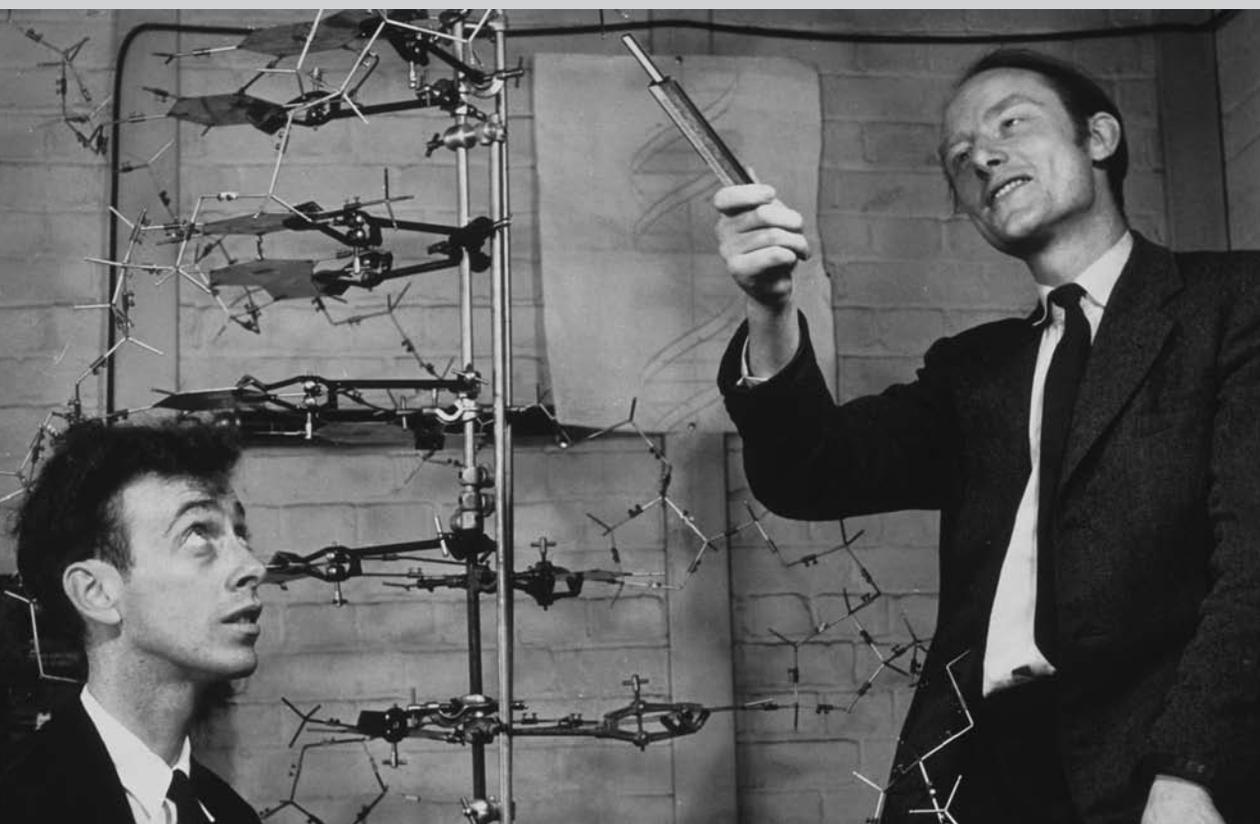


Biotecnología, evolución y revolución



◀ Francis Crick y James Watson ante una maqueta de la estructura de «doble hélice» del ADN, c. 1953.

Durante los meses de octubre y noviembre de 2015 se celebró en la Residencia de Estudiantes de Madrid un ciclo de tres conferencias que llevaba por título «Biotecnología, evolución y revolución» dirigido por el Profesor Ginés Morata (Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, UAM-CSIC). Este ciclo ha dado origen a los artículos que se presentan en esta publicación a través de los cuales conoceremos cómo se ha desarrollado la biotecnología hasta nuestros días y cuál ha sido su impacto científico, social y económico, así como sus aplicaciones pasadas, presentes y futuras en distintos sectores económicos (agroalimentación, medicina, medioambiente, etc.), y en el contexto de una economía sostenible hoy denominada Bioeconomía.

Si la «biotecnología» se define como la «tecnología que utiliza seres vivos o derivados para su aplicación con fines prácticos», se puede afirmar que nació hace varios miles de años, cuando el hombre dejó de ser recolector y cazador para convertirse en agricultor y ganadero. Con el paso del tiempo, la biotecnología tradicional ha ido evolucionando gracias al uso de nuevas herramientas, hasta llegar a la biotecnología actual, conocida como «tecnología del ADN recombinante». Por este motivo el primer artículo, presentado por el profesor José Luis García (Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC) y titulado «Los orígenes de la biotecnología» nos permite adentrarnos en la historia de esta disciplina y nos aporta una perspectiva de cómo se ha producido esta nueva revolución industrial para unos o simplemente

una evolución tecnológica para otros. Desde la perspectiva que le proporciona al Dr. García ser profesor de investigación del CSIC y haber sido socio fundador de la Sociedad Española de Biotecnología (SEBIOT) e impulsor de la biotecnología en España se analizan los principales hitos en el desarrollo de esta tecnología para entender mejor cómo hemos llegado hasta aquí y qué nos espera en un futuro no necesariamente muy lejano.

Para acercarnos a este futuro más inmediato el segundo artículo titulado «¿Hacia dónde va la biotecnología de alimentos?» y presentado por el profesor Daniel Ramón (Biopolis, S.L.) nos proporciona una visión actualizada de la biotecnología agroalimentaria desde su doble condición de científico (profesor de investigación del CSIC y catedrático de Universidad) y empresario (socio fundador y director de Biopolis, S.L.), pionero e impulsor del desarrollo de esta tecnología en el sector. En este artículo se analiza el estado actual de la agroalimentación y los problemas a los que se enfrentará el sector en los próximos 30 años, considerando los retos que supone el aumento poblacional, la inversión de la pirámide demográfica, la pérdida de zonas cultivables y la creciente producción de residuos.

Por último, la profesora María A. Blasco (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Instituto de Salud Carlos III) en el artículo titulado «Hacia un futuro sin enfermedad» nos transporta hacia ese futuro deseado donde parece que es sólo cuestión de tiempo que los biólogos descubran qué es lo que causa esa enfermedad universal y terrible que es la temporalidad del cuerpo humano, y pueda así ser curada. La Dra. Blasco es una de las más prestigiosas investigadoras que en el mundo abordan desde hace tiempo los factores genéticos y bioquímicos que condicionan el envejecimiento y las enfermedades asociadas. Sus estudios sobre los telómeros, las telomerasas y otras proteínas asociadas aportan una visión inédita sobre los procesos implicados en la longevidad que hace unos años nos parecían sueños de ciencia ficción. En resumen, este ciclo y estos artículos abren una ventana hacia un futuro asombroso, que gracias a la biotecnología ya se vislumbra con mucha claridad, y que sin duda no podemos perdernos y podremos conocer a través de su lectura.

J. L. G.

Los orígenes de la biotecnología*

José Luis García

Resumen: Si se acepta una definición amplia sobre el concepto de biotecnología se puede decir que la biotecnología tradicional es tan antigua como la propia humanidad, pero es solo a finales de la década de 1970 y principios de los años 80 cuando comienza a hablarse con propiedad de la biotecnología como entidad tecnológica basada en la ingeniería de los biorreactores y en la denominada tecnología del ADN recombinante. En los 20 años que transcurren hasta finales del siglo xx se producen los avances más significativos de la aplicación de la biotecnología en todos los sectores industriales como la agricultura, la medicina, la química, la energía y el medio ambiente, entre otros. Estos avances plantean numerosas cuestiones relacionadas con la bioética y la bioseguridad y dan origen a complejas reglamentaciones para el uso de la biotecnología. Iniciado el siglo xxi la biotecnología adquiere una notable entidad a nivel mundial como disciplina científica y tecnológica, y por ello se comienza a enseñar en las universidades españolas como licenciatura o grado.

Palabras clave: Ingeniería genética, ADN recombinante, biorreactores, industria.

Abstract: Under a broad definition of the concept of biotechnology, traditional biotechnology can be considered as old as mankind itself, but it was only in the late 1970s and early 1980s that people started talking about biotechnology as a technological entity based on bioreactor engineering and the so-called recombinant DNA technology. The most significant advances in the application of biotechnology in all industrial sectors such as agriculture, medicine, chemistry, energy and the environment, among others, took place in the last 20 years of the 20th century. These developments have raised a number of bioethical and biosafety issues and generated complex regulations for the use of biotechnology. In the 21st century, biotechnology has acquired a notable worldwide presence as a scientific and technological discipline, and now is taught in Spanish universities as a bachelor degree.

Key words: Genetic engineering, recombinant DNA, bioreactors, industry.

Definición del concepto de biotecnología

Para comenzar a desentrañar los orígenes de la biotecnología es importante definir primero el concepto, ya que de ello depende que podamos situar más pronto o más tarde cuándo comienza el hombre a utilizar esta tecnología. Una de las definiciones más aceptadas es la que propone la OCDE: «La aplicación de principios de la ciencia y la ingeniería para tratamientos de materiales orgánicos e inorgánicos por sistemas biológicos para producir bienes y servicios». También se puede acudir a la que propone la Federación Europea de Biotecnología (EFB): «*Biotechnology is the in-*

* Este artículo se basa en la conferencia del autor pronunciada el día 14 de octubre de 2015 en la Residencia de Estudiantes, dentro del ciclo *Biotecnología, evolución y revolución*.

tegrated use of biochemistry, microbiology and engineering sciences in order to achieve applications of the capabilities of microorganisms, cultured animal or plant cells or parts thereof in industry, agriculture, health care and in environmental processes».

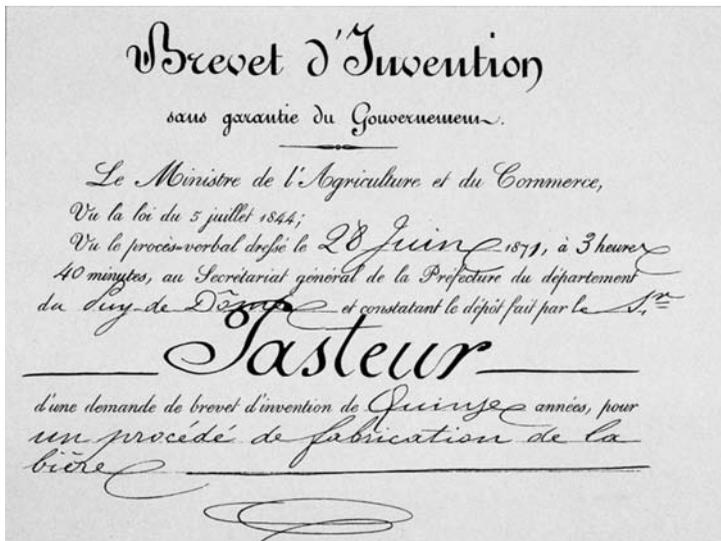
A través de estas definiciones se puede asumir que la biotecnología es en realidad una rama de la ingeniería que reúne un conjunto de herramientas mediante las cuales los seres humanos intentan aprovechar los recursos naturales y en especial los que nos ofrecen los seres vivos. Entonces nos podemos preguntar ¿qué novedades revolucionarias nos ofrece la biotecnología? Pocas, probablemente, y es por esto que el ciclo de conferencias del que procede este artículo se llamó *Biotecnología, evolución y revolución*.

Quizás es mejor pensar en la biotecnología más como una tecnología en «evolución» que como una tecnología «revolucionaria». Muchas veces, cuando se habla de biotecnología, y sobre todo en determinados contextos, se plantea como algo muy revolucionario, algo que nos trasciende, que nos preocupa, que nos causa inquietud, y a ello se asocian sensaciones por lo general negativas. Sin embargo, la palabra «evolución» no causa tanto desasosiego, porque esta palabra de alguna manera nos sugiere algo que progresa, o que mejora y que aporta en general connotaciones positivas. Por ello la biotecnología de la que vamos a hablar a continuación, refleja una tecnología que ha evolucionado, que no es esencialmente revolucionaria, aunque muchos pretendan venderla así. Tal vez la solución a este dilema se pueda encontrar si en lugar de hablar de la biotecnología en singular hablamos de la biotecnología tradicional y de lo que hoy en día llamamos la biotecnología moderna.

Como veremos más adelante, hay un periodo concreto de tiempo, en el que se puede distinguir más o menos claramente lo que se considera biotecnología tradicional, con la que hemos convivido durante muchos miles de años, de lo que llamamos la biotecnología moderna, y que por diferenciarla de alguna manera hemos denominado la biotecnología del ADN recombinante. A continuación, vamos a establecer cómo se ha evolucionado desde la biotecnología tradicional hasta la biotecnología moderna.

Los orígenes de la biotecnología tradicional

La biotecnología tradicional es tan antigua como la propia humanidad porque, en el fondo, la biotecnología, entendida como la tecnología para el aprovechamiento de los seres vivos en nuestro propio beneficio, es algo consustancial al hombre. El hombre como cualquier ser vivo tiene que alimentarse esencialmente de otros seres vivos y para ello ha desarrollado a lo largo de la historia diferentes tecnologías. Además, el hombre ha utilizado los seres vivos como materiales (huesos, pieles, maderas) para otros menesteres. En el Paleolítico, el hombre era nómada, recolector y cazador,



Louis Pasteur y una de sus patentes de invención.

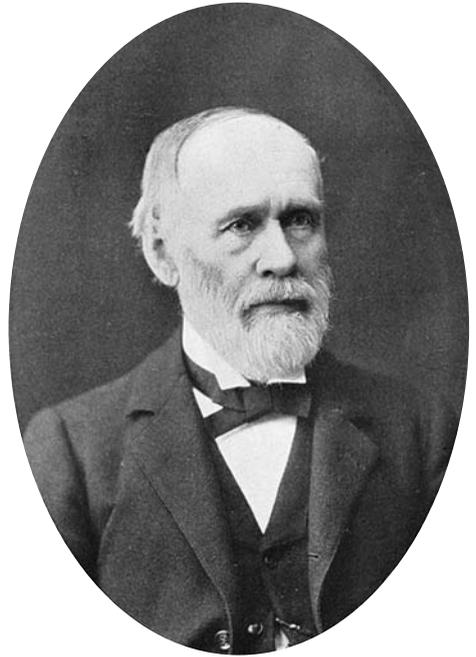
pero hay constancia de que hace 3 millones de años nuestros antecesores, los homínidos *Australopithecus*, ya utilizaban herramientas de piedra tallada para la caza y para extraer el tuétano de los huesos. Por supuesto esto lo siguieron haciendo desde el *Homo habilis* hasta el *Homo sapiens* cuando éste apareció hace unos 200.000 años. Sin embargo, cuando el hombre aprende a aprovechar la naturaleza con una tecnología superior es durante el periodo Neolítico que comienza hace unos 10.000 años a. C. El cambio climático que se produce entonces obliga al hombre a hacerse sedentario, y a convertirse en agricultor y ganadero. Por lo tanto, comienza a domesticar y a mejorar las especies vegetales y animales. Se puede decir que desde entonces el hombre se ha convertido en un verdadero biotecnólogo ya que no sólo utiliza herramientas de mejora de la producción sino que además comercializa con su propia producción. Se trata en cierta forma de los orígenes de la bioeconomía. Hay que decir que el concepto de biotecnología está siempre ligado a un concepto mercantil, porque la biotecnología está concebida para aplicarse y para generar rendimientos económico-sociales de diferente tipo. Esto es lo que la diferencia de la biología, de la química o de la física. Porque estas últimas son ciencias, en tanto que la biotecnología es una tecnología, que aplica los principios de las ciencias con fines prácticos. La biología comienza a ser biotecnología desde el momento en que el conocimiento que nos proporciona esta ciencia se aplica con fines comerciales.

La biotecnología más antigua que conocemos referenciada en un texto está presente en una tabla sumeria de 3.100 años a. C. (British Museum de Londres) que trata de una cerveza que se llamaba *alulu*. Por supuesto, toda la tecnología tradicional de la fermentación de la cerveza, el vino o el pan con el uso de levaduras es pura biotecnología. También, todos los derivados de la fermentación de la leche como el queso, el yogur, o el kéfir, entre otros, son ejemplos de la biotecnología tradicional.

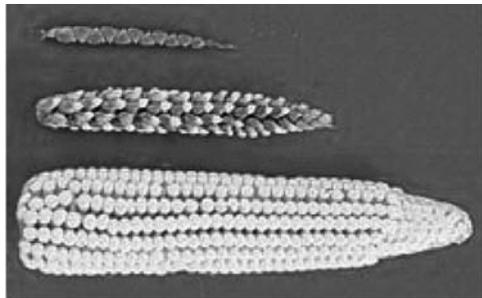
Hay que decir que toda esta biotecnología tradicional se aplicaba sobre recetas transmitidas de generación en generación, pero sin ninguna base científica. Es a partir de la segunda mitad del segundo milenio de nuestra era cuando se comienzan a poner los cimientos del conocimiento para entender estos procesos. Aunque son muchos los científicos que contribuyen a este conocimiento siempre se pueden destacar algunos. Por ejemplo, Antonio van Leeuwenhoek junto con Robert Hooke, fueron los primeros humanos capaces de ver en el siglo XVII con microscopios muy rudimentarios las células animales y vegetales, pero también los microorganismos responsables de las fermentaciones y de las enfermedades. Su tecnología nos ha permitido entender cómo funcionan muchos procesos biotecnológicos. Pero realmente al que le permitió poner sentido a los procesos fermentativos fue a Louis Pasteur, considerado el padre de la microbiología, quien, en la segunda mitad del siglo XIX, desarrolló las técnicas microbiológicas para aislar las primeras levaduras. En la figura 1 se puede ver la



Gregor Mendel.



William James Beal.



La mejora genética vegetal: el caso del maíz.

portada de la patente US141072 A, del año 1873, que es la primera patente de un ser vivo que existe en los registros de patentes.

Otro científico muy importante es Gregor Mendel que, desde mediados del siglo XIX, con sus trabajos con las plantas de su huerta sentó las bases de la genética. También en el siglo XIX William James Beal desarrolló las bases de lo que hoy conocemos como la mejora genética vegetal. Desde los maíces salvajes que se aprecian en la figura 2 hasta los maíces que hoy cultivamos se ha recorrido un largo camino que no tiene nada que ver con los métodos actuales de transgénesis, ya que han sido obtenidos mediante procesos de modificación genética tradicional.

Sin embargo, es durante el siglo XX cuando la biotecnología tradicional se desarrolla con un mayor conocimiento científico de los procesos y por lo tanto de una manera más precisa. Hay que señalar que en este desarrollo las dos grandes guerras mundiales han contribuido de manera particular. La acetona y la glicerina (glicerol) fundamentales para la producción de dos explosivos, la cordita y la nitroglicerina, respectivamente, se obtuvieron por fermentación durante la Primera Guerra Mundial. En Alemania Carl Neuberg desarrolló la producción de glicerina mediante la fermentación de levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) utilizando la adición de bisulfito para favorecer la producción de glicerol a expensas del etanol. En tanto que en el Reino Unido Jaim (Chaim) Azriel Weizmann produjo acetona mediante la fermentación acetobutílica con *Clostridium acetobutylicum* (fig. 3). La fermentación acetobutílica se siguió utilizando como fuente de disolventes hasta la mitad del siglo XX cuando fue desplazada por el petróleo.

Otro desarrollo biotecnológico generado como consecuencia de las grandes guerras fue la penicilina descubierta por Alexander Fleming (fig. 4). Ernst Boris Chain y Howard Walter Florey desarrollaron en los años 40 el empleo de la penicilina como antibiótico, pero no fue posible su utilización a gran escala hasta que en 1941 Florey y Norman Heatley se marcharon a Estado Unidos y desarrollaron junto con un grupo de científicos y empresas americanas su producción industrial en los laboratorios de la USDA en Peoria (Illinois, USA). Utilizaron para ello una cepa de *Penicillium chrysogenum* aislada de un melón por Mary Hunt y mutada posteriormente mediante luz ultravioleta por Elizabeth McCoy.

De esta manera se desarrollan en el siglo XX las grandes producciones industriales por fermentación controlada de monocultivos de microorganismos (hongos filamentosos, levaduras y bacterias) mediante biorreactores dando origen a lo que hoy conocemos como la rama biotecnológica de la ingeniería química.

Durante el segundo tercio del siglo XX se producen otros descubrimientos que son fundamentales para el desarrollo de la biotecnología moderna. El ADN es la molécula clave del salto tecnológico. El ADN es una molécula que descubrió Johannes Frie-

La producción de acetona por fermentación fue fundamental para la producción del explosivo cordita en la Primera Guerra Mundial.



Clostridium acetobutylicum.



Jaim (Chaim) Weizmann

drich Miescher en el año 1869 y a la que llamó nucleína. Era un material que se encontraba en el núcleo de las células, pero no se sabía muy bien para qué servía y solo se le atribuían propiedades estructurales. Nadie pensó durante muchos años que aquella molécula era la portadora de la herencia genética. No fue hasta que Frederick Griffith en el año 1927, trabajando en el Laboratorio de Patología del Ministerio de Salud del Reino Unido, en Londres, y posteriormente Oswald Theodore Avery en el año 1944, trabajando en la Universidad Rockefeller en Nueva York, sentaron las bases de la función del ADN como el «principio transformante», abriendo así el reinado y el interés por esta molécula en el campo de la bioquímica y desplazando del reinado bioquímico a las proteínas (Avery et al., 1944).

Debido a este enorme interés por el ADN unos años más tarde, en 1953, aparecen en escena James Dewey Watson y Francis Harry Compton Crick, profesores de la Universidad de Cambridge con la famosa publicación en la revista *Nature* sobre la estructura de la doble hélice del ADN (Watson and Crick, 1953). Hay que decir que a este descubrimiento contribuyeron también de forma notable Rosalind Franklin y Maurice Wilkins. Ese ADN, o esa nucleína, que se había descubierto casi un siglo antes, ahora tenía una estructura peculiar, y es a partir de aquí cuando comienza a entenderse todo lo que hoy conocemos sobre el código genético, la herencia, etc.

El origen de la palabra «biotecnología»

Antes de continuar hay que hacer un pequeño alto en el camino para recapitular. Hasta la primera mitad del siglo XX estamos todavía considerando lo que hemos denominado biotecnología tradicional, que incluye las grandes fermentaciones, la mejora genética vegetal tradicional, la bioquímica de la herencia genética, etc. Lo curioso es que a esos desarrollos prácticamente nadie los llamaba biotecnología. Cabe por lo tanto preguntarse cómo surge el concepto o cuál es la primera vez que aparece la palabra en algún texto.

La palabra «biotecnología» se escribe por primera vez en alemán, cuando Karl Ereky, un ingeniero agrícola húngaro, publica, en el año 1919 en Berlín, un libro titulado *Biotechnologie der Fleisch-, Fett- und Milcherzeugung im landwirtschaftlichen Grossbetriebe* (Biotecnología de la producción de carne, grasa y leche en una granja agrícola a gran escala). Por lo tanto, la primera vez que se menciona la palabra biotecnología se habla de producción de carne, grasa y leche (fig. 5). No parece muy revolucionario y todo apunta hacia el concepto más neolítico de la biotecnología.

No hay muchas más referencias a la palabra biotecnología hasta que empiezan los primeros usos en inglés en 1933 y 1938 cuando Julian Huxley afirma que «la biología es tan importante como las ciencias de la materia viva, y la *biotecnología* será en el largo plazo más importante que la mecánica y la ingeniería química». Huxley, sin de-

finir qué entendía por biotecnología, ya vislumbraba que esta tecnología iba a generar una gran revolución.

Poco más se puede encontrar sobre la palabra salvo que en el año 1933 aparece un artículo de opinión en la revista *Nature* dedicado a la biotecnología (Brightman, 1933). Pero el artículo no hace referencia al concepto de biotecnología como lo entendemos hoy en día, sino que hace referencia a un concepto más político relativo a la ingeniería social en una sociedad avanzada.

Taylor y Boelter (1947) en un artículo de la revista *Science* introducen el concepto ingenieril de la biotecnología como un sinónimo de la ergonomía. Se puede decir que a mediados del siglo XX la biotecnología era una palabra de concepto difuso o confuso. De hecho, la palabra *biotechnology*, en el diccionario inglés, aparece aún ligada a la ergonomía (*ergonomics: An applied science concerned with designing and arranging things people use so that the people and things interact most efficiently and safely —called also biotechnology, human engineering, human factors*).

No es por tanto de extrañar que en España la primera vez que aparece en algún texto la palabra biotecnología sea en una página del *ABC* del miércoles 23 de septiembre de 1964 donde dice textualmente hablando de la ergonomía: «Esta ciencia, también llamada biotecnología o ingeniería humana se ocupa de organizar el trabajo, de forma que se adapte a las condiciones y aptitudes humanas, es una fisiología laboral moderna». El caso es que la biotecnología se aprendía como ergonomía en España en el año 1971 en las escuelas de ingenieros industriales dentro de los cursos de tecnología del espacio donde se impartían clases de astrodinámica y biotecnología como se refleja en los anuncios de la época (*La Vanguardia Española*, 28 de mayo de 1971).

Las primeras piedras puestas para definir el concepto actual de la biotecnología no se montan realmente sobre esta palabra sino sobre otras dos de una disciplina que está muy relacionada con la biotecnología moderna que es la «ingeniería genética». En el año 1969 aparece por primera vez una referencia a la «ingeniería genética» en un periódico español, también en el *ABC*, hablando de «La nueva ingeniería genética. El aislamiento de un gen. Un descubrimiento en Harvard» (*ABC*, 30 de noviembre de 1969; *La Vanguardia Española*, 6 de diciembre de 1969). Unos años más tarde en *La Vanguardia Española* en la sección de Medicina aparece un esquema precioso de una transformación genética realizada mediante bacteriófagos (*La Vanguardia Española*, 31 de octubre de 1971). En el año 1971 ya se hablaba de ingeniería genética aplicada a la curación de enfermedades (*La Vanguardia Española*, 4 de diciembre de 1971). En el mismo año, nuestro laureado Severo Ochoa ya estaba hablándonos de la ingeniería genética, y nos dejó su mensaje en algunas conferencias. Entonces, en una entrevista, le preguntaban a Ochoa: «¿Quiénes son sus discípulos que trabajan en España

en este momento?». Decía: «Que yo sepa, cuatro». O sea, dos matrimonios, ellos han sido los introductores de la biología molecular en este país: son Eladio Viñuela y Margarita Salas, y Antonio Sillero y María Antonia Gunter» (*ABC*, 20 de mayo de 1971). Científicos pioneros sin duda de la biología molecular, que sustenta el origen del desarrollo de la biotecnología en nuestro país.

Hay que decir, como curiosidad, que la primera vez que se aplica la palabra biotecnología en España con un sentido más cercano al actual es en boca de Julio San Miguel director de una industria química que dice: «Quimigranel S.A., tras un estudio de prospectiva, se adentra en nuevos campos de biotecnología y química clínica. El futuro, como saben los empresarios, empieza ahora» (*La Vanguardia Española*, 4 de marzo de 1973). Hay que notar que en ese momento no se había publicado aún el primer experimento de recombinación y por lo tanto resulta dudoso que esta empresa tuviese un conocimiento preciso de estos conceptos, pero la frase es sin duda premonitoria.

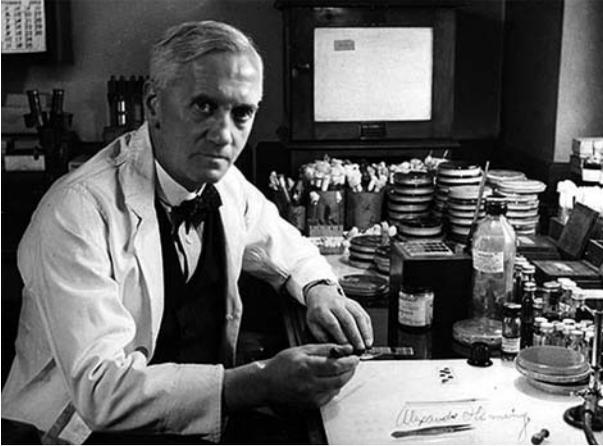
El origen de la biotecnología moderna

Hemos llegado a finales de los años 60 y principios de los años 70, época clave para que se produzca el salto de la biotecnología tradicional a la biotecnología del ADN recombinante. Es en esos años cuando científicos como Paul Berg, Herbert Boyer y Stanley Cohen, entre otros muchos, llevan a cabo los primeros experimentos de transformación genética utilizando una bacteria modelo, de olor muy familiar para nosotros, porque habita en nuestro intestino, que se llama *Escherichia coli*. Entre los años 1969 y 1975 se publican los primeros experimentos de ingeniería genética pero especialmente relevante es el artículo de Cohen et al. (1973), porque este trabajo se utiliza por muchos para marcar el inicio de la biotecnología moderna.

A raíz de estos experimentos, Herbert Boyer, se encuentra en California con Bob Swanson, un economista iluminado, que inmediatamente se dio cuenta de que esta tecnología recombinante generaría mucho dinero, y crearon la primera empresa de biotecnología propiamente dicha, a la que llamaron Genentech. En esa simple pizarra que se ve de fondo en la fotografía de la figura 6, donde se aprecian escritas con tiza las palabras *coli*, *plasmid*, y *synthetic DNA*, se haya formulada toda la esencia de la biotecnología moderna.

A partir de este momento la gente se asusta y se monta un lío enorme sobre la seguridad de esta nueva herramienta biotecnológica que se denomina ingeniería genética. Los mismos científicos que la crearon y otros ilustres bioquímicos y genetistas como James Watson, Sydney Brenner, Paul Berg, y otros, se reúnen en febrero de 1975 en un entorno idílico como es la playa de Asilomar (Pacific Grove, California), y deciden que hay que poner seguridad en esta tecnología redactando unas recomenda-

La penicilina y sus descubridores



Alexander Fleming



Howard W. Florey



Ernst Boris Chain



Norman Heatley

ciones sobre los sistemas y medidas de contención para el uso de las bacterias recombinantes (Berg et al., 1975). Pero poco a poco las primeras medidas de seguridad, que fueron muy estrictas, se fueron relajando y acomodando a la experiencia para hacer posible el desarrollo tecnológico de la ingeniería genética que hoy conocemos. En el año 2000 se firmó un acuerdo universal sobre la seguridad en biotecnología que se conoce como el Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología del Convenio sobre la Diversidad Biológica, de lectura obligatoria, porque en el mismo están contenidas las reglas del juego actuales aceptadas por todos los países para trabajar con seguridad en biotecnología.

Evidentemente, con la tecnología del ADN recombinante aparecen no sólo los asuntos de bioseguridad sino también los temas éticos. Si bien es verdad que ya se hablaba de bioética en un artículo de Fritz Jahr del año 1927 («*Bio-Ethik: Eine Umschau über die ethischen Beziehungen des Menschen zu Tier und Pflanze*», Bio-ética: una perspectiva de la relación ética de los seres humanos con los animales y las plantas), es a partir de los años 70 cuando aparecen los mayores conflictos bioéticos relacionados con la biotecnología y la ingeniería genética. En España no somos ajenos a estos problemas y así puede leerse en la sección de Ciencia del *ABC* del 27 de agosto de 1979 un artículo titulado «Teólogos y científicos contra la ingeniería genética».

El progreso de la biotecnología a partir de los años 70

A finales de la década de los años 70 y principios de los años 80 comienza lo que para muchos es la verdadera revolución biotecnológica y empieza a hablarse con propiedad de la biotecnología como entidad tecnológica basada en las herramientas de la ingeniería genética. Aparecen entonces los denominados colores de la biotecnología: hablamos de la biotecnología roja de la salud, la verde de la agricultura, la blanca de la industrial, etc. La biotecnología se aplica a todos los sectores de la economía y por eso hoy en día hablamos de bioeconomía, que trata de hacer una administración eficiente de los recursos biológicos para conseguir que este planeta sea sostenible.

En la década de los 70 pueden encontrarse los primeros artículos escritos en español sobre biotecnología por Julio Rodríguez Villanueva, como por ejemplo un editorial del *ABC* del 5 de diciembre de 1976 titulado «La revolución biológica. Promesas y amenazas de la ingeniería genética». El volumen monográfico de noviembre de 1981 de la revista *Investigación y Ciencia* (*Scientific American* en español) dedicado a la microbiología industrial es una lectura imprescindible para entender la biotecnología de entonces en España y en particular por un artículo de Juan Francisco Martín, que sería a la postre el primer presidente y fundador de la Sociedad Española de Biotecnología (SEBIOT) en 1989. Hay que señalar que en esta revista se encuentran los primeros textos científicos escritos en español sobre biotecnología y bioética.

Hablando de sociedades científicas, la Sociedad de Biotecnología más antigua es la japonesa que data de 1923 si bien entonces se llamaba Osaka Brewing Society. Pero quizás la que mejor representa a la Biotecnología hoy en día es la Federación Europea de Biotecnología (EFB) creada en 1978.

Antes de los primeros fármacos recombinantes se crean en 1975 los primeros anticuerpos monoclonales desarrollados por Georges Köhler y César Milstein (1975) por lo que recibirían el Premio Nobel en 1983.

En los años ochenta se desarrolla el primer medicamento originado por ingeniería genética y por biotecnología moderna. En 1982 Genentech, la primera empresa de ingeniería genética y de biotecnología, fue capaz de poner en el mercado junto con Elli Lilly la primera insulina humana recombinante producida en *Escherichia coli*. A partir de ahí, en el año 84, se puso en el mercado la hormona de crecimiento humana recombinante, para ser utilizada en aquellas personas que tienen deficiencias de crecimiento por falta de esta hormona.

Desde entonces hemos sido capaces de desarrollar otras muchas proteínas recombinantes, algunas utilizadas como vacunas, como por ejemplo la vacuna contra el virus de la hepatitis B, que ha sido la primera vacuna recombinante comercializada.

En los años 80 y 90 se producen otros muchos hitos de la biotecnología. En el año 1981 ya se hacen las primeras transformaciones genéticas de embriones animales y así en el año 1982, se creó el primer ratón gigante, un ratón transgénico que reproducía la hormona de crecimiento. Algo más de 10 años después apareció la famosa oveja Dolly, el primer mamífero clónico obtenido a partir de una célula adulta.

En el año 1985 aparece la tecnología de amplificación del ADN mediante PCR (Reacción de la Polimerasa en Cadena) desarrollada por Kary Mullis quien, además de hacerse millonario con la patente, recibió el Premio Nobel en 1993. Pero Mullis también representa el primer ejemplo de lo que hoy denominamos la biopiratería. La amplificación del ADN se basa en una proteína que tiene una bacteria (*Thermus aquaticus*) aislada en un géiser del Parque Nacional de Yellowstone, Estados Unidos, y que Mullis se llevó sin permiso. Aunque Yellowstone demandó a Mullis sin éxito, desde entonces apareció el concepto de biopiratería, y hoy en día no se pueden hacer patentes de productos derivados de microorganismos sin acreditar su origen.

En los años 90 se desarrollan las primeras plantas transgénicas. Las plantas transgénicas se generan de muchas maneras, pero, entre otras, se hacen con bacterias como *Agrobacterium tumefaciens*, una bacteria que genera las agallas en los robles. La primera planta transgénica introducida en el Reino Unido por Zeneca y comercializada en 1996 por Sainsbury's y Safeway fue el tomate Flavr Savr de Calgene (California, USA). Este tomate tenía la ventaja de que maduraba más lentamente y servía para

hacer salsas más espesas. Estos tomates ya no se encuentran en el mercado pues se retiraron en 1999.

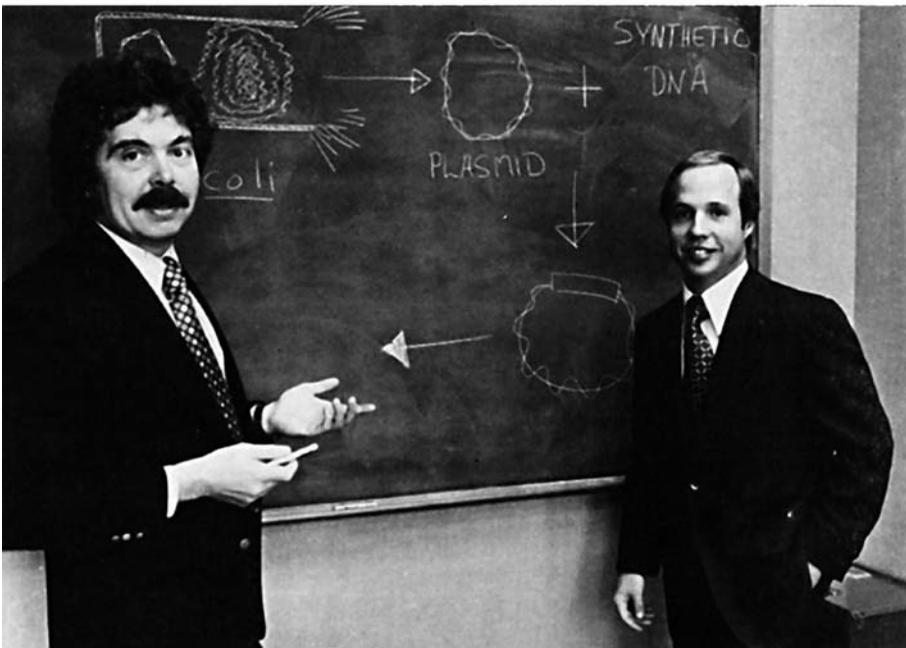
Lo que sí se cultiva en muchas partes del planeta, incluso en España, son las plantas resistentes a las plagas como el maíz transgénico BT o las plantas resistentes a herbicidas como la soja resistente a glifosato. Pero no todo son plantas resistentes, también hay plantas transgénicas como el arroz dorado que produce gran cantidad de vitamina A desarrollado en el año 2000 por Ingo Potrykus y Peter Beyer.

La biotecnología industrial está desarrollando productos para el sector químico para sustituir el uso del petróleo en los biocombustibles/biocarburantes como, por ejemplo, el bioetanol o el biogás. Se desarrollan bioplásticos biodegradables, y los biodetergentes con enzimas son ya de uso doméstico habitual. Éstos y otros muchos productos químicos de origen biotecnológico nos han de ayudar a mantener un medioambiente más limpio y un planeta más sostenible.

Pero sin duda los mayores avances de la biotecnología moderna se dan en el sector clínico. Además de los fármacos biotecnológicos antes reseñados la biotecnología es la punta de lanza de lo que hoy en día se denomina medicina personalizada. Archibald Garrod, que a principios del siglo XX estudiaba una enfermedad rara como la alcaptonuria, ya mencionaba en sus trabajos el concepto de la individualidad química. Todos los seres humanos somos diferentes en cuanto a que nuestros genomas contienen pequeñas diferencias (polimorfismos genéticos) en la secuencia del ADN de nuestros genes que confieren propiedades específicas a nuestra fisiología y bioquímica celular. Por lo tanto, las diferencias genéticas determinan nuestra individualidad clínica y por consiguiente nuestra respuesta a las enfermedades y a los fármacos.

Para estudiar esta diversidad genética, Fred Sanger y Walter Gilbert pusieron a punto las primeras tecnologías de secuenciación manual del ADN a finales de los años 70. Con el paso del tiempo se fueron desarrollando tecnologías automáticas de secuenciación que permitieron en el año 2001 obtener el primer borrador del genoma humano, lo que sin duda constituye uno de los grandes hitos de la Ciencia (Venter et al., 2001; Lander et al., 2001). Obtener este primer borrador se calcula que costó aproximadamente unos 3.000 millones de dólares, aproximadamente 1 dólar por nucleótido del genoma humano, que tiene 3.000 millones de nucleótidos. A partir de aquí durante los primeros años del siglo XXI se han ido desarrollando tecnologías de secuenciación masiva del ADN que, junto con las potentes tecnologías bioinformáticas, hoy permiten secuenciar el genoma humano en unas pocas horas a un coste que ronda los 1.000 euros. El conocimiento de las mutaciones de nuestros genomas individuales nos permite entrar en el espacio del diagnóstico genético, de la farmacogenética, de la farmacogenómica y, sobre todo, de la medicina predictiva anticipando con ello la probabilidad que tenemos de sufrir determinadas enfermedades

El origen de Genentech, la primera empresa de biotecnología moderna



Herb Boyer y Bob Swanson, los creadores de Genentech.

o de que determinados fármacos puedan producirnos efectos secundarios indeseados. Hoy en día muchos fármacos para su uso tienen que ir acompañados de lo que se denomina un diagnóstico genético de acompañamiento para que puedan utilizarse en un paciente, ya que el fármaco sólo es eficaz si las células del paciente presentan determinadas mutaciones que causan la enfermedad. El diagnóstico genético es una herramienta que la medicina utiliza cada vez más para el correcto tratamiento y prevención de las enfermedades, y sin duda a medida que nuestro conocimiento sobre la función de nuestros genes aumente será una herramienta imprescindible en la práctica clínica.

Pero sin duda lo que más va cambiar la manera de entender nuestra vida son las tecnologías para la modificación genética de nuestro genoma. La terapia génica, la ingeniería tisular, y las modernas técnicas de modificación genética mediante el sistema CRISPR/Cas nos obligan a pensar, y sobre todo a legislar, hasta dónde queremos aceptar que nuestro genoma pueda ser modificado mediante la biotecnología del ADN recombinante.

La biotecnología se enseña

Para terminar, hay que señalar que desde hace ya 15 años la biotecnología se enseña en las universidades españolas como una titulación específica. Y esto es gracias a que, ya en el año 82, en la Universidad de León, apareció como pionera la primera asignatura de biotecnología que se llamaba Microbiología Industrial y Biotecnología. La Ingeniería Genética de Microorganismos también se enseñaba oficialmente en el año 82. Durante los años 1989 a 1995 se impartió en la Universidad Complutense de Madrid el primer Máster de Biotecnología que fue sin duda el precursor y pionero de la licenciatura de Biotecnología. Pero no fue hasta 1998 que se instauró el primer título propio de Biotecnología en la Universidad Autónoma de Barcelona gracias al profesor Carles Solà que posteriormente creo en 2002 la primera licenciatura oficial de Biotecnología en España. A ésta le han seguido al menos otras 30 titulaciones/grados de Biotecnología repartidas por toda la geografía española que se imparten tanto en universidades públicas como privadas.

José Luis García*

* Dirección para correspondencia: jlgarcia@cib.csic.es

Referencias

- AVERY, O.T.; Macleod C.M.; McCarty, M. (1944), «Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: Induction of transformation by desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III», *J Exp Med*, 79, pp. 137-158.
- BERG, P.; Baltimore, D.; Brenner, S.; Roblin, R.O.; Singer, M.F. (1975), «Summary statement of the Asilomar conference on recombinant DNA molecules», *Proc Natl Acad Sci USA*, 72, pp. 1981-1984.
- BRIGHTMAN, R., «Biotechnology» (1933), *Nature*, 131, pp. 597-599.
- COHEN, S.N.; Chang, A.C.; Boyer, H.W.; Helling, R.B. (1973), «Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro», *Proc Natl Acad Sci USA*, 70, pp. 3240-3244.
- KÖHLER, G.; Milstein, C. (1975), «Continuous cultures of fused cells secreting antibody of pre-defined specificity», *Nature*, 256, pp. 495-497.
- LANDER et al. (2001), «Initial sequencing and analysis of the human genome», *Nature*, 409, pp. 860-921.
- PROTOCOLO de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología del Convenio sobre la Diversidad Biológica, Naciones Unidas, Montreal, Canadá, 2000.
<https://www.conacyt.gob.mx/cibiogem/imagenes/cibiogem/comunicacion/publicaciones/cartagena-protocol-es.pdf>
- TAYLOR, C.L.; Boelter, L.M. (1947), «Biotechnology: A New Fundamental in the Training of Engineers», *Science*, 105, pp. 217-219.
- VENTER et al. (2001), «The sequence of the human genome», *Science*, 291, pp. 1304-1351.
- WATSON, J.D.; Crick, F.H. (1953), «Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid», *Nature*, 171, pp. 964-967.

¿Hacia dónde va la biotecnología de alimentos?*

Daniel Ramón Vidal

Resumen: En este artículo se discute el estado actual de la agroalimentación y los problemas a los que se enfrentará en los próximos 30 años. El aumento poblacional, la inversión de la pirámide poblacional, la pérdida de zonas cultivables y la producción de residuos son los grandes retos. No se solventarán con una única aproximación, se necesitarán varias, pero en muchas de ellas la biotecnología jugará un papel primordial. No se tratará sólo de generar transgénicos que sin duda serán necesarios. Se tratará de aprovechar todo el conocimiento molecular de los genomas de los animales y plantas que comemos para generar nuevos alimentos más sostenibles y con mejores propiedades físico-químicas, organolépticas y nutricionales. Consistirá en entender el genoma y el microbioma humano para definir una nutrición personalizada. Pero todo fracasará si no somos capaces de explicar a la sociedad por qué necesitamos esta nueva biotecnología agroalimentaria.

Palabras clave: biotecnología, transgénicos, microbioma, nutrición personalizada.

Abstract: This article discusses the current state of the agri-food industry and the problems it will face in the next 30 years. Population growth, inverted population pyramid, loss of arable land and waste production are major challenges. They will not be solved with a single approach. In fact, several approaches will be needed, but in many of them biotechnology will play a main role. These changes will not only be about generating genetically modified organisms that will undoubtedly be necessary. The objective will be to take advantage of the molecular knowledge of the genomes of animals and plants we eat to generate new, more sustainable foods with better physicochemical, organoleptic and nutritional properties. It will consist of understanding the human genome and microbiome to define personalized nutrition. But everything will fail if we are not able to explain to society why we need this new agri-food biotechnology.

Key words: biotechnology, genetically modified organisms, microbiome, personalized nutrition.

El estado actual de la alimentación

Este artículo trata sobre el futuro de la biotecnología de los alimentos y me gustaría dividirlo en tres bloques distintos. En el primero expondré cuál es, desde mi punto de vista como tecnólogo de alimentos, la realidad actual de la alimentación. Posteriormente comentaré cómo la genética y la alimentación han ido cogidas de la mano durante muchos siglos y finalmente hablaré del futuro que nos espera, basado sin ningún género de dudas, en la aplicación de tecnologías ómicas.

La historia de la alimentación de los homínidos tiene tres hitos clave. Hace millones de años que vivimos en este planeta. Al principio nos alimentábamos exclu-

* Este artículo se basa en la conferencia dictada por el autor en la Residencia de Estudiantes el día 26 de octubre de 2015 en el ciclo *Biotecnología, evolución y revolución*.

sivamente de plantas, pero hace dos millones de años, en algún punto de África, se produjo el primer gran hito de la alimentación. El hombre empezó a introducir proteína animal en la dieta, probablemente debido a una mutación genética, y se convirtió en homínido. El segundo gran hito se produjo mucho después, hace apenas cien mil años, en algún punto de Asia, cuando el hombre descubrió que los alimentos se podían tratar con fuego y se dio cuenta de dos cosas importantes. Por un lado, los trozos de carne tratados con fuego tardaban mucho más tiempo en pudrirse. Así fue como se originó la tecnología de la conservación con todo el impacto que supuso en la dieta. Por otro lado, comprobó que los alimentos asados tenían un sabor mucho mejor, y así fue como nació la tecnología culinaria. El último hito se produjo hace muy poco tiempo, sólo diez mil años, y a diferencia de los anteriores, en diez localizaciones al mismo tiempo. El hombre decidió empezar a cultivar plantas y a criar animales de granja en cautividad y así nació la agricultura y la ganadería. Aquél fue el acontecimiento que más ha influido, sin duda alguna, en los hábitos dietéticos de la población, y probablemente sea el que más efecto ha tenido sobre el medio ambiente. Los hitos posteriores son mucho menos impactantes. Hace unos dos mil o cuatro mil años, empezó a fraguarse en Egipto y Grecia la llamada dieta mediterránea, cuando se introdujeron los mariscos en la alimentación. Hace quinientos años se produjo el primer fenómeno de globalización alimentaria cuando Cristóbal Colón, en su primer viaje a las Indias, se llevó semillas de aquí y trajo semillas autóctonas de allá. Y hace algo más de cien años aparecieron las primeras patentes en tecnología de los alimentos. No obstante, el impacto dietético que tienen todas estas últimas invenciones es mucho menor que el que tuvieron las tres anteriormente citadas.

¿Cuál es la situación actual? Si analizamos los informes de la OMS (Organización Mundial de la Salud) o de la FAO (Food and Agriculture Organization) en cuestiones relacionadas con la situación actual de la alimentación y la salud, el panorama es bastante triste. En este planeta en el que viven 7.000 millones de personas, a pesar de que ha habido un crecimiento económico sin precedentes en los últimos años, hay 1.100 millones de personas que viven en la pobreza extrema y más de 1.020 millones de personas que padecen hambre crónica. Y todo ello a pesar de que el derecho a una alimentación digna está reconocido en la Carta de Derechos Humanos de las Naciones Unidas. Éste es, sin ninguna duda, el principal problema de la alimentación mundial. Y conviene recordarlo en una sociedad como la nuestra, en un país como el nuestro, donde no somos conscientes de lo bien que vivimos. Por otro lado, tenemos un serio problema de obesidad que afecta a países ricos y pobres, aunque tiene una incidencia mucho mayor en los países ricos, donde los cambios dietarios han ido, además, ligados a unos cambios poco saludables en el estilo de vida. La consecuencia de



Maíz modificado genéticamente. Fotografía de DK Samco (Shutterstock).

esto es la segunda gran epidemia nutricional que afecta a otros ochocientos millones de personas: el problema de la obesidad.

Pero hay más problemas. En países desarrollados como el nuestro, y en Europa en general, el ciudadano percibe que cada día está comiendo peor. La frase «a saber qué nos están dando» se repite de forma cansina en muchos debates sobre alimentación y nutrición. Hay que decir que nada de todo esto es cierto: nunca hemos tenido una oferta alimentaria tan variada en cantidad, calidad y seguridad alimentaria como la que tenemos hoy en día. Sin embargo, el consumidor europeo no lo percibe de este modo. A esta posición de miedo han contribuido las alertas alimentarias detectadas en los últimos años, como la crisis de las vacas locas o la de los pollos con dioxinas, cuya gestión política fue nefasta. Así, el europeo se ha convertido en cierto modo en un personaje hipocondriaco, como Woody Allen cuando en una de sus películas en la que aparece sentado en una terraza un día soleado, ve pasar una mujer rubia preciosa, se queda mirándola y piensa: «¿Qué sería mejor, que me dijera que está tremendamente enamorada de mí o que yo le dijera que la quiero muchísimo?». Y después de reflexionar durante tres segundos, concluye: «Pero, si mi índice de colesterol está por encima de 450, ¿qué importancia tiene esto?». Esta hipocondría está muy presente en el consumidor europeo, y las empresas alimentarias lo saben bien. Por eso hay una oferta de alimentación funcional, es decir, alimentos diseñados para paliar en cierta manera esos malos hábitos de ingesta y acabar con la mala conciencia.

Sigamos analizando los cambios en los hábitos nutricionales. Uno de los puntos clave ha sido la radical variación de la pirámide poblacional, otro problema que, junto con el del hambre, que antes vimos, y el de las dietas poco saludables, tiene muchísima importancia. En este sentido, la alimentación sí que puede jugar un papel importante. La esperanza de vida de casi todos los países del planeta ha subido dramáticamente en los últimos 20 años. En España, hace cien años, es decir cuando vivían nuestros bisabuelos, la esperanza de vida de un hombre era de 39 años y la de una mujer, de 42. Hoy en día está en 84 años para las españolas y en 79 para los españoles. Es decir, que hemos duplicado nuestra esperanza de vida en apenas cien años. Desde el simple punto de vista nutricional, esto tiene un impacto brutal. Por ejemplo, a medida que envejecemos perdemos piezas dentales, con lo que conviene cambiar la textura de los alimentos, y nuestros receptores se saturan, de forma que sólo detectamos los sabores dulces. Por eso probablemente a todos los mayores les gusta cada vez más el dulce. Como consecuencia, la industria alimentaria tiene que empezar a pensar en diseñar productos dirigidos a este sector de la población. Las cifras son interesantes. Los dos países con más esperanza de vida del planeta son Mónaco y Japón. Hace ya más de treinta años que el Gobierno japonés intuyó esta situación y decidió poner en marcha lo que llamaron el proyecto FOSHU. Este proyecto se basaba en desarro-

llar alimentos especiales para gente de la tercera edad, que se comenzaban a suministrar mucho antes, a los cuarenta o cincuenta años, de modo que, cuando llegaran a los setenta u ochenta, esa buena alimentación hubiera surtido un efecto preventivo y aparecieran menos patologías. Pues bien, unos cuantos años después, Japón es el único país del planeta que ha aumentado su esperanza de vida sin haber aumentado el gasto social en salud en el colectivo de la tercera edad.

Analicemos ahora la situación demográfica. En el año 1800 en el planeta sólo había sólo 880 millones de personas. Hoy somos 7.000 millones de personas y prácticamente los únicos espacios que quedan libres son el desierto subsahariano, los casquetes polares y el desierto australiano. En el año 1800 sólo había dos ciudades con más de un millón y medio de habitantes, Pekín y Sao Paulo. Actualmente hay 450. La generación de estas grandes urbes, desde el punto de vista de la tecnología de los alimentos, tiene efectos muy interesantes al alejar los puntos de consumo de los puntos de producción. Sumemos a ello que, en sólo 35 años, en el 2050, esperamos que la población del planeta sea de 9.000 millones de personas y que, por culpa de la erosión, del cambio climático y la salinidad, perdamos el 10% de la superficie actualmente destinada a cultivo. El futuro no es esperanzador. Y no se trata de algo que vaya a pasar dentro de cuatro generaciones, sino que nuestros hijos y nuestros nietos van a tener que luchar contra ello.

Estos son los retos de futuro: la sostenibilidad y el hambre en el mundo. Por eso, todo el futuro de la biotecnología y de la tecnología de los alimentos tiene que pasar por una mejora sostenible de la producción y por intentar desarrollar productos que sean consistentes con el binomio alimentación-salud

¿Qué es la biotecnología de alimentos? Genética y alimentación

Vamos a adentrarnos en el terreno de la biotecnología de alimentos. Biotecnología es hacer uso de los seres vivos o de sus partes con un propósito industrial. Si ese propósito es de la industria agroalimentaria, estamos haciendo biotecnología de los alimentos. Pues bien, dado que todo lo que nos comemos es un animal, un vegetal o un sustrato animal o vegetal fermentado por microorganismos, podemos concluir que toda la alimentación es biotecnología de los alimentos. Esta definición es científicamente impecable, pero quizás tropiece con el sentir de muchos consumidores que piensan que la biotecnología de los alimentos es construir con técnicas genéticas nuevos alimentos: meter genes en la sopa. Avancemos sobre esta asunción errónea.

Como dijimos antes, todo lo que nos comemos son o eran organismos vivos, constituidos por tejidos, órganos que tienen tejidos y tejidos que tienen células. En el interior de esas células hay cuatro macromoléculas fundamentales. Desde el punto de vista de la alimentación nos interesan mucho tres de ellas, las proteínas, las grasas y los azú-

cares, porque nos dan energía: La cuarta es el ADN, el material hereditario. En esta macromolécula están escritas las instrucciones moleculares necesarias para que una levadura haga un vino más enriquecido en terpenos afrutados, la pulpa de un pomelo tenga un color más rosáceo o una vaca de más litros de leche al año. Todo está escrito en los genes. Pero los genes no están aislados, interactúan con su medio ambiente, de forma que a la globalidad de nuestros genes lo llamamos genoma y técnicamente es nuestro genotipo y su interacción con el medio ambiente rinde nuestras propiedades, nuestro fenotipo. Esta regla de oro de la genética es perfectamente aplicable en la tecnología de los alimentos. Todo lo que nos comemos tiene unas propiedades físico-químicas, organolépticas o nutricionales que están escritas en los genes de su materia prima. Sin embargo, no todos los cultivos rinden al mismo nivel en el campo, ni todas las gallinas ponen el mismo número de huevos, ni la cerveza de una compañía determinada sabe igual que la de la competencia. Los motivos son claros: los fondos genéticos de esos cultivos, esas gallinas o las levaduras que hacen esa cerveza pueden ser distintos, como pueden ser distintos los cuidados en campo o granja de los agricultores y ganaderos que los cosechan y cuidan o el procesamiento industrial cervecero.

Pero en este artículo lo que más nos interesa son los cambios debidos a los genes. Antes comentábamos que algunos consumidores piensan que biotecnología de alimentos es cambiar genes en las materias primas alimentarias. Si aceptamos esta definición debemos recordar que eso no es nuevo. En agroalimentación llevamos cambiando genes muchísimos años, por ser más concretos siglos. En realidad, el hombre lo ha venido haciendo desde que comenzó la agricultura usando dos tecnologías muy sencillas llamadas mutación y cruce sexual. La mutación consiste en cambiar al azar, de forma puntual, el mensaje genético. Se puede hacer de forma intencionada, pero en muchas ocasiones esas mutaciones aparecen espontáneamente, sólo hay que identificarlas. El cruce es distinto y quizás más sencillo de entender. Parto de dos parentales de cualquier especie animal o vegetal que tienen propiedades distintas, de forma que un parental porta unas características positivas y el otro otras. Con su cruce busco descendientes que tengan las propiedades positivas de los dos, aunque se puede obtener el resultado contrario ya que el azar juega un papel primordial. Nada de todo esto es nuevo en la agroalimentación. Pensemos en la familia de las coles (coles de Bruselas, brócolis o coliflores). Hace cinco mil años ninguno de estos vegetales estaba en el planeta. Había un ancestro de todas ellas en cuyo genoma, compuesto por unos cuarenta mil genes, uno mutó al azar. No se trataba de un gen cualquiera, sino del que controlaba el crecimiento de las yemas florales. La falta de control hizo que la yema floral creciera de forma desmesurada generando un tumor. En realidad, era un tumor vegetal que algún agricultor en la orilla del Mediterráneo observó, le pareció atractivo, empezó a cultivar y ha llegado a nuestros platos con el nombre de coli-



Científicos investigando semillas genéticamente modificadas. Fotografía de Ledomstock (Shutterstock).

flor. También resulta interesante el ejemplo de los pomelos. No existieron hasta el siglo XVIII, cuando un monje en las Islas Barbados decidió hacer un cruce antinatural entre una naranja dulce y un *pummelo*. Así surgieron los primeros pomelos ancestrales que tenían un tono anaranjado y muchas semillas. La variedad con la que se hace el porcentaje mayoritario de zumo rosado de pomelo es la variedad Star Ruby. Se obtuvo en el año 1956 cuando científicos del Ministerio de Agricultura norteamericano cogieron diez mil semillas de pomelo ancestral y las irradiaron con rayos gamma para obtener mutantes. Al germinar las semillas mutadas vieron que una de ellas generó frutos con un color rosáceo distinto. Además, apenas tenía semillas y su zumo tenía unas propiedades organolépticas impresionantes. Hoy en día es la variedad mayoritaria.

Podríamos explicar centenares de ejemplos más del uso de la genética en la agricultura. Pero también en la ganadería. De hecho, el experimento más largo de la tecnología de los alimentos hace referencia a ello y se viene desarrollando desde 1950. Se lo debemos a funcionarios del Ministerio de Agricultura canadiense que en los años cincuenta analizaron cuántos huevos ponían por año las gallinas ponedoras que se criaban en Canadá. Vieron que era del orden de unos 65 huevos anuales y decidieron tratar de incrementar la puesta de huevos por año mediante dos estrategias distintas. Por un lado, mejoraron el cuidado en granja y, por consiguiente, el cuidado de la alimentación y el cuidado sanitario; por otro, hicieron cruce sexual buscando obtener nuevas razas cada vez más productoras. El resultado fue notable. En la década de los 80, las gallinas en las que se había mejorado el cuidado en granja y la genética habían incrementado su puesta hasta unos 105-110 huevos por año. El experimento continúa y hoy en día las gallinas ponen 300 huevos por año, sin más que genética convencional, buena alimentación y buen cuidado sanitario.

Llegan los transgénicos

En los últimos cuarenta años, a las técnicas genéticas del cruce sexual y la mutación se ha añadido una técnica nueva, la ingeniería genética. Consiste en que, en lugar de mutar al azar los miles de genes de un organismo o cruzar al azar los miles de genes de dos parentales, se coge el gen de un organismo concreto que sabemos que codifica una propiedad determinada y se inserta en un punto concreto del genoma de un organismo receptor para generar un organismo nuevo. A ese nuevo individuo lo llamamos transgénico o modificado genéticamente.

¿Qué diferencia la ingeniería genética del cruce o la mutación? Pocas cosas, pero importantes. En primer lugar, usando ingeniería genética los cambios no se introducen al azar, sino de forma direccional, lo que resulta muy beneficioso desde el punto de vista de la seguridad alimentaria, ya que al tener mucho más conocimiento mole-

cular de lo que hacemos es más fácil evaluar problemas. La segunda es la rapidez. Pero hay una tercera más matizable. Al llevar a cabo un cruce sexual o una mutación no hay saltos de especie, pero mediante la ingeniería genética los puede haber: nada nos prohíbe coger el gen de un organismo determinado (un animal, un vegetal o un microorganismo) y llevarlo a otro animal, a otro vegetal o a otro microorganismo distinto. Esto resulta fascinante desde el punto de vista científico, al permitir abordajes hasta ahora impensables, pero a algunos colectivos de consumidores no les gusta por cuestiones éticas que hay que respetar. Por ejemplo, un vegetariano de dieta estricta jamás querrá comer un vegetal que porte un gen animal; o alguien que profese la religión musulmana no querrá comer un alimento modificado genéticamente por ingeniería genética que porte un gen procedente del genoma del cerdo. Por eso, en mi opinión, y en esto mantengo una postura contraria a la de muchos otros colegas que trabajan en biotecnología de los alimentos, es imprescindible que los alimentos transgénicos se etiqueten porque el consumidor tiene todo el derecho a escoger qué quiere comer.

Aun así, hay que recordar que la ingeniería genética no es algo nuevo, sino que está en nuestra vida cotidiana. Por ejemplo, los *jeans* lavados a la piedra, no se lavan con una piedra. Se consiguen tratando la tela con una enzima llamada lacasa producida en un organismo transgénico, es decir, es una enzima transgénica. Lo mismo ocurre con todos los detergentes que tienen proteasas y lipasas, enzimas que degradan las manchas y que provienen de organismos modificados por ingeniería genética. Y qué decir de los productos farmacéuticos. Más del 90% de los fármacos quimioterápicos o nuevos antibióticos obtenidos en los últimos veinte años son transgénicos. Por lo tanto, podemos concluir que la ingeniería genética está mucho más próxima a nuestras vidas de lo que muchos piensan, lo que ocurre es que cuando se aplica en todas estas facetas no suscita ningún debate.

La definición de un alimento o un cultivo transgénico es la de aquel en cuyo diseño utilizamos técnicas de ingeniería genética. En esta definición las posibilidades son infinitas. No se trata sólo de generar un cultivo transgénico o construir un animal de granja transgénico. También se puede producir una vitamina por transgenia e introducirla como ingrediente alimentario en la formulación de muchos alimentos. Es transversal a toda la cadena de producción. Y aunque en Europa se piense que es una tecnología limitada, los números demuestran que se está imponiendo. Desde entonces hasta ahora ha ido aumentando el cultivo de transgénicos en países ricos y pobres. De hecho, no hay una tecnología en la historia de la agroalimentación que se haya impuesto a la velocidad a la que lo ha hecho la agricultura transgénica, aunque en Europa no lo percibamos. En la actualidad supone prácticamente el 10% de la superficie mundial cultivada y ha aumentado más en países

pobres que en ricos. Los datos del 2014 permiten concluir que hay 28 países que cultivan transgénicos en el planeta, aunque prácticamente el 95% de lo que se cultiva son dos variedades transgénicas de las que vamos a hablar a continuación. La primera es la soja capaz de resistir el tratamiento con el herbicida glifosato porque porta genes de resistencia provenientes de petunia. La segunda es un maíz capaz de resistir el ataque de un gusano, el taladro, porque porta un gen proveniente de una bacteria del suelo llamada *Bacillus thuringiensis*. De todo lo que se produce a partir de estas variedades de soja y maíz transgénicas, apenas nada llega directamente al consumo humano. Llega indirectamente, porque la mayor parte de esta soja y de este maíz se utiliza para alimentar animales que luego comemos o se utiliza para producir aditivos alimentarios como, por ejemplo, lecitina de soja o jarabe de maíz enriquecido en glucosa.

Según datos de 2014, el 82% de todo el cultivo mundial de soja fue transgénico; del maíz, el 30%; del algodón, que no llega a la alimentación humana, el 68%; y de la colza, el 36%. En un país líder en la producción de soja como Argentina, usando transgénicos el coste de la semilla se incrementa notablemente, pero baja mucho el del pesticida y, al final, los beneficios aumentan hasta el 31%. En India, en el caso del algodón el coste de la semilla aumenta un 17%, pero los beneficios se incrementan en un 69%. Esto es lo que explica que se estén imponiendo estas tecnologías.

Hay muchos transgénicos en camino. Si se escrutan las bases de datos de patentes o las publicaciones científicas, a fecha de hoy se pueden encontrar más de mil desarrollos distintos en transgenia que afectan a la agroalimentación, y son los que vendrán. Uno de ellos es un desarrollo del gobierno hindú en la Universidad Nehru de Nueva Delhi, donde, con fondos públicos, se expresó el gen que codifica la albúmina en la semilla de amaranto en dos plantas distintas: la patata y el arroz. De esta forma se consiguieron plantas equilibradas en el contenido de aminoácidos fundamentales. Otro ejemplo interesante se lo debemos a Ingo Potrykus, del ETH de Zúrich y Peter Beyer de la Universidad de Friburgo. Juntos desarrollaron una investigación con fondos de la fundación Rockefeller y la Unión Europea para desarrollar un arroz con provitamina A. El arroz es la base de la dieta de ochocientos millones de personas pero tiene tres grandes déficits nutricionales. El más importante de todos es que la parte que comemos del arroz no tiene betacaroteno, el precursor de la vitamina A. Por ello, cuando la gente sólo come arroz desarrolla déficits en esta vitamina que acarrear graves trastornos. Según cifras de la OMS, por este problema mueren entre un millón y medio y dos millones de niños cada año y alrededor de 250.000 se quedan ciegos. Hoy en día, este arroz ya ha pasado todas las evaluaciones de impacto ambiental y sanitario y se ha transferido en el Instituto para la Mejora del Arroz (un instituto independiente de la FAO en Filipinas).



Mejoradora vegetal examinando un cultivo transgénico. Fotografía de Chutima Chaochaiya (Shutterstock).

Como en el caso de la mejora genética convencional, no es sólo un problema de vegetales. También hay animales transgénicos. En Argentina hay una compañía denominada Biosidus, de capital estrictamente argentino, que ha desarrollado toda la tecnología para hacer vacas clónicas y, además, transgénicas. Han creado una vaca llamada Pampa 2, clónica y transgénica, que expresa el gen de la hormona del crecimiento humano bajo el control de un promotor que hace que sólo se exprese en la glándula mamaria, y produce una leche que tiene 35 gramos de hormona del crecimiento humano. La idea es cruzarla con Pampero, el macho que porta el mismo gen, cuando éste alcance la edad reproductora, y tener rebaños con vacas en cuya leche produzcan la hormona de crecimiento y, a partir de litros de esa leche, purificar el compuesto y venderlo en farmacias. Lo increíble es que sólo Pampa 2, un único animal, es capaz de producir anualmente en su leche la suficiente cantidad de hormona del crecimiento como para abastecer de este fármaco a toda Latinoamérica.

Nadie duda de lo positivo de estos resultados, pero a pesar de ello hay un debate en torno a la comercialización de los alimentos transgénicos que, en mi opinión, tiene muy poco de técnico y mucho de ideológico. Como todos los debates de esta naturaleza, es muy respetable y hay que escuchar a todas las partes, sin olvidar que en todas hay extremismos. Por ejemplo, el presidente George Bush dijo en su día que Europa mataba de hambre a los africanos porque decía no a los transgénicos, lo cual es una auténtica majadería. Desgraciadamente, el problema del hambre en el mundo no se solventa con ciencia, sino con medidas sociales y políticas adecuadas; ya vendrán la ciencia y la tecnología una vez se tomen esas medidas.

La seguridad de los transgénicos

El debate en torno a la seguridad de los alimentos y cultivos transgénicos, desde el punto de vista técnico, radica en conseguir demostrar si son mejores o peores para la salud de los consumidores, para la salud del medio ambiente y para la economía global que los convencionales correspondientes.

En cuanto a la salud de los consumidores, hay que destacar que los alimentos transgénicos son los alimentos más evaluados de toda la historia de la alimentación. Veinte años antes de que se comercializaran, FAO, OMS y OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos) comenzaron reuniones de científicos para discutir al respecto. Se decidió exigir la evaluación previa a la comercialización de la composición nutricional, la alergenicidad y la toxicidad. Y así se ha hecho, aunque ha costado mucho dinero. Tenemos evidencias científicas más que suficientes para estar seguros de que lo que está en el mercado no es más peligroso para la salud de los consumidores que los alimentos convencionales, incluidos los de alimentación orgánica, que tampoco están libres de riesgo. Dicho esto, conviene destacar que no tienen ries-

go cero, porque no existe ningún alimento, aunque sea no transgénico, con riesgo cero. La razón es porque la población no es genéticamente homogénea ante los riesgos. Por ejemplo, para muchos consumidores un fruto seco no supone ningún riesgo, pero para un alérgico a los cacahuets sí.

La evaluación de riesgos para el medio ambiente no es tan sencilla como la de los riesgos sanitarios. Aun así, se ha investigado mucho en el caso de los transgénicos usando las llamadas liberaciones controladas al ambiente de plantas transgénicas. En ellas se pretende evaluar la transferencia de genes, el descenso de la biodiversidad y, en el caso de las plantas transgénicas resistentes a un insecto, el daño en especies similares al insecto diana. Conviene recordar que las plantas convencionales se enfrentan ya a estos riesgos. Por ejemplo, en Valencia sabemos muy bien que los cítricos hacen transferencia de genes. A este fenómeno natural los agricultores valencianos lo llaman *pin-yolá*. Los agricultores de Lleida manejaban en el siglo XIX veinticuatro variedades de manzana. Hoy no utilizan ninguna de ellas, porque hay otras que funcionan mejor. Por lo tanto, la primera cuestión es definir si con los transgénicos van a generar nuevos riesgos ambientales. La respuesta es que no se ha apreciado ningún nuevo riesgo. En cuanto a la velocidad con que aparecen los clásicos presentes en las plantas convencionales, podemos concluir que aparecen con la misma velocidad o incluso menor, porque se ensayan en campo.

Finalmente hay que contemplar los riesgos económicos. En este caso conviene ver qué se está haciendo en diferentes partes del planeta. ¿Qué ocurre por ejemplo en China? Llevan más de treinta años apostando por la biotecnología agroalimentaria con transgénicos. Apuestan por la ciencia, de hecho, hay 55,8 millones de científicos censados en todas las áreas del conocimiento, un porcentaje de los cuales trabaja en biotecnología agroalimentaria. El Beijing Genomics Institute, el centro para la genómica masiva del Gobierno chino, tiene una plantilla de 1.500 bioinformáticos y superordenadores, de forma que se calcula que el 60% de los genomas que se han secuenciado hasta ahora en el planeta se han secuenciado en este centro. El actual programa nacional de biotecnología ya ha generado ciento treinta variedades transgénicas de arroz que afectan a cien genes concretos, así como más de cincuenta y cinco variedades de algodón transgénico. Aquí no está implicada ninguna multinacional americana, sólo el Gobierno chino y sus científicos. Otro caso interesante es el de Argentina. Fue el primer país de Latinoamérica que apostó decididamente por la transgenia. En el INTA (Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria) decidieron desarrollar un gran número de variedades transgénicas de soja. En la campaña 1994-1995, la última en la que en Argentina se plantó soja convencional, costaba 182 dólares llevar una hectárea a término; hoy cuesta 117 dólares. En aquella campaña utilizaban 78 dólares por hectárea de pesticidas o de herbicidas; hoy en día gastan 37 dólares. Además, han re-

ducido el 90% el consumo global de plaguicidas. Pero no todo es positivo. Como consecuencia de estos números han llegado al extremo de sustituir campos destinados al pasto por campos de soja. Están cayendo en el riesgo del monocultivo, lo que puede ser un arma de doble filo.

¿Qué sucede en la Unión Europea? Hay varios hechos a considerar. Los europeos tenemos tenemos la barriga muy llena y así las cosas se ven de otra forma. No podemos ocultar que las instituciones evaluadoras europeas tienen una falta de credibilidad total, se derrumbó con las crisis de las vacas locas y, aunque la EFSA está cumpliendo con su cometido, tardará una generación en recuperar la credibilidad que la FDA (Food and Drug Administration), por ejemplo, tiene para los norteamericanos. También es verdad que las organizaciones ecologistas y los partidos verdes juegan un papel muy fuerte en Europa, cosa que es razonable y positiva siempre y cuando no mientan. Además, frente al riesgo de no hacer, de decir no a los transgénicos, está el riesgo de hacer. De lo que no cabe duda es que Europa está al borde de perder este tren. Y aquí hay que considerar un punto importante. La primera planta transgénica fue una planta de tabaco que se presentó el mismo día en dos conferencias de prensa, una en Estados Unidos, en el grupo Monsanto, y otra en la Universidad de Gante, donde se había desarrollado la primera planta transgénica de tabaco con cargo a fondos de proyectos europeos. En la década de los ochenta Europa era líder en cualquier tipo de aplicación de la biotecnología en el sector agroalimentario: en vegetales, en animales, en fermentados, en ingredientes. Hoy sólo somos líderes en la producción de enzimas agroalimentarias. En todo lo demás hemos perdido el liderazgo, porque nuestras autoridades han decidido no apostar por este nuevo tipo de biotecnología. Durante el quinto, sexto y séptimo programa marco bajaron los fondos, y cada vez hubo más gente que dejó de investigar en transgénicos y, sobre todo, hubo más gente que se fue a otros países.

Hay muchos europeos trabajando en Australia, en Estados Unidos o en Brasil en transgenia. Ésa es otra fuga de cerebros de la que no se habla. En Europa hemos llegado a un punto crítico en lo relativo a transgénicos. Conviene citar un ejemplo: el trigo apto para celíacos desarrollado en el Instituto de Agricultura Sostenible de Córdoba, con cargo a fondos públicos del gobierno español. Se trata de una patente propia del CSIC, pagada con nuestros impuestos. Han tenido que transferirla a una compañía norteamericana, porque si se utilizara en Europa el pan que se vendiera se debería etiquetar como transgénico. Todo esto ha generado una sensación de desánimo en los investigadores europeos en estas temáticas. En este sentido, el actual presidente de la Academia de Ciencias británica, un premio Nobel de Química de origen hindú que tomó posesión del cargo hace poco, pronunció una frase tan brutal como la siguiente: «La resistencia a los transgénicos proviene de gente que no ha conocido



Animales de granja transgénicos pastando en una parcela confinada. Fotografía de eltoro69 (Shutterstock).

el hambre». Es una frase dura, pero a la que yo creo que no le falta, al menos, parte de razón si se analiza con detenimiento. Lo cierto es que en la década de los ochenta Europa era exportadora de conocimiento biotecnológico y ahora es importadora: pagamos por traer el maíz y la soja con los que alimentamos a nuestro ganado porque si utilizáramos maíz o soja convencionales el precio de nuestros animales subiría un 10%. No es la primera vez que Europa comete errores de este tipo. Un buen ejemplo es el café. Llegó a Europa muy pronto, pero se consideraba la bebida de los sarracenos y no se podía consumir hasta que el papa Clemente VIII dio su consentimiento en una bula en el 1500, probablemente porque a él le gustaba. El rey Carlos II de Inglaterra, 175 años más tarde, quemó todos los cafés de Londres porque era donde iban a conspirar los republicanos, y prohibió el consumo de café, porque estaba bajando el consumo de té. Y 102 años después, en Prusia, Federico el Grande prohibió el consumo de café porque estaba disminuyendo el consumo de cerveza. Sin embargo, nada de esto frenó el consumo de café.

Y llega la genómica

Hace quince años, con dos días de diferencia aparecieron dos publicaciones que demostraron que los humanos somos 23.000 genes interaccionando con nuestro medio ambiente. Fueron los dos primeros borradores del genoma humano. Generaron la necesidad de secuenciar más genomas. Como había costado muchísimo dinero, se construyeron nuevas máquinas de secuenciación masiva que dieran más resultados, en menos tiempo y con menos dinero. Secuenciar aquel primer genoma costó diez años, el trabajo de 3.000 científicos y 3.000 millones de dólares. Hoy, gracias a esas nuevas plataformas de secuenciación masiva un técnico FP de laboratorio bien entrenado puede secuenciar un genoma humano en unas tres semanas por unos 4.000 euros. Esta facilidad de secuencia genómica abre horizontes insospechados. No hay día en que no aparezca un gen nuevo que predispone a una enfermedad determinada, por lo que las empresas de biotecnología y de alimentación están pensando que puede haber una relación muy estrecha entre la alimentación y el genoma, y hablan de nutrición personalizada. Además, no hay que pensar sólo en el hombre. Actualmente hay decenas de miles de genomas de distintos animales, vegetales y microorganismos secuenciados. Cada vez hay más genomas secuenciados de materias primas animales, vegetales o microbianas de uso en agroalimentación. Si conocemos los genes, podemos saber cómo modificarlos para conseguir mejores propiedades.

No sólo eso, sino que estas técnicas nos ayudan a ver lo que antes no podíamos ver. Desde hace mucho tiempo teníamos la impresión de que las bacterias que están en nuestro tracto digestivo debían de jugar un papel importante en la nutrición y en la salud, pero cuando expandíamos una muestra fecal en una placa microbiológica de

cultivo encontrábamos unas pocas decenas de especies microbianas distintas. Las técnicas de secuenciación genómica masiva permiten secuenciar todo el ADN que hay en esas muestras e inferir el número real de especies presentes. En el caso del tracto digestivo, al empezar a aplicar estas técnicas se ha descubierto que no teníamos treinta o cuarenta bacterias distintas, sino del orden de mil. Esto implica que si una persona pesa 70 kilos, uno de esos kilos lo forman las bacterias que están en su tracto digestivo. Aun es más interesante comprobar que estas bacterias cambian cuando un individuo sufre obesidad, cuando tiene diabetes de tipo 2 o cuando tiene autismo. Y se pueden modificar con la dieta. Por ejemplo, el microbioma digestivo de un individuo obeso que siga un régimen hipocalórico con el que esté perdiendo peso recuperará la composición microbiana original a medida que adelgace.

El trabajo en Biopolis

En Biopolis nos dedicamos a desarrollar nuevos alimentos para el sector de la alimentación humana y animal, así como nuevos metabolitos para el sector químico farmacéutico. Tenemos una plantilla multidisciplinar con biólogos, biotecnólogos, farmacéuticos, ingenieros agrónomos, químicos, abogados y economistas expertos en desarrollo de negocios. Estamos radicados en el Parc Científic de la Universitat de València y trabajamos en tres líneas de negocios: ingredientes funcionales, probióticos y factorías celulares.

Para evaluar los ingredientes funcionales no trabajamos con ratas o ratones, usamos un gusano llamado *Caenorhabditis elegans* que mide un milímetro, tiene 1.020 células y comparte más del 60% de sus genes con los humanos. Además, carece de un cerebro desarrollado, por lo que legalmente no es un animal y no sufre. Es en este gusano, cuyo descubrimiento le granjeó el Nobel a Sydney Brenner, donde hemos desarrollado múltiples modelos que nos permiten evaluar efecto antioxidante, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, envejecimiento, efecto energizante, obesidad, daño en piel o infecciones por patógenos bacterianos o virales. Podemos evaluar extractos de plantas, moléculas o incluso alimentos finales. Lo hacemos de una forma rápida y económica sin perder rigor científico.

La segunda línea de negocios es la búsqueda y producción de probióticos, esos microorganismos que pueden alterar nuestro tracto digestivo de forma positiva. En Biopolis tenemos todas las herramientas para poderlos seleccionar, cultivar, estudiar y, lo que es más importante, escalar y producir. En este punto hemos cerrado el círculo: vendemos producto final. Tenemos ocho probióticos eficaces con distintas funcionalidades, algunos los hemos desarrollado en colaboración con el CSIC. Uno de ellos es eficaz contra la inflamación intestinal. Se ha culminado con éxito un primer ensayo en celiaquía y en estos momentos se vende como producto para celíacos. Asimismo,

tenemos tres relacionados con la salud digestiva, que hemos desarrollado en colaboración con la Universidad de Granada para una multinacional suiza. Tenemos otros probióticos eficaces frente a patógenos bacterianos y virales e incluso uno dirigido al síndrome metabólico.

La última línea de negocio es la de factorías celulares. En ella producimos metabolitos utilizando, como su nombre indica, los microorganismos como factoría. Nos hemos especializado mucho en revalorizar residuos que provengan de la industria agroalimentaria. Hemos licenciado patentes al CSIC y tenemos una colección de bacterias pertenecientes a los géneros *Pseudomonas*, *Raoultellas* y *Caulobacter* que sabemos crecer sobre lignocelulosa, suero de quesería, restos grasos de matadero, aguas de mantequilla, residuos de almazara o basura urbana. Al crecer producen compuestos que tienen valor añadido. Nos hemos especializado en la producción de polihidroxialcanoato, un plástico biodegradable, y dialcoholes que son cabecera de síntesis para la industria química. La idea es no deshacerse de los residuos, sino conseguir revalorizarlos y, además, eliminarlos.

En definitiva, lo que hemos intentado es seguir el ejemplo de los grandes, que en alimentación son pocos. Todos siguen la misma dinámica de trabajo: utilizar la biología de sistemas, que es la llave del futuro. No estamos hablando de generar transgénicos, sino de ser inteligentes e intentar buscar soluciones. El CSIC y la Universitat de València han creado un Instituto de Biología de Sistemas, a doscientos metros de la sede de Biopolis, que comenzará a funcionar el año que viene. Me cabe el orgullo de poder decir que hemos firmado un convenio entre las dos instituciones y Biopolis para que, cuando comience a funcionar ese centro, algunos de nuestros investigadores trabajen ahí un día a la semana, con compañeros del CSIC o de la universidad, desarrollando proyectos a medias que nosotros subvencionaremos, con la idea de que compartamos la propiedad intelectual que generemos para obtener más resultados y, por supuesto, ganar dinero con el que se beneficien las dos instituciones.

Reflexiones finales

Soy consciente de que muchas de las cosas citadas en este artículo parecen ciencia ficción. Me gustaría remitirme a Marie Curie, la científica más importante de la historia de la humanidad, que no lo tuvo fácil por ser mujer y polaca. Marie Curie hizo ciencia básica de calidad y la transfirió. No era fácil entender los conceptos de la radioactividad y buscarle aplicaciones. Ella afirmaba: «a lo desconocido no hay que tenerle miedo: simplemente hay que entenderlo».

Por último, quiero citar las palabras de Víctor de Lorenzo, probablemente el científico con las ideas más claras en biología de sistemas de este país. Hace poco tiempo

decía: «que los árboles de los transgénicos no nos tapen el sol del futuro de la biotecnología». La biotecnología de alimentos trabaja con transgénicos, pero además de los transgénicos se pueden hacer muchas más cosas. Y ésta es la batalla en la que nosotros estamos implicados.

Daniel Ramón Vidal*

* Dirección para correspondencia: daniel.ramon@biopolis.es

Hacia un futuro sin enfermedad*

Maria A. Blasco

Resumen: El artículo se pregunta el porqué del envejecimiento, las causas de las enfermedades no infecciosas, y las posibilidades de erradicar la enfermedad y aumentar la longevidad de la especie humana. Analiza el concepto de *healthspan* (tiempo de vida sin enfermedad) y las causas genéticas y ambientales del envejecimiento celular y molecular. Plantea que la naturaleza ha alterado la longevidad de distintas especies en función de sus predadores y detalla una de las rutas moleculares que se han mostrado fundamentales para este ajuste del envejecimiento: la erosión de los telómeros (los extremos de los cromosomas). Examina también la función de una enzima, la telomerasa, capaz de impedir o revertir esa erosión, que permite concebir posibles terapias génicas para enfermedades asociadas al envejecimiento: infarto de miocardio, cáncer, alzhéimer o fibrosis pulmonar.

Palabras clave: envejecimiento, longevidad, *healthspan*, telómeros, telomerasa, *shelterinas*, cáncer, terapia génica basada en la telomerasa.

Abstract: The article addresses why we grow old, the causes of non-infectious diseases, and the possibilities of eradicating disease and increasing the longevity of the human species. It analyses the concept of healthspan (time of life free of disease) and the genetic and environmental causes of cellular and molecular ageing. It proposes that nature has altered the longevity of different species according to their predators and details one of the molecular routes that have been fundamental for this adjustment of ageing: the erosion of telomeres (the end of a chromosome). It also examines the function of an enzyme called, telomerase, capable of preventing or reversing that erosion, which supports the feasibility of devising gene therapy strategies for the treatment of diseases associated to ageing: myocardial infarction, cancer, Alzheimer disease or pulmonary fibrosis.

Key words: ageing, longevity, healthspan, telomeres, telomerase, shelterins, cancer, telomerase-based gene therapy.

Para explicar el provocador título de este artículo, «Hacia un futuro sin enfermedad», voy a empezar citando, de una manera igualmente provocadora, a un físico llamado Richard Feynman, que impartió numerosas conferencias y escribió libros divulgativos muy recomendables, en uno de los cuales leí algo que me puso los pelos de punta. Richard Feynman decía lo siguiente:

No se ha encontrado aún nada en la biología que indique la inevitabilidad de la muerte. Esto sugiere que no es algo inevitable, y que es sólo cuestión de tiempo hasta que los biólogos descubran qué es lo que la causa, y entonces, esa enfermedad universal y terrible, la temporalidad del cuerpo humano, será curada.

* Este artículo se basa en la conferencia del mismo título dictada por la autora en la Residencia de Estudiantes el 10 de noviembre de 2015 en el ciclo *Bioteología, evolución y revolución*.

Aunque esta afirmación supone una responsabilidad abrumadora para los biólogos, lo cierto es que pone sobre la mesa una cuestión importante: la de por qué envejecemos, por qué desarrollamos enfermedades y por qué morimos, y si es éste de un proceso inevitable. Por tanto, las preguntas importantes planteadas en este artículo serían por qué enfermamos, si podemos erradicar las enfermedades y, como consecuencia de ello, si podemos aumentar la longevidad de la especie humana.

Sabemos qué hacer para erradicar algunas enfermedades, como las infecciosas. Sin duda, uno de los grandes logros de la medicina y, recientemente, de la biología molecular radica en ser capaces de controlar enfermedades de tipo infeccioso —como la clásica viruela— o las bacterianas, así como en el relativo éxito en el tratamiento de las complicaciones derivadas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) del tratamiento del sida (aunque cuando comenzó la epidemia los pacientes fallecían por SIDA en los dos años posteriores al diagnóstico, las consecuencias de la infección por VIH son ahora controlables) y del ébola, que, a pesar de no ser aún controlable, sin duda terminará siéndolo.

En definitiva, solamente podemos controlar enfermedades infecciosas —como las ya citadas— cuando conocemos la causa, el germen. Por lo tanto, la gran pregunta sería cuál es la causa o el germen de las otras, de las que no son infecciosas y que terminan por matarnos, como el alzhéimer, el párkinson, el infarto de miocardio o el cáncer.

La sospecha es que debe de haber un germen también común —aunque, obviamente, no sea una bacteria o un virus— en el que resida la causa de estas enfermedades que seguimos siendo incapaces de controlar y que son las que plantean los grandes retos de la medicina del futuro. No hay tratamiento efectivo contra el alzhéimer, ni contra el infarto, ni contra la fibrosis pulmonar, ni tampoco contra algunos tipos de cánceres. Todavía no disponemos de estos tratamientos y ése es el gran reto al que se enfrenta la biomedicina.

El germen debe de tener algo que ver con el paso del tiempo. Para ilustrar este asunto, quiero remitirme a un cuadro de Hans Baldung, *Grien*, un pintor renacentista (fig. 1). El cuadro, que está en el Museo del Prado, se titula *Las edades del hombre* (aunque bien podría llamarse *Las edades de la mujer*, porque son de mujer todas las figuras que aparecen representadas). Claramente, Hans Baldung nos está diciendo algo que todos sabemos: el paso del tiempo es el que ocasiona este envejecimiento, el que causa las enfermedades que, finalmente, inducen la muerte. En el cuadro aparece también la lechuza, que, en la simbología renacentista, representa la capacidad de ver el futuro. Es decir, que en el cuadro había implícita una advertencia: cuidado con lo que hacéis en vuestra vida, que esto es lo que va a pasar.

En este proceso asociado al envejecimiento encontramos enfermedades como el cáncer. La figura 2 refleja la incidencia del cáncer en hombres y mujeres de la pobla-

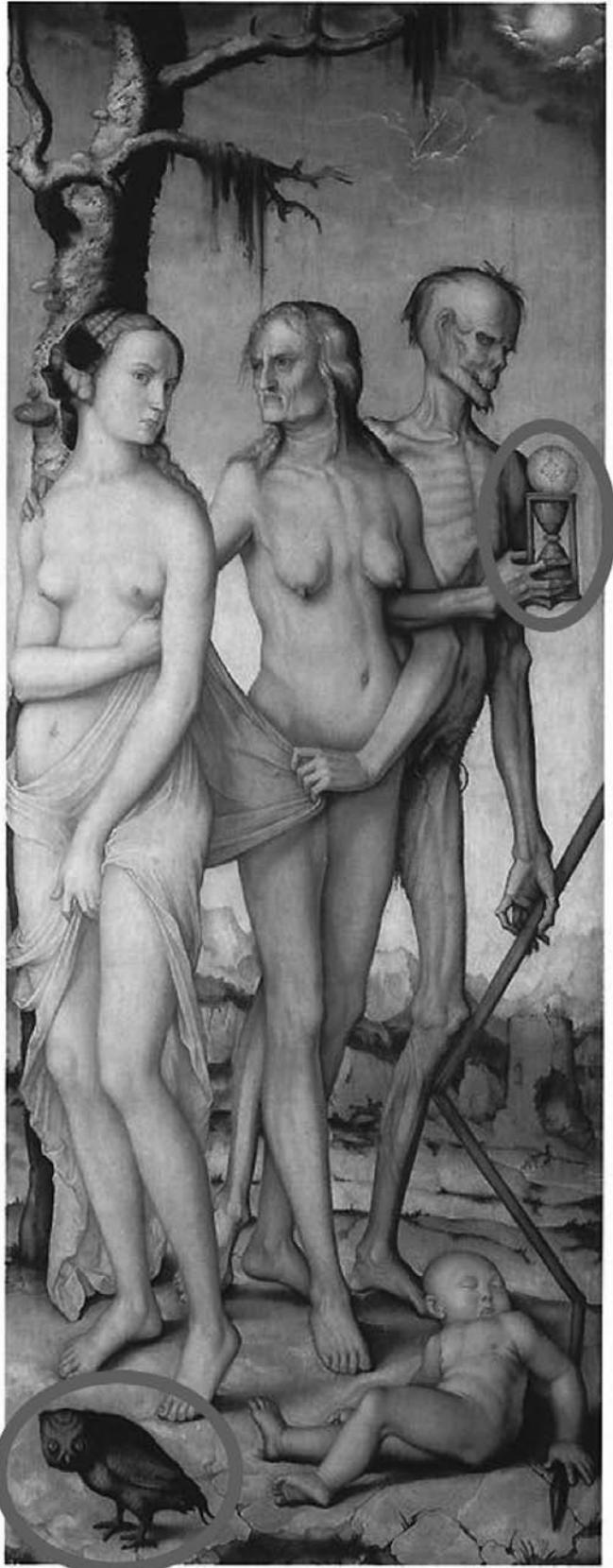


Figura 1: *Las edades del hombre* (detalle), de Hans Baldung. Museo del Prado, Madrid.
<https://www.museodelprado.es/coleccion/obra-de-arte/las-edades-y-la-muerte/d5ef2c3e-48d1-40a8-8bb7-745314a1197c>.

ción británica. En ella se puede comprobar que el cáncer —que es una enfermedad rara en edades tempranas— aumenta a partir de los cuarenta o cincuenta años. Del mismo modo, es poco frecuente que desarrollemos las enfermedades a las que me he referido antes —alzhéimer, párkinson, infarto, etcétera— antes de los cuarenta.

Esto se conoce con el nombre de *healthspan*, un término inglés que hace referencia al tiempo de vida libre de enfermedades. En humanos este tiempo es de unos cuarenta años y en ratones, de un año. Si atendemos a la enfermedad cardiovascular en la población británica —en este caso, fallo cardíaco—, volvemos a encontrarnos (fig. 3) con los mismos resultados: a partir de los cuarenta o cincuenta años empieza a aumentar la incidencia, por lo que el *healthspan* para fallo cardíaco sería de unos cuarenta años. Ocurre exactamente lo mismo en el caso de enfermedades degenerativas.

La fascinante cuestión que cabe plantearse desde el punto de vista de la biología es qué fenómeno, asociado a este proceso de envejecimiento, está teniendo lugar para que de repente nuestro organismo comience a fallar y surjan las enfermedades. Esto, desde luego, es una cuestión esencial para la biología —y me remito a Richard Feynman—, pero también reviste unas implicaciones socioeconómicas muy importantes.

En un estudio de la Fundación General del CSIC del año 2010 se mostraba que en el año 2009 el 17% de la población española tenía más de sesenta y cinco años. La previsión para 2050 en España —pero también para muchos países del mundo occidental, de hecho, y, aunque España será uno de los más afectados, ocurrirá algo parecido con Italia y Japón— es que el 30% de la población tendrá más de sesenta y cinco años, una edad muy por encima de este *healthspan*, lo que acarreará gastos sanitarios mucho más elevados. Como se puede ver en la figura 4, con los años la pirámide de población va ensanchándose por arriba; es decir, que va a haber un mayor número de personas de edad avanzada no sólo porque vivamos más tiempo, sino porque no hay nacimientos suficientes para equilibrar la pirámide de población. Y, aunque éste no sea el problema que nos ocupa en este artículo, es importante también señalarlo para intentar comprender los procesos que conducen a la enfermedad, porque van a tener un impacto socioeconómico importante.

En mi grupo de investigación llevamos mucho tiempo tratando de entender qué es lo que ocurre. Cuando somos jóvenes o niños todavía no damos muestras de este envejecimiento —aunque en realidad pensamos que los procesos moleculares causantes del envejecimiento empiezan a una edad muy temprana, incluso durante el desarrollo del embrión—, pero a partir de los 40 o 50 años una serie de cambios fisiológicos nos indican que este envejecimiento molecular y celular empieza a tener efectos deletéreos para el organismo. Se trata de un proceso molecular; no es algo que se pueda ver en la cara, en el aspecto de una persona. Las enfermedades serían la consecuencia de esta causa invisible que es el envejecimiento molecular.

Envejecimiento: el germen de las enfermedades...incluido el cáncer



Figura 2: Adaptada de Cancer Research UK, <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/incidence/age#heading=Zero>, accedida octubre 2015.

...así como las enfermedades cardiovasculares (i.e., infarto de miocardio)

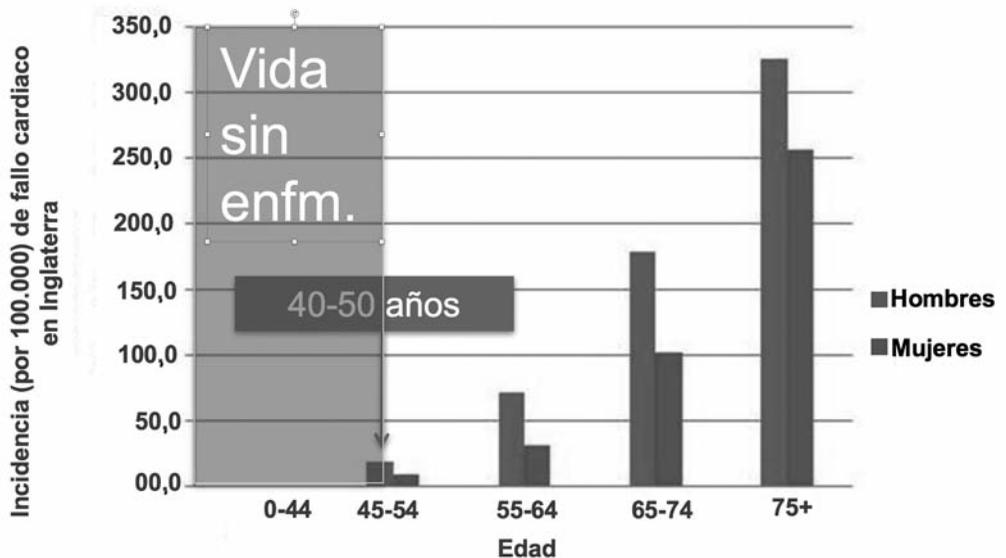


Figura 3: Adaptada de Heart Failure: Heart Failure Statistics UK <http://heartfailurelotki.blogspot.co.uk/search?q=uk+statistics>.

Según esta idea, pues, el cáncer y las afecciones cardiovasculares tienen el mismo origen molecular. Obviamente, sabemos que estas causas pueden ser genéticas, y también sabemos que pueden deberse a estilos de vida diferentes, es decir, ambientales, o una combinación de las dos cosas; pero si conseguimos averiguar cuáles son esas causas podríamos entonces diseñar intervenciones terapéuticas que, si nuestra teoría es acertada, deberían ser capaces de alargar el *healthspan*, el tiempo de vida sin enfermedad, y retrasar a la vez la aparición de todas las enfermedades. Este último logro en realidad sería una predicción de la hipótesis de que el envejecimiento es la causa de las enfermedades asociadas a la edad.

En el momento en que conozcamos la causa podremos además identificar biomarcadores que nos ayuden a medir esta velocidad de envejecimiento, que es diferente según la persona porque sabemos que cada individuo desarrolla enfermedades en distintos momentos de su vida (unos viven setenta años, otros llegan a ser centenarios, etcétera). Es importante saber cómo se está produciendo este proceso en distintos individuos para así poder detectar a tiempo y tratar de manera temprana, o incluso prevenir, la aparición de muchas enfermedades.

Esto que digo, requiere un cambio importante en el paradigma. Hasta ahora se ha pensado que las enfermedades tienen orígenes independientes, y no una causa común que es el proceso de envejecimiento —y, de hecho, todavía se ve así: yo trabajo en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, junto al Centro de Investigaciones Cardiovasculares—, de alguna manera se sigue pensando que sólo vamos a conseguir intervenciones terapéuticas efectivas si conocemos muy a fondo cada enfermedad.

Es decir, la idea continua aún que conociendo muy a fondo el cáncer seremos capaces de acabar con él, o que conociendo muy a fondo el alzhéimer seremos capaces de acabar con esta patología; pero debemos reconocer que ese esquema de pensamiento no ha resultado ser muy efectivo. Todavía no tenemos tratamientos efectivos contra el alzhéimer ni contra ciertos tipos de cáncer (contra otros sí, es verdad, pero no está resultando fácil).

Lo que planteo aquí es otro tipo de pensamiento, basado en el hecho de que, verdaderamente, la causa común de las enfermedades es el decaimiento celular o molecular del organismo, por lo que únicamente si entendemos este fenómeno seremos entonces capaces no sólo de prevenir o retrasar muchas enfermedades, sino también de encontrar tratamientos más efectivos para curarlas/combatirlas una vez han aparecido.

Aun así, podemos pensar que es imposible conseguir cambiar lo que ha diseñado la naturaleza, que nos ha programado para tener un *healthspan* de cuarenta años y después empezar a envejecer, y que eso no se puede alterar. Pero la naturaleza mis-

El envejecimiento demográfico y la urgencia de entender el envejecimiento biológico

Pirámide de población 2010-2050

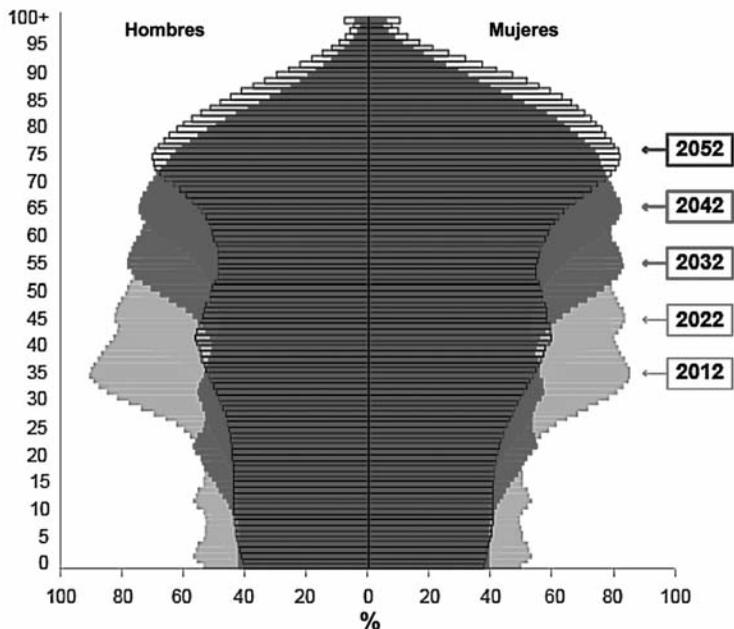


Figura 4: Adaptada de EL PAÍS/Mariano Zafra, https://elpais.com/elpais/2014/05/01/media/1398973277_648977.html.

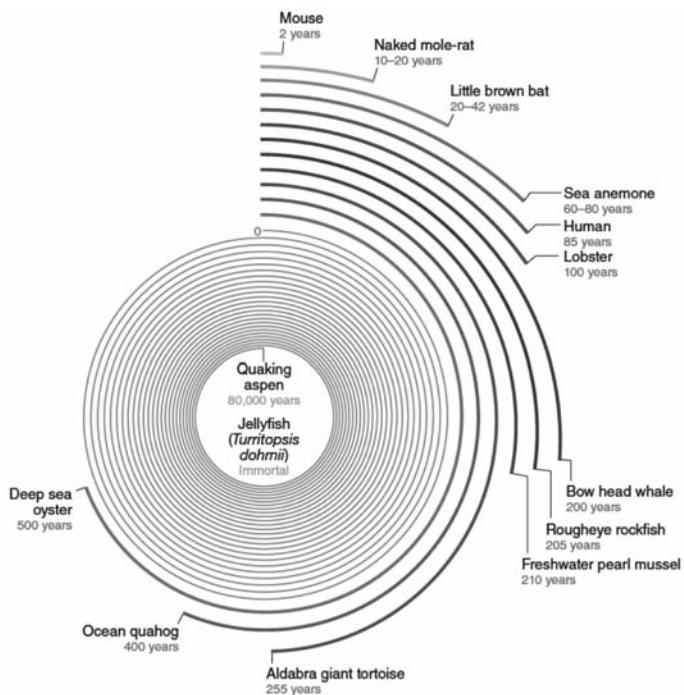


Figura 5: Tomada de Scott CT, DeFrancesco L (2015). Selling long life. *Nat Biotechnol.* 33(1):31-40. doi: 10.1038/nbt.3108.

ma nos dice que se puede alterar, porque lo ha hecho para ajustar la longevidad de distintas especies (fig. 5).

En la figura se alude a tres tipos de roedores: el ratón de laboratorio, el llamado ratopín en castellano (*naked mole-rat*) que vive bajo tierra, muy feo y sin pelo, y el murciélago. Desde el punto de vista de la genética, del tamaño, etcétera, son realmente muy parecidos. Sin embargo, un ratón de laboratorio vive dos años de media y un murciélago vive entre veinte y cuarenta años, porque la naturaleza ajusta la longevidad en función de los predadores que tenga un animal determinado. Y lo ha debido de hacer de una manera sencilla, porque se trata de especies muy relacionadas. Entre los mamíferos tenemos el caso de los humanos y el de la ballena de Groenlandia (o ballena boreal): nosotros llegamos a vivir de media unos ochenta años y las ballenas de Groenlandia, más de doscientos. Aunque ambas especies sean mamíferos grandes, tenemos unas longevidades extremadamente diferentes. Es decir, la vida no tiene un tope determinado, sino que hay procesos moleculares que lo determinan, que se pueden desentrañar y que, en principio, se pueden manipular.

¿Cuáles son las causas moleculares del envejecimiento? La biología molecular y genética básica de aproximadamente los últimos veinte años han desentrañado, de una manera muy sólida y convincente, algunas de las rutas moleculares importantes en la determinación proceso de envejecimiento. Yo no voy a hablar de todas ellas porque, aparte de que sería imposible por cuestión de tiempo, no soy experta en todas. Me voy a centrar en una, la erosión de unas estructuras que hay al final de los cromosomas, llamadas telómeros, que son esenciales para la vida. Al estudio de los telómeros he dedicado la mayor parte de mi vida científica.

En una revisión reciente en la revista *Cell* en la que tuve la suerte de colaborar («The Hallmarks of Ageing»), consideramos el desgaste de los telómeros como una de las causas primarias del envejecimiento, mientras que otras son secundarias a este desgaste de los telómeros. Y nos parece una causa primaria porque cuando los telómeros se acortan se desencadenan otras causas moleculares del envejecimiento:

- (i) la inestabilidad de los cromosomas,
- (ii) las células madre pierden la capacidad para regenerar los tejidos —lo cual también causa el envejecimiento—,
- (iii) se produce un fenómeno llamado senescencia celular, por medio del cual las células dejan de ser capaces de seguir dividiéndose,
- (iv) se produce disfunción mitocondrial, es decir, que telómeros y disfunción mitocondrial están conectados, y también sabemos
- (v) que las alteraciones epigenéticas, las modificaciones de la cromatina, afectan a la longitud de los telómeros.

Los telómeros protegen nuestro ADN y son esenciales para las células

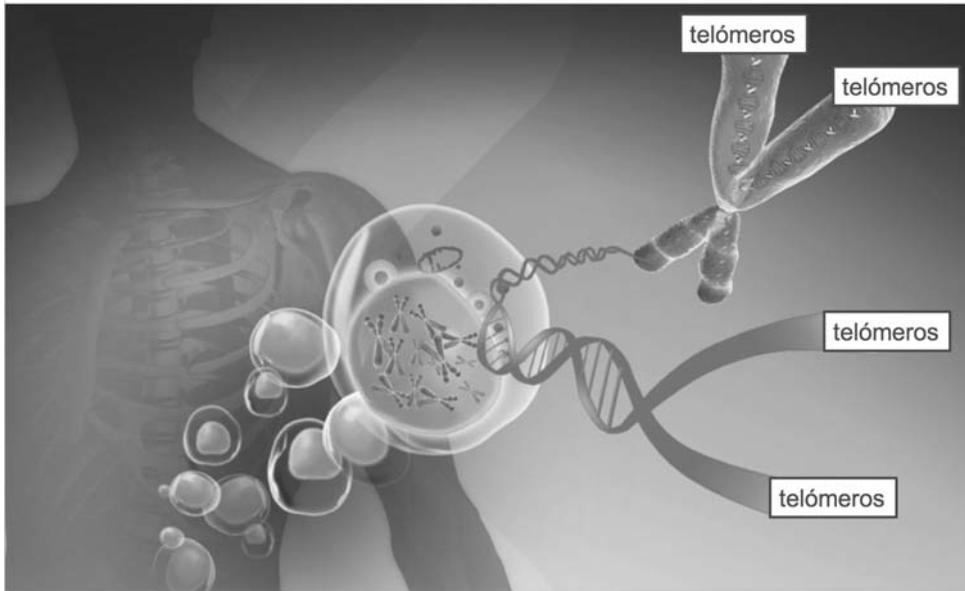


Figura 6: María A. Blasco.

El mantenimiento de los telómeros es esencial para el cáncer

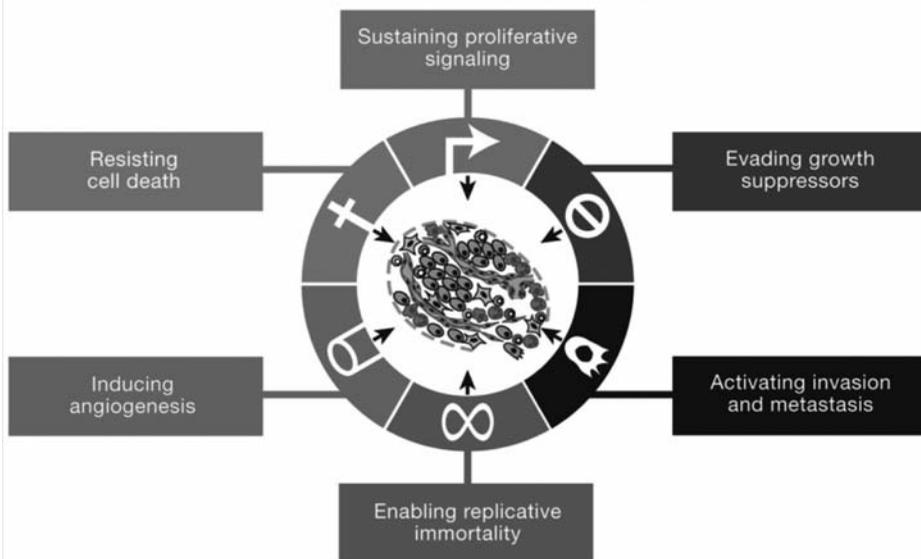


Figura 7: Tomada de Hanahan D, Weinberg RA (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

El acortamiento de los telómeros es, por tanto, una causa primaria del envejecimiento, pero hay que dilucidar qué importancia tiene. Y es a eso, precisamente, a lo que mi grupo de investigación se ha dedicado la mayor parte del tiempo que llevo estudiando los telómeros: a intentar comprender la importancia causal de éstos en las enfermedades humanas incluido el cáncer.

Voy a explicar más en profundidad qué son los telómeros. Cada célula de nuestro organismo tiene un núcleo, donde se aloja la información genética empaquetada en cromosomas, y al final de cada cromosoma están los telómeros. Son esenciales para evitar que los cromosomas se acorten por el extremo y vayan perdiendo ADN, algo que derivaría en la inestabilidad de los cromosomas y en la imposibilidad de las células de seguir dividiéndose. La importancia de los telómeros se desveló en los años cuarenta del siglo pasado, con los estudios de la *Drosophila* de Herman J. Muller y los del maíz que desarrolló Barbara McClintock, ambos Premios Nobel por otros descubrimientos. Los telómeros se van erosionando con el proceso de la vida porque la vida está diseñada de esta manera imperfecta desde el punto de vista molecular. Cada vez que una célula se tiene que multiplicar y dar lugar a dos células hijas, se tiene que copiar el material genético para que estas células hijas reciban una copia del material genético. Este proceso de copiado no es perfecto: el extremo del ADN, que sería el telómero, no se copia. Esto se conoce como el problema de la replicación del extremo del cromosoma, defecto que ya apuntó James Watson poco después de elucidar la estructura de la molécula de ADN y de proponer cuál era el mecanismo de la vida, de la replicación. También Alexei Olovnikov, un científico ruso, llegó a las mismas conclusiones.

Sabemos que cada vez que una célula se duplica en una de sus hijas pierde una parte de sus telómeros. Este es seguramente uno de los motivos por los que somos mortales a nivel individual. Pero las especies se perpetúan de generación en generación. Por lo tanto, tiene que haber algo que sea capaz de alargar los telómeros o, la vida no duraría más que una o dos generaciones. Esta actividad es una enzima llamada telomerasa, que se descubrió en 1985. Es una enzima del estado de pluripotencia. En el caso de los mamíferos, la telomerasa está activa cuando somos embriones, en el estadio preimplantacional (el estadio del blastocisto), cuando hay células pluripotentes que son capaces de dar lugar a cualquier tipo celular en el organismo. Es en ese momento cuando la telomerasa está activa y reinicia los telómeros, independientemente de cómo fueran los telómeros del óvulo o del espermatozoide de nuestros progenitores. Esto es lo que proporciona telómeros largos al nuevo individuo, permitiendo la vida y que haya generaciones.

La telomerasa, sin embargo, se apaga en la mayoría de los tejidos durante la primera semana de vida o diez días después del nacimiento y, por decirlo de forma simplificada, los telómeros empiezan a acortarse desde que somos recién nacidos. Las

células madre del organismo adulto tienen la capacidad de activar telomerasa, pero esta activación no es suficiente para evitar que las células madre también terminen por tener telómeros acortados con el envejecimiento. De esta manera, todas las células del organismo, sean células madre o diferenciadas, terminan acortando sus telómeros.

Cuando los telómeros alcanzan una longitud críticamente corta, esto es detectado por la célula como un daño en el ADN y se desencadena entonces una respuesta de daño que lleva a que las células mueran o entren en senescencia celular. Este daño, además, no es reparable por los mecanismos de reparación de daño —lo único que podría repararlo sería una reactivación de la telomerasa— así estas células con telómeros muy cortos mueren o entran en senescencia celular. La excepción son las células cancerosas. Cuando se desarrollan en nuestro organismo, debido a mutaciones en oncogenes o genes supresores de tumores, las células cancerosas en principio también sufren el acortamiento de sus telómeros, y aunque muchas mueren y no progresan, se piensa que unas pocas son capaces de despertar a la telomerasa consiguiendo así la inmortalidad celular. Esto ocurre en el 95% de todos los tumores; en el otro 5% no se activa la telomerasa, sino otros mecanismos basados en recombinación que también consiguen mantener la longitud los telómeros. El cáncer necesita la telomerasa para dividirse de manera indefinida, de ahí el interés de estudiar la telomerasa en relación con el cáncer y el envejecimiento.

En el caso del cáncer, lo que se intenta es apagar la telomerasa para hacer que el cáncer envejezca y muera. En el campo del cáncer, mi grupo de investigación no sólo estudia la telomerasa, sino también unas proteínas teloméricas muy importantes para su biología y cuya inhibición (destrucción) estamos tratando de lograr, para, así, destruir el cáncer.

No obstante, me voy a centrar en el envejecimiento para referirme a la propuesta de Richard Feynman que mencioné al inicio. Fue Carol W. Greider quien en 1990 midió por primera vez la longitud de los telómeros *versus* la edad de los individuos y comprobó que los telómeros se acortaban en casi todos los tejidos conforme envejecíamos. Cuando los telómeros se acortan por debajo de una longitud crítica, se produce una disfunción en las células y en los tejidos: se produce la enfermedad.

El cáncer también es una enfermedad asociada al envejecimiento, pero tiene una diferencia con otras enfermedades asociadas a la edad. Una diferencia muy importante: en el cáncer la célula envejecida ha recuperado la capacidad para dividirse mientras que eso no ocurre en el alzhéimer o en un infarto de miocardio, aunque, en el fondo, también sea una enfermedad hija del envejecimiento.

Ahora sabemos que hay síndromes humanos, llamados síndromes teloméricos, que consisten en mutaciones de la telomerasa. Las personas afectadas con estos síndromes pierden la capacidad de regeneración tisular de manera temprana y mueren prema-

turamente, pero son casos extremos. Poseen telómeros extremadamente cortos, lo que de alguna manera nos indica que los telómeros en humanos son determinantes para el envejecimiento.

Otra cosa curiosa de bastante interés y muy estudiada, pero en la que no me voy a detener, es el hecho de que sabemos que la longitud telomérica puede ser un buen biomarcador para este proceso de envejecimiento. Por eso hay numerosos grupos de investigación que estudian cómo la longitud de los telómeros puede tener valor pronóstico para distintas enfermedades. Hay un trabajo famoso donde se describe que los individuos que están en los percentiles más bajos de longitud telomérica tienen un mayor riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular o distintos tipos de enfermedades.

Antes de que se descubrieran los síndromes teloméricos a principios de los años 2000, nosotros ya habíamos demostrado que los telómeros eran causantes del envejecimiento. Esto lo hicimos, primero aislando el gen de la telomerasa de ratones y después, generando un ratón que era deficiente para este gen de la telomerasa (estos trabajos los realicé cuando estaba trabajando en el grupo investigación de Carol W. Greider). Los telómeros de los ratones a los que les quitamos la telomerasa se acortaron, con lo cual demostramos que la telomerasa era la enzima que mantenía los telómeros en los mamíferos. También demostramos que el acortamiento de los telómeros deriva en inestabilidad cromosómica, con lo cual la telomerasa resulta esencial para mantener la estabilidad de los cromosomas: sin telomerasa, los cromosomas comenzaban a fusionarse. Gracias al trabajo de mi grupo de investigación y de otros hemos visto que cuando los telómeros son cortos se pierde la capacidad regenerativa de los tejidos, lo que conduce a enfermedades asociadas al envejecimiento. Esto no sólo demostró que los telómeros son causales de enfermedades asociadas al envejecimiento, sino que también ayudó a validar la telomerasa y los telómeros como una buena diana contra el cáncer: cuando tratamos de inducir tumores a estos ratones que tenían telómeros cortos, comprobamos que eran resistentes al cáncer.

¿Qué podemos hacer una vez que sabemos que los telómeros cortos son causantes de enfermedades asociadas al envejecimiento? ¿Qué pasos hemos dado? ¿Qué podríamos hacer para evitar el acortamiento de los telómeros? Sabemos que la clave está en la telomerasa, la enzima que sería capaz de realargarlos si la activáramos.

Esto es algo que llevamos estudiando desde hace mucho tiempo en mi laboratorio. Aunque fuimos los primeros en generar un ratón transgénico con telomerasa, fuimos extremadamente ingenuos: pensamos que, si poníamos el gen de la telomerasa expresado constitutivamente en un ratón adulto, quizá conseguiríamos que viviera más tiempo y demostraríamos que la telomerasa es un gen de longevidad.

Lo que observamos fue que había menos envejecimiento. Aunque hacíamos muchos ensayos de reparación de heridas, se apreciaba un aumento de la supervivencia

Posibles estrategias terapéuticas para frenar el envejecimiento

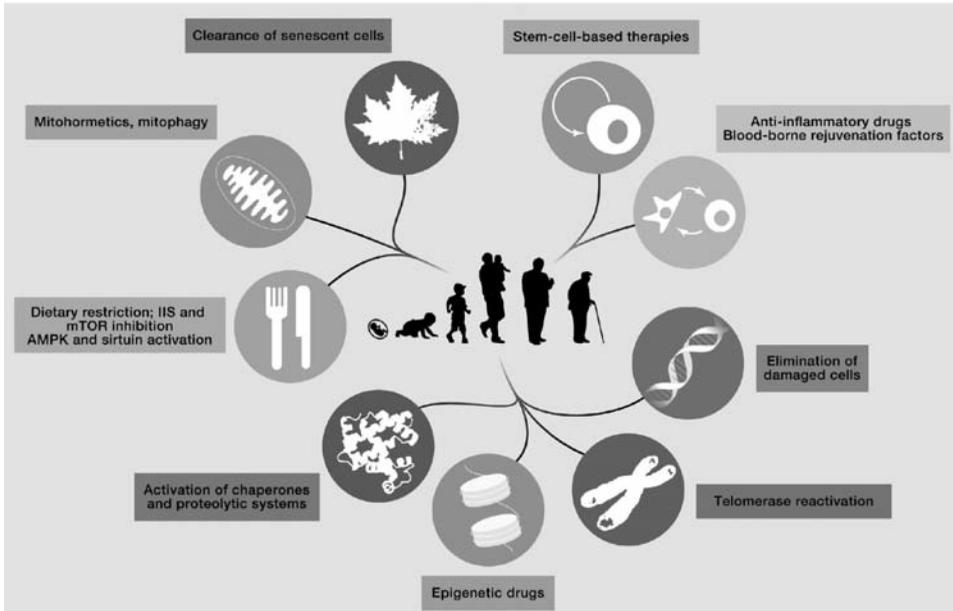


Figura 8: Tomada de López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G (2013). The hallmarks of ageing. Cell. 153(6):1194-217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.

Posibles estrategias terapéuticas para frenar el envejecimiento

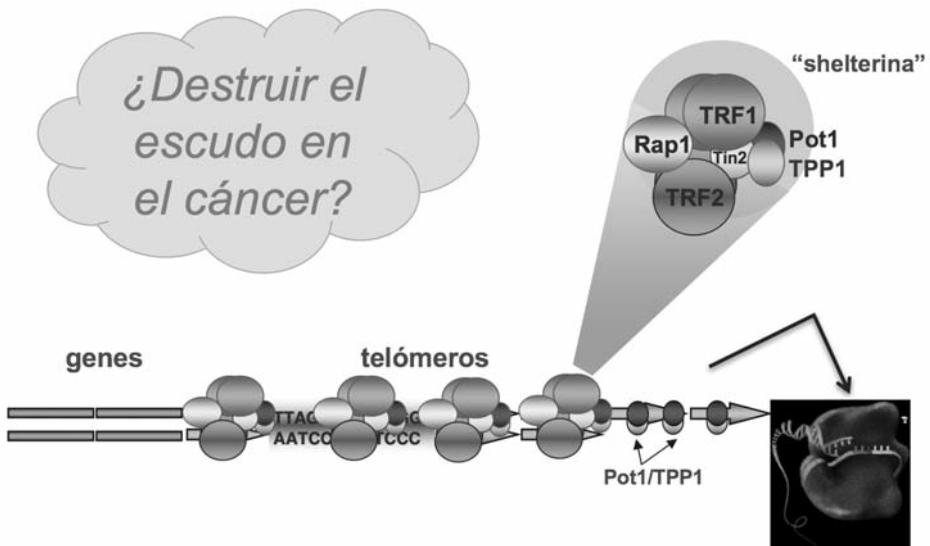


Figura 9: Adaptada de Martínez P, Blasco MA (2011). Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins. Nat Rev Cancer. 11(3):161-76. doi: 10.1038/nrc3025.

muy modesto, un 10% o menos, debido a que veíamos un ligero aumento del cáncer. La telomerasa no es un oncogen, pero tener la telomerasa expresada de manera constitutiva toda la vida de un ratón, desde el desarrollo embrionario, podría favorecer el crecimiento de células que desarrollarían un daño a lo largo de la vida del ratón. Esto lo demostramos pocos años después haciendo un experimento que consistió en expresar esta misma telomerasa en unos ratones que eran resistentes al cáncer, porque tenían más cantidad de supresores tumorales, unos genes que nos protegen del cáncer (también a los ratones). Vimos que, en este contexto, activar la telomerasa retrasaba muchas patologías asociadas al envejecimiento. Estos ratones tenían telómeros más largos, menos daño en el ADN con el envejecimiento, y un aumento del 40% en la vida media. Lo que habíamos hecho era crear ratones que se conservaban jóvenes más tiempo. En ratones normales el *healthspan* es de un año, a partir del cual empiezan a morir de cáncer, de envejecimiento, etcétera. En estos ratones con más telomerasa habíamos triplicado el *healthspan*: el primer ratón que muere lo hace mucho más tarde. Es la demostración de que estamos manipulando algo que es determinante para el envejecimiento.

Realizamos muchos ensayos para demostrar que estos ratones eran jóvenes durante más tiempo. Por ejemplo, hicimos un experimento de coordinación neuromuscular. Si se coloca un ratón joven sujeto a una barra, se agarra a ésta sin caerse, pero, conforme envejece, pierde la capacidad de agarrarse y se cae. Estos ratones con telomerasa activada, cuando son cronológicamente viejos, se comportan como un ratón joven, aunque sean cronológicamente viejos. En la figura 5 se puede observar unos ratones (uno, normal y el otro, con telomerasa activada) de la misma edad, dos años, lo que en humanos corresponde a unos setenta o setenta y cinco años. El ratón normal tiene encanecimiento del pelo, se nota que es un ratón viejo, mientras que el ratón con telomerasa activada tiene un aspecto más joven. Por lo tanto, estamos logrando retrasar verdaderamente el proceso de envejecimiento.

Como es natural, no podemos hacer humanos transgénicos, pero lo interesante es descubrir cómo podemos trasladar esta idea a algo que en el futuro quizá pudiera ser un medicamento. Es imposible comparar un ratón con un humano —y si hiciéramos el ejercicio en humanos y alargáramos el *healthspan* no sé si sería el 40%, el 2% o el 200%—, pero lo que vemos que sucede en ratones es que se alarga el tiempo de juventud (*healthspan*).

Una vez que habíamos demostrado esto, nos planteamos cómo podríamos desarrollar una estrategia terapéutica. Finalmente, en una visita que hice a Fátima Bosch, de la Universidad de Barcelona, experta en terapia génica, me di cuenta de que estos vectores que se están utilizando ahora en terapia génica, llamados adenoasociados, eran perfectos para activar la telomerasa de manera temporal. Se trata de vectores que

no son integrativos y, por lo tanto, no favorecerían la aparición del cáncer al diluir la expresión de telomerasa conforme las células se multiplican. Son vectores que se están usando para tratar distintas enfermedades genéticas, y parecen bastante seguros.

Nuestro razonamiento fue que, si el envejecimiento está producido en parte por una deficiencia genética o de expresión de un gen, que es el de la telomerasa, podríamos intentar volver a introducir la telomerasa en el ratón adulto cuando los telómeros empiezan a acortarse, y comprobar si somos verdaderamente capaces de retrasar el envejecimiento.

Para ello empleamos ratones de mediana edad, de un año, o de dos, que son ratones muy viejos (el equivalente de una persona de entre setenta y ochenta años). Les suministramos un único tratamiento con telomerasa usando un vector que se distribuye a muchos tejidos, que tiene tropismo por muchos tejidos del ratón, y observamos que estos ratones tenían telómeros más largos, menos daños en el ADN y menor incidencia de diabetes, así como un mejor estado de la piel, y del pelo, un declive cognitivo menor, menos osteoporosis, mejor coordinación neuromuscular, menos cáncer —porque, aunque el cáncer aparecía también, lo hacía más tarde— y su vida era un 24% superior a la media.

El experimento consistía en una sola intervención: aquí no hay ratones con tres transgenes, sino que, simplemente mediante un tratamiento con estos vectores que portan telomerasa, conseguíamos en el grupo de un año de edad aumentar la vida el 24% y la vida máxima, el 13%. Incluso en el grupo de dos años aumentamos la media de vida el 13% y la vida máxima, el 20%. Además, sabíamos que esto se debía a la actividad de la telomerasa para alargar los telómeros, porque ese efecto estaba ausente si empleábamos una telomerasa que era mutante en su capacidad de alargar los telómeros. Este experimento nos indica que los telómeros son una de las causas de distintas enfermedades, ya que, si ralentizamos el acortamiento telomérico mediante la activación de telomerasa, conseguimos retrasar no una, ¡sino muchas enfermedades a la vez!

Una vez demostrado lo anterior, nos encontramos con otra barrera. El envejecimiento no se considera una enfermedad, no se puede desarrollar un fármaco para tratar el envejecimiento. Ante esto, lo que nos planteamos fue usar la terapia con telomerasa para tratar enfermedades asociadas al envejecimiento. Para ello estamos ensayando la terapia génica con telomerasa en modelos preclínicos de enfermedades humanas asociadas al envejecimiento, como el infarto de miocardio o el alzhéimer. También la estamos probando como terapia para el tratamiento de los síndromes teloméricos —pacientes con telómeros extremadamente cortos debido a mutaciones en telomerasa—, que, aunque son enfermedades raras por su baja frecuencia no tienen ningún tratamiento médico. Estos pacientes, de hecho, terminan muriendo de ane-

mia aplásica, fibrosis pulmonar, etcétera. Así, nos propusimos demostrar si lo que habíamos descubierto gracias a la comprensión de los mecanismos moleculares básicos del envejecimiento podía también servir para el tratamiento de enfermedades asociadas al envejecimiento una vez que éstas estuvieran ya diagnosticadas.

La primera enfermedad en la que ensayamos esto fue el infarto de miocardio. El envejecimiento es uno de los factores de riesgo para el infarto y se sabe que los telómeros cortos tienen valor pronóstico para esta enfermedad, es decir, a telómeros más cortos mayor riesgo de muerte por infarto de miocardio.

El infarto se produce porque el corazón adulto en humanos —y también en ratones— ha perdido la capacidad de regenerarse. Cuando se produce un daño en el corazón, que es lo que es un infarto —por ejemplo, debido al bloqueo de una arteria o a cualquier otro motivo—, las células del corazón llamadas cardiomiocitos mueren y las que quedan no pueden dividirse para regenerar la herida. Entonces, otras células llamadas fibroblastos se dividen y generan una cicatriz, que ya no es funcional, el corazón pierde su capacidad de contraerse normalmente y, por lo tanto, se produce el fallo cardíaco y una serie de complicaciones asociadas.

Nos llamó la atención que esto era muy diferente en ratones recién nacidos, que tienen mucha telomerasa. Si se produce un infarto durante la primera semana de vida del ratón, el corazón se regenera por completo.

De hecho, cuando trabajé con Carol W. Greider y aislé el gen de la telomerasa del ratón vimos que éste se expresaba sólo durante los primeros diez días de vida y luego se silenciaba. Esto nos llevó a pensar que quizás la telomerasa podía ser importante en ayudar a regenerar el corazón tras un infarto...

Así, tomamos ratones adultos de un año, cuyo corazón no se regenera, los tratamos con telomerasa —en este caso, con unos vectores que conseguíamos que fueran sólo al corazón, que no alcanzaban ningún otro tejido del ratón— y, una vez habíamos reinstalado la expresión de la telomerasa en el corazón, inducíamos un infarto mediante una ligadura de arterias. Lo que observamos fue bastante sorprendente: la supervivencia en los ratones tratados con telomerasa aumentaba en un 20%. Estos ratones tenían mejor función cardíaca, mejor función metabólica —cuando el corazón deja de funcionar bien también se acumula más urea en sangre— y había menos cicatriz fibrótica. Asimismo, apreciamos signos de mayor regeneración cardíaca.

De hecho, hay una firma de expresión de genes de estos corazones que se regeneran, establecida por el grupo de investigación de Josef Penninger, denominada «la firma del día uno después del nacimiento, D1», que es cuando el corazón se puede regenerar. Lo que vimos fue que esta firma D1 estaba alterada por parte de la telomerasa en el sentido que esperaríamos; es decir, que los genes que estaban sobre-regulados —también los sobre-regulaba la telomerasa— y los que estaban inhibidos

también los inhibía la telomerasa. De acuerdo con esta mayor regeneración veíamos que los cardiomiocitos empezaban a proliferar: empezábamos a observar una mayor división de los cardiomiocitos.

Lo anterior demostraba que se podría llegar a un tratamiento efectivo para el infarto de miocardio manipulando procesos moleculares que son determinantes del proceso de envejecimiento. Por lo tanto, podemos trasladar algo de lo que hemos aprendido al intentar entender el proceso de envejecimiento a una enfermedad humana, como el infarto de miocardio, y comprobar si supone un beneficio y si aporta algo a la resolución de este tipo de enfermedades.

Los síndromes teloméricos como la aplasia medular o la fibrosis pulmonar también son un auténtico problema clínico. Y nos planteamos curar modelos de ratón con estas enfermedades utilizando esta misma estrategia. Para ello, primero tuvimos que generar los modelos, puesto que no había modelos de animales buenos para estudiar la aplasia medular y la fibrosis pulmonar.

Llegados a este punto debo introducir a otros protagonistas muy importantes de los telómeros: las proteínas que se unen a los telómeros y llamadas *shelterinas*, una especie de armazón proteico protector que envuelve el ADN del telómero y que lo protege. Nosotros hemos generado ratones deficientes para todas estas proteínas —sabemos cuáles son importantes y cuáles no lo son, las conocemos bien—, y decidimos utilizar una de ellas, TRF1, para generar modelos de distintas enfermedades humanas de estos síndromes teloméricos.

En resumidas cuentas, observamos que cuando eliminábamos la proteína TRF1 se producían en la piel las patologías de una enfermedad llamada disqueratosis congénita, asociada a telómeros cortos; si la quitábamos en la médula ósea, detectamos anemia aplásica con telómeros cortos; en el intestino, defectos parecidos a los de los pacientes afectados de síndromes teloméricos, y en un pulmón conseguíamos que los ratones desarrollaran fibrosis pulmonar. Una vez generados los modelos preclínicos, procedimos a probarlos.

El modelo de anemia aplásica —que ya publicamos hace unos años— en el que los ratones mueren por poseer telómeros críticamente cortos pudimos demostrar que la terapia génica con telomerasa era una estrategia terapéutica efectiva.

Observamos lo mismo con la fibrosis pulmonar. Nuestra hipótesis es que los telómeros cortos, sobre todo en conjunción con otros agentes ambientales —como el tabaquismo, la contaminación, la radiación, etcétera—, derivan en el daño de las células alveolares, que son las que mantienen la función del pulmón.

Los fármacos que se están empleando en estos momentos en la práctica clínica para el tratamiento de la fibrosis pulmonar intentan disminuir la fibrosis, pero no resuelven el problema de los telómeros cortos —que están en el origen de la fibrosis—

y por ello no funcionan. En mi opinión, sería como intentar curar el sida sin impedir que se replique el virus —que es la causa—, sino suministrando un fármaco para que desaparezca algo secundario al origen de la enfermedad (como sarcoma de Kaposi en la piel).

Para demostrar esta hipótesis generamos un modelo de ratón que desarrollaba fibrosis pulmonar asociada a telómeros cortos y a daños en el pulmón, y conseguimos su curación mediante con terapia génica con telomerasa.

A nivel molecular, observamos que, cuando tratábamos con telomerasa, disminuían la inflamación y los fibroblastos activados que depositan el colágeno y producen la fibrosis, y también se apreciaba menos daño. En definitiva, estábamos revirtiendo la patología, los telómeros de las células alveolares eran más largos y también conseguíamos que proliferaran las células alveolares del pulmón, que son las células que regeneran.

Curiosamente, también, cuando analizamos la expresión génica, vimos una misma firma que en el corazón que indicaba regeneración. Estábamos por tanto evidenciando que, tocando una ruta común, que es la telomerasa, estamos produciendo cambios similares en dos enfermedades tan diferentes como la fibrosis pulmonar o el infarto de miocardio. Es decir que, al tratar uno de los orígenes —los telómeros cortos, aunque obviamente puede haber más motivos, no es el único— conseguíamos, por una parte, rescatar la longitud telomérica —lo cual iba a permitir que las células se dividieran, etcétera—, y, por otra, al tener telómeros más largos, las células madre son capaces de activarse y regenerar, con lo cual conseguíamos ver un efecto positivo en un modelo preclínico de fibrosis en ratón.

Los telómeros cortos son, por tanto, una de las causas moleculares del envejecimiento —no la única—, porque si ralentizamos este acortamiento telomérico mediante una intervención (en este caso, con telomerasa), somos capaces de retrasar muchas enfermedades asociadas al envejecimiento. Más aún, entender el proceso de envejecimiento a nivel molecular también puede aportar ideas para desarrollar tratamientos más eficaces para el tratamiento de las enfermedades una vez han ocurrido, dar con nuevas vías terapéuticas en las que, seguramente, no se había pensado en absoluto.

Este trabajo que mi grupo realiza, en apariencia muy básico, es algo que no estamos haciendo sólo nosotros. El año pasado una de las portadas de la revista *Time* decía así: *Can Google solve death?* (¿Puede Google resolver la muerte?). También ellos están intentando resolver el reto de Richard Feynman. Cada vez hay más empresas centradas en el estudio del envejecimiento molecular para intentar obtener nuevos fármacos. En Calico (empresa de Google) —cuya directora científica es Cynthia Kenyon, investigadora del gusano *Caenorhabditis elegans*— están intentando desarrollar esta misma idea: si entendemos el proceso molecular del envejecimiento, quizá podamos en-

contrar nuevas maneras, más eficaces que las hasta ahora encontradas, para atacar las enfermedades no infecciosas, cuyo germen creemos que es, en parte, el proceso de envejecimiento.

Para concluir, voy a contar, lo que estamos haciendo en estos momentos, porque se trata de algo muy estimulante. Sabemos que cuando la telomerasa funciona es en el estadio de blastocisto, un estadio embrionario preimplantacional donde están las células de la masa interior, llamadas pluripotentes, que son capaces de dar lugar a cualquier órgano del ratón o del humano (a partir de ellas se podría formar incluso un humano nuevo o un ratón nuevo). Sabemos que aquí se expresa la telomerasa —los telómeros se alargan— y que la cromatina de los telómeros se abre para favorecer este alargamiento. Pensamos que, si fuésemos capaces de capturar y manipular este estadio, que en la evolución dura unos minutos o unas horas, podríamos generar especies de ratón con unos telómeros muchísimos más largos que los normales, no ya haciendo transgénesis o terapia génica, sino manipulando este proceso del desarrollo embrionario.

Estas células, que se pueden aislar, pueden crecer, son las llamadas células embrionarias pluripotentes. Shinya Yamanaka, premio Nobel de Medicina y Fisiología 2012, demostró que se podía pasar de una célula diferenciada a una célula pluripotente, pero en mi grupo de investigación comprobamos que, cuando esto ocurría, se activaba la telomerasa, los telómeros se alargaban y se abría la cromatina. Hemos intentado capturar este estadio para tratar de manipular los telómeros de una manera no ya genética, sino epigenética, y hacer que estos telómeros se alarguen simplemente expandiendo estas células.

Lo hemos hecho ya: hemos generado células pluripotentes con telómeros que llamamos hiperlargos — de longitud más del doble que la normal en la especie—, hemos generado ratones que tienen telómeros hiperlargos y hemos visto que estos telómeros hiperlargos acumulan menos daño. Estamos estudiando la longevidad; de momento, parece que van a tener una longevidad aumentada. Es otra manera de incidir sobre la misma idea: ver cómo ha funcionado la evolución. Quizá lo que ha hecho la evolución sea regular este momento en el que la telomerasa se activa para resetear la longevidad en distintas especies.

Maria A. Blasco*

*Dirección para correspondencia: mblasco@cniio.es

BIOTECNOLOGÍA: EVOLUCIÓN Y REVOLUCIÓN

José Luis García
Los orígenes de la biotecnología

Daniel Ramón
¿Hacia dónde va la biotecnología de alimentos?

Maria A. Blasco
Hacia un futuro sin enfermedad



Miguel Ángel Soto Caba
*El doctor Federico Rubio y Galí
y la búsqueda de la salud en el Guadarrama*

