarse al tratamiento de alimentos, ya sea por obtención de nuevas cepas de microorganismos, que se utilizan en la producción de alimentos y bebidas, por ejemplo “starters lácticos”, cepas para la producción de cervezas y vinos, etc., o a través de la generación de enzimas proteolíticas, como ocurre en la industria quesera (por ejemplo, la renina), o bien en la producción de aditivos para los alimentos. Entre estos últimos figuran la producción de fructosa, de edulcorantes del tipo del aspartano, de ácido glutámico, de ácido inosínico y de aminoácidos.

Asimismo la genética clásica y la ingeniería genética son necesarias para el perfeccionamiento de cepas de bacterias y hongos para la producción de enzimas de uso industrial (proteasas, glicosidasas, isomerasas, etc.).

2.2. Sector salud

A nivel de la industria farmacéutica se destacan como productos de esta tecnología antibióticos, hormonas, inmunomoduladores, enzimas y vacunas. Entre las hormonas existe mucho interés en eritropoyetina, insulina y somatotrofina; entre los inmunomoduladores, los interferones, los factores estimulantes de colonias y las interleuquinas; entre las enzimas se puede mencionar la uroquinasa y el activador tisural del plasminógeno (disolventes de coágulos sanguíneos), la superóxidodismutasa y los factores de la coagulación sanguínea. Varios de estos productos ya están en el mercado.

Respecto de las vacunas se destacan las de hepatitis B, aftosa, virosis aviaria, rabia, diarreas infecciosas, malaria, Chagas, Leishmania, etc. De tal forma, este tipo de tecnologías permitirá abaratar muchos fármacos y, a su vez, disponer de los mismos en cantidades masivas, en beneficio tanto de la salud humana cuanto de la animal.

Por otro lado, dentro del ámbito de la industria farmacéutica, son de trascendental importancia las técnicas de inmunodiagnóstico sobre fase sólida que permiten efec-

tuar directamente al médico, o incluso al paciente, evaluaciones de estados fisiológicos (glucemia, fertilidad, embarazo, etc.) o de distintos estados patológicos. Los métodos de inmunodiagnóstico, además de aplicarse a la salud humana, también son de uso importante en el control de la salud animal y vegetal.

Merece destacarse aquí la singular importancia de la tecnología de los anticuerpos monoclonales, cuya utilización ha abierto nuevas posibilidades en el inmunodiagnóstico, la inmunoterapia, la preparación industrial de antígenos y la purificación de proteínas

Este tipo de aplicaciones, propias de la industria farmacéutica, son obviamente también aplicables al mejoramiento del sector agroalimentario. Las técnicas biotecnológicas de avanzada han contribuido notablemente al mejoramiento sanitario de animales y vegetales, tanto en lo referente a contar con mejores vacunas como en disponer de más y mejores reactivos de diagnóstico para distintos tipos de patologías.

Además, el tratamiento del ganado lechero con la *hormona de crecimiento bovina o somatotrina* ha de constituir en los próximos años la mayor revolución en la producción láctea. Este tratamiento con hormona producida por ingeniería genética mejora hasta un treinta por ciento la producción de leche, y además, favorece la deposición de carnes magras.

Más aún, algunos productos farmacéuticos de la biotecnología de avanzada auguran una rápida solución a problemas sanitarios del ganado. El diagnóstico de distintos tipos de patologías en forma simple y barata (herpes, rotavirus, colitis enteropatógena, etc.), así como la disponibilidad de mejores vacunas (peste africana porcina, diarrea infecciosa, seudorrabia, rabia, etc.) o de agentes antivirales como los interferones, son, sin duda, ya realidades de considerable valor económico.

Finalmente, también relacionado al sector salud debe mencionarse todo lo atinente con el *control de la contaminación ambiental*: pueden utilizarse microorganismos genéticamente adaptados o diseñados por técnicas de ingeniería genética en la transformación, procesamiento y purificación de residuos cloacales o efluentes de las industrias alimentarias, químicas y del cuero. En este caso también se da una situación práctica similar a la de la industria minera, donde los referidos microbios deben actuar sobre masas de gran volumen, siendo muy útiles particularmente en el caso de eliminación de sustancias muy tóxicas y/o contaminantes del agua a ser utilizada ulteriormente en la generación de agua potable.

2.3. Sector energía-petroquímica-minería

La industria química puede aplicar estas tecnologías para mejorar cepas de microorganismos para la transformación fermentativa de la biomasa, a través de la cual pueden

producirse compuestos orgánicos de interés, incluyendo etanol, ácido cítrico, aminoácidos, acetona, butanol, ácido fumárico y polímeros biodegradables, entre otros.

La mejora de la industria química con los nuevos procesos de la ingeniería genética facilitará, sin duda, el aprovechamiento de fuentes renovables de energía, a través de la utilización de biopolímeros tales como almidón, celulosa, hemicelulosa y ligninas. Los procesos exigirán, de hecho, condiciones mucho más simples, con menor utilización de energía y menor contaminación por disminución de la generación de residuos. Además, requerirán un menor número de etapas de síntesis.

En minería, el uso de microorganismos diseñados por técnicas de la genética clásica o de la ingeniería genética es de suma importancia en el proceso de concentración y purificación de metales por lixiviación, tales como el cobre, los metales preciosos o el uranio, a partir de sulfuros metálicos en masas minerales de bajo grado. El proceso es utilizado con éxito con cepas de *Thiobacillus ferrooxidans* no muy bien definidas. Estos microorganismos permiten recuperar los referidos metales bajo formas solubles, a su ulterior purificación.

Similares situaciones a las descritas en el caso de la industria minera se dan en la industria petroquímica, particularmente en lo atinente a la recuperación secundaria y terciaria del petróleo de yacimientos semiagotados. En este caso, usualmente se utilizan distintos tipos de aditivos químicos que mejoran el flujo, tal como el polisacárido microbiano extracelular xantano. Los microorganismos que pueden construirse por técnicas de ingeniería genética se utilizarían para la generación *in situ* dentro del pozo petrolífero de dichos aditivos químicos.

3. Consideraciones políticas

Las presentes consideraciones son valederas para la Argentina, Chile, Brasil, México y Venezuela, países con cierta tradición en biología y medicina experimentales, y siempre que posean inversiones en ciencia y tecnología superiores al 0,4% del PBI.

Los cambios socioeconómicos del presente pueden considerarse como motivados en su mayor parte por la evolución del conocimiento científico, por el poder tecnológico generado a través de este conocimiento y por los nuevos enfoques políticos impuestos por las estructuras dominadoras de dicho poder. En tal sentido, se asiste a la solidificación de situaciones de hecho, tales como:

- 1) División neta entre los países generadores de conocimientos científico-tecnológicos, que ostentan el máximo poder económico y militar, y los países poco tecnificados, eminentemente dedicados a la provisión de materias primas o de productos con escaso valor agregado.

2) Gradual desaparición de las barreras políticas internacionales con instauración de sistemas directivos supranacionales, con objetivos económicos prioritarios y que compiten entre sí sobre la base de una mayor eficiencia en sus respectivas áreas de influencia.

3) Estrecha dependencia del poder político, económico y militar del sustrato científico-tecnológico.

4) Creciente demanda de energía, alimentos y medicamentos, así como agotamiento de los recursos no renovables y degradación del medio ambiente a escalas locales y globales.

La biotecnología ha experimentado internacionalmente un crecimiento explosivo y sus repercusiones han impactado particularmente a nivel de tres sectores: agroalimentario, energía y salud. Más aún, todos los elementos indicadores pronostican que las biotecnologías constituirán muy rápidamente nuevos factores de poder económico en el contexto internacional.

Los países en desarrollo deben encontrar indefectiblemente soluciones precisas y rápidas al problema global que afecta sus contextos económico y social. La solución se deberá dar a través del mejoramiento, inicialmente, de sectores que a priori pueden considerarse como aquellos que más rápidamente pueden proporcionar respuestas: agroalimentario (incluido textil, agroquímico y agromecánico), energía y salud.

Sobre estas bases se cometería un grave error si se considera que las soluciones al problema económico-social no pasan por los sectores con posibilidades de generar respuestas rápidas, y que, en varios aspectos, estas respuestas no tienen nada que ver con enfoques científicos y tecnológicos.

Cabe ahora plantearse la pregunta sobre si el sector científico-tecnológico en Argentina o en otros países latinoamericanos es capaz de participar en la generación de respuestas rápidas. Si bien el nivel de inversión en ciencia y tecnología en Argentina es muy bajo y se cuenta con un escaso número de científicos y tecnólogos respecto de las necesidades de una política de desarrollo, puede, sin embargo, avizorarse un panorama algo optimista. En efecto, el país todavía cuenta con la industria farmacéutica más poderosa de Latinoamérica, su industria de productos veterinarios es una de las más importantes del mundo, y en investigación biomédica cuenta con el rédito de tres premios Nobel.

La biotecnología de avanzada ofrece a la Argentina la posibilidad de generar respuestas que muy rápidamente causen una mejora económico-social. Algunos de los elementos que favorecen esta visión son los siguientes:

1) Este tipo de tecnología tiene una enorme perspectiva de aplicación en los sectores agroalimentario, energía y salud que son precisamente los que pueden generar más rápidamente respuestas.

2) Excepto la gran industria fermentativa, se trata del uso de tecnologías que requieren de inversiones en general modestas, pues más que capital intensivo es “intelectualintensivo”.

3) En Biotecnología el aporte intelectual es la base y estructura. De tal forma, grupos científicos experimentados pueden completar la totalidad de la secuencia ciencia básica-ciencia aplicada-desarrollo.

4) Se requiere de cierto grado de excelencia a nivel de científicos y tecnólogos del área biomédica, que es precisamente la más desarrollada y con más tradición en la Argentina.

El esfuerzo requerido para impulsar las acciones en biotecnología de avanzada es, sin duda, muy grande, y los plazos son perentorios, dado que los cambios en el contexto internacional ya han llegado a afectar la provisión de ciertos insumos críticos, caso de la insulina, por ejemplo, hace algunos años. En este sentido, debe tenerse en cuenta que en las Universidades Nacionales y en el CONICET ya existen algunos centros con buena disposición y aceptable nivel de recursos humanos e infraestructuras que han incorporado conocimiento de biotecnología de avanzada y que, pese a las dificultades, están intentando la transferencia del mismo a la industria. En estos grupos, si se suman los capitales requeridos, ya están dados los otros dos elementos imprescindibles: capacidad de trabajo y experiencia.

Sobre estos puntos debe señalarse que los emprendimientos con perspectivas ciertas de impacto económico-social no pueden hacerse sobre la base de proyectos individuales por más avales académico-técnicos que éstos posean. Aquí, los voluntarismos a nivel individual son, en términos de perspectivas tecnológicas, absolutamente perjudiciales. Debe entonces coordinarse la labor de personas y unidades de investigación y desarrollo en términos de objetivos comunes y prioritarios, tomando como punto de referencia inicial antecedentes disponibles, infraestructura existente, buena disposición para el emprendimiento, y cierto manejo de las técnicas en cuestión.

Por otra parte, es totalmente inútil la elaboración de programas tecnológicos si paralelamente no se implementa un sistema que genere recursos humanos de alta calidad y se evite la emigración de los existentes. Este entrenamiento debe realizarse necesariamente en la Universidad y en los Centros a ella asociados, debiendo cubrir acciones que se extiendan desde el pregrado hasta el posgrado. Además, el entrenamiento debe tener un alto contenido de ciencia básica y de capacitación experimental de laboratorio.

Es necesario predisponer y preparar a la adolescencia en relación a un futuro complejo y competitivo que requerirá de ella un nivel de especialización cada vez mayor. Seguramente, y esto es algo más que una expresión de deseos, las carreras tradicionales y las muy básicas perderán atractivo en favor de carreras tecnológicas.

Debe destacarse que para poder realizarse en Argentina emprendimientos en biotecnología de avanzada de cierta envergadura, debe contarse necesariamente con más microbiólogos, inmunólogos e ingenieros bioquímicos, puesto que la carencia de personal con este tipo de formación puede constituir un cuello de botella para las políticas de desarrollo del sector.

Por ello, esta situación debe considerarse ya a nivel de la formación del adolescente y contemplarse en los programas formativos tanto a nivel de la Educación General Básica como de la Educación Polimodal.

4. Propuestas básicas

Las acciones requeridas para la implementación de una política de implantación de la biotecnología y, específicamente, de la biotecnología de avanzada en el país alcanzan el nivel de la educación, de las estructuras públicas de ciencia y tecnología y del sistema económico-productivo.

La implementación de acciones en el campo de la biotecnología constituye una tarea complicada, dado su carácter multidisciplinario y el gran número de especialidades que la integran.

4.1. Acciones a nivel de la educación: consolidación de un programa de formación de recursos humanos

El Programa de Formación de Recursos Humanos que aquí se propone debe cubrir acciones en todas las etapas de la educación y, en última instancia, tiene que propender a la formación y el perfeccionamiento de especialistas con alto grado de capacitación en las áreas que son de especial incumbencia para la biotecnología.

En este sentido debe tenerse en consideración que la biotecnología, aunque parezca redundante, es, nada más ni nada menos, que la contraparte tecnológica del conocimiento biológico. Por ello, la instrucción y formación en biotecnología debe necesariamente progresar con la adquisición de los conceptos fundamentales de la biología.

Además, el conocimiento biológico, que no es hoy una simple descripción de formas y funciones, se adentra profundamente en la comprensión de las estructuras moleculares de los distintos componentes del ser vivo y de la correlación de estas estructuras con las funciones que cumplen. Sin este conocimiento propio de la biología molecular, es imposible dar una explicación acabada del fenómeno que llamamos vida.

Obviamente, el adentrarse en una estructura molecular requiere, además, nociones sólidas de las propiedades físicas y químicas de distintas estructuras, junto con los ele-

mentos matemáticos que las definen. En resumen, la biotecnología requiere para su comprensión una buena formación en matemática, física, química y biología.

Como última consideración general debe recalarse que la biotecnología, tanto como la biología, trata fenómenos del mundo fáctico, objetos de la observación y, obviamente, susceptibles a la experimentación con bases científicas perfectamente definidas. La adquisición gradual de la capacidad de observar y experimentar, y a partir de ello, la interpretación correcta de los fenómenos, deben ser lo objetivos fundamentales a largo plazo. Se perfeccionará, además, en el educando un nuevo lenguaje, el lenguaje de la biología, que es parte del lenguaje de la ciencia. Nada más adecuado para desarrollar las capacidades de una mente joven y virgen que su entrenamiento mediante la observación, discusión y experimentación de los fenómenos de la vida.

En lo que sigue se tratarán algunas sugerencias para la enseñanza y formación en biotecnología en los distintos niveles.

A nivel de la Educación General Básica

- Nociones de características funcionales de macroorganismos, animales y vegetales, y de microorganismos.
- Desarrollo de la capacidad de observación, descripción e interpretación de algunos fenómenos como el crecimiento, la motilidad, el cruzamiento sexual, y el desarrollo ontogénico.
- Introducción a la herencia de los caracteres y las leyes generales de la genética.
- Bases generales de la catálisis enzimática y de los procesos fermentativos, respiratorios y fotosintéticos.

A nivel de la Educación Polimodal

- Biología general e introducción a la fisiología.
- Introducción a la biología molecular y celular.
- Introducción a la microbiología e inmunología.
- Bases generales de la biotecnología.

Además:

- Creación de una carrera de Técnico en Biotecnología.

A nivel de la Educación Universitaria de Grado

- Creación de la Licenciatura de Ingeniería Bioquímica con especial énfasis en microbiología industrial, para las industrias de la alimentación y fermentativa, y en la

ingeniería bioquímica propiamente dicha, para la industria farmacéutica de productos para la salud humana, animal y vegetal.

A nivel de la Educación Universitaria de Posgrado

- Estructuración de Carreras de Maestría del tipo de la organizada por la Universidad de Buenos Aires, con participación de las mejores unidades de investigación de varias Facultades y centros asociados. Esta carrera debería, además, captar buenos alumnos en etapas previas de su licenciatura en distintas especialidades (Química, Bioquímica, Biología, etc.).

- Al nivel específico de cada unidad de investigación, el apoyo debe centrarse en la capacidad de formación de recursos humanos con un alto grado de entrenamiento a nivel de posgrado. Tal entrenamiento debe acentuarse sobre las ciencias básicas experimentales de importancia en la biotecnología (biología molecular, microbiología, inmunología, etc.). En tal sentido, en lugar de disponer recursos a través de subsidios para pequeños proyectos de investigación monotemáticos, deben instituirse subsidios de entrenamiento para la formación de becarios y tesis en áreas específicas, en aquellos centros de investigación que cuenten con investigadores que hayan cumplido una labor reconocida en cuanto a la formación de científicos jóvenes. Estos centros deben contar con un mínimo suficiente de becas para tales propósitos.

- El Programa debe prever, además, la formación de especialistas en un nivel académico de excelencia que realimenten al sistema científico-tecnológico. En todo caso debe imprescindiblemente estar abierto a los estudiantes universitarios e investigadores jóvenes de todos los países latinoamericanos.

4.2. Organización y mejoramiento operativo de las unidades de investigación

Por las razones anteriormente expuestas resulta evidente que el sistema científico-tecnológico nacional no está preparado para el emprendimiento de proyectos biotecnológicos de gran envergadura, aun cuando se está en condiciones de abocarse inmediatamente a proyectos de mediana complejidad con impacto económico-social a corto plazo.

Lo que se requiere es, por un lado, el apoyo específico a las unidades de investigación y desarrollo, particularmente en lo referido a equipamiento e infraestructura, en función de proyectos concretos que incorporen, notifiquen y generen biotecnologías de avanzada de interés para la industria y en la medida que esta última emprenda acciones para mejorar sus tecnologías, un poco más allá de la simple expresión de deseos.

4.3. Estímulos a la pequeña y mediana industria

Debe facilitarse enormemente la relación entre la pequeña y mediana industria nacional con los centros académicos que tengan dominio de ciertas biotecnologías. Estas acciones requieren mejorar la estructura económico-legal a nivel del sistema de ciencia y técnica y simplificar los trámites de los convenios, en el marco de la Ley 23.877, donde se respete escrupulosamente la confidencialidad de los resultados. Asimismo deben facilitarse las posibilidades para que personal de la industria pueda entrenarse en los laboratorios de investigación.

ANEXO
NOMINA DE COLEGAS CONSULTADOS

Dr. CRISCUOLO, Marcelo, Biotecnólogo Industrial. Biosidus.

Dra. FLAWIA, Mirtha M., Prof. Titular de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales UBA. Investigador Principal del CONICET.

Dr. GARCIA, Augusto, Prof. Titular de la Facultad de Agronomía UBA. Investigador Principal del CONICET.

Dra. TELLEZ DE IÑON, María Teresa, prof. Adjunta de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales UBA. Investigador Independiente CONICET.

Dra. PASSERON, María Susana, Prof. Titular de la Facultad de Agronomía UBA. Investigador Principal del CONICET.

Dra. ULLOA, Rita, Investigador Asistente del CONICET.

Producción editorial a cargo de la Dirección General de Investigación y Desarrollo.

Coordinación: Unidad Técnica de Publicaciones de la Secretaría de Programación y Evaluación Educativa.

Armado: Silvana Ferraro.

Diseño de tapa: Juan Pablo Fernández.