

Biotecnología en pocas palabras

Biotecnología y salud

EDITADO POR:

**sebiot**
(Sociedad Española
de Biotecnología)

COMITÉ EDITORIAL:

Ignacio Casal, CNIO

J. Luis García López, Centro
de Investigaciones
Biológicas, CSIC

J. Manuel Guisán, Instituto
de Catálisis y
Petroquímica, CSIC

J. Miguel Martínez Zapater,
INIA y Centro Nacional de
Biotecnología, CSIC.



Biotecnología y salud

[preguntas

respuestas]

©2000, Sociedad Española de Biotecnología

Depósito Legal: M-26436-2000

No se permite la reproducción total o parcial de este ejemplar ni el almacenamiento en un sistema informático, ni la transmisión de cualquier forma o cualquier medio, electrónico, mecánico, fotocopia, registro u otros medios sin el permiso previo y por escrito de los titulares del Copyright.

Diseño y Maquetación: Lola Gómez Redondo

Imprime: Artes Gráficas G3 S.A.

Biología y salud

[preguntas

respuestas]

Editorial

ESTE CUADERNO es el segundo de la serie Preguntas y Respuestas que la Sociedad Española de Biotecnología (SEBIOT) ha decidido editar con el propósito de divulgar y extender el conocimiento de la Biotecnología y evaluar su repercusión social. Este nuevo cuaderno, se centra en las aplicaciones de la Biotecnología para la mejora de la salud humana. Este sector es sin lugar a dudas uno de los más valorados por cuanto que repercute directamente en el bienestar social, pero también es uno de los que suscitan más cuestiones de índole económico, social, legal y ético. Estas cuestiones son especialmente relevantes en España donde no existe una gran tradición de divulgación científica y como consecuencia de ello el desconocimiento de los aspectos técnicos que impulsan la Biotecnología suele generar muchas inquietudes en el ciudadano. Con este nuevo cuaderno pretendemos contribuir a la llamada "sociedad del conocimiento" donde los ciudadanos sean capaces de valorar y discernir las ventajas y desventajas del avance científico actual.

Desde finales del siglo XIX, los progresos en Biotecnología y en general en las denominadas Ciencias de la Vida han mejorado constantemente la calidad de vida de la humanidad. El hombre actual disfruta de mayor salud y de una vida más larga que en las generaciones anteriores. En las últimas décadas hemos presenciado avances impresionantes en la comprensión de las estructuras y mecanismos moleculares que ayudan a explicar los fenómenos vitales, lo que ha facilitado no sólo el desarrollo de nuevos fármacos sino también la mejora de los sistemas de prevención y diagnóstico de enfermedades. En la adquisición de este conocimiento han contribuido innovaciones y herramientas tecnológicas tan destacadas como las que derivan de la Ingeniería Genética con los procedimientos de clonación, los análisis genéticos, o las modernas técnicas de terapia génica. Pero también ha sido muy importante el desarrollo de nuevos productos, como los anticuerpos monoclonales, los biosensores y los biocatalizadores.

Contenidos

Uno de los mayores problemas que hemos tenido que abordar a la hora de escribir este nuevo cuaderno ha sido condensar en unas pocas preguntas la enorme variedad de temas que se enmarcan dentro del campo de la salud, por lo que somos conscientes de que se han omitido algunos aspectos que para muchos serán importantes pero que esperamos sean tratados en posteriores cuadernos. Hay que señalar que la elaboración de este cuaderno ha coincidido con la publicación del Genoma Humano (el año 2001 ha sido considerado el año del Genoma) por lo que nos parecía lógico que las primeras preguntas se dirigiesen a explicar en términos sencillos las aplicaciones que emanan del conocimiento de nuestro genoma. La era "post-genómica" permitirá inventar y producir nuevas herramientas de diagnóstico y tratamiento capaces de prevenir y combatir enfermedades humanas actualmente incontrolables. A continuación, se ha tratado de responder a varias preguntas sobre las nuevas y más importantes tecnologías que tienen una aplicación en la salud. También se explican cuestiones sobre algunos de los nuevos productos derivados del uso de la Biotecnología, y se analiza su impacto en el desarrollo de las nuevas vacunas. Preguntas de máxima actualidad sobre las células madre, la terapia génica y embrionaria son objeto de atención especial. Por último, se da respuesta a algunas preguntas esenciales para nuestra sociedad en relación a los criterios éticos y económicos que se mueven en la Biotecnología.

Como en anteriores cuadernos la idea fundamental que subyace a lo largo de estas preguntas y respuestas es transmitir al lector en un lenguaje sencillo y con el menor número de tecnicismos posibles lo que significan algunos términos y técnicas que actualmente parecen reservados al argot de los iniciados. En cualquier caso hemos buscado llevar a cabo este esfuerzo divulgativo sin menoscabo de la precisión y el rigor científico necesarios para no trivializar o tergiversar la información.

6 Conceptos generales

8 Genoma Humano

16 Nuevas tecnologías

22 Nuevos productos

28 Nuevas vacunas

34 Terapias génicas y embrionarias

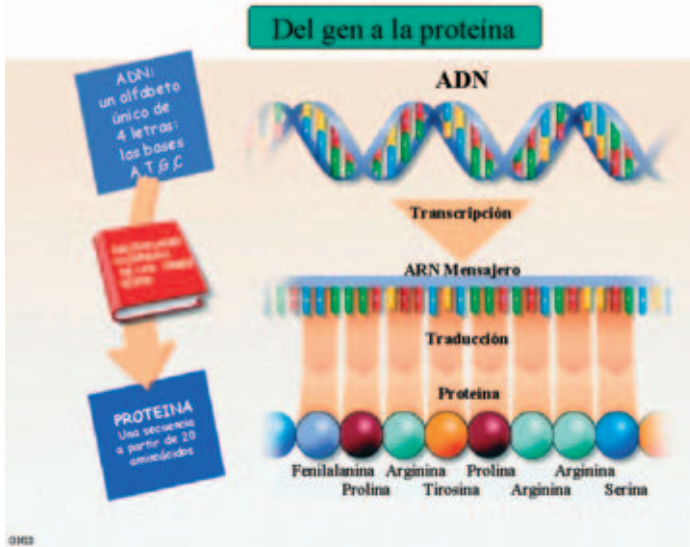
42 Ética y socioeconomía

51 Glosario

1 ¿Qué es un gen?

UN GEN CONTIENE la información necesaria para que se manifieste una característica heredable de un ser vivo. En términos de su estructura, un gen es un fragmento de una larga molécula de DNA (ácido desoxirribonucleico) que almacena información para fabricar una determinada proteína. Esta proteína es la que a su vez determina el carácter correspondiente del organismo, como por ejemplo el color de la piel, la presencia de semilla o la resistencia a una enfermedad. Los genes se organizan en largas moléculas de DNA que se denominan cromosomas y se encuentran en todas las células de un organismo vivo, desde las bacterias hasta el hombre. El conjunto de todos los cromosomas de una célula se denomina genoma. Este genoma contiene toda la información requerida para la construcción y supervivencia de un organismo. Si se comparase con una enciclopedia, cada gen sería equivalente a un capítulo de esta enciclopedia y cada cromosoma sería un volumen de la misma, formado por la sucesión de capítulos. Por tanto, esta enciclopedia contiene la esencia de cada individuo.

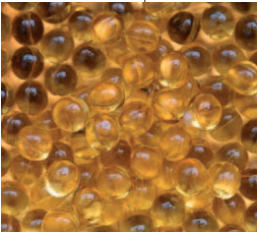
Seguindo con este ejemplo, se estima que la enciclopedia de una planta puede contener alrededor de 25000 capítulos (genes) mientras que la enciclopedia humana contendría alrededor de 50000. El origen común de todos los seres vivos se refleja en el hecho de que todas las enciclopedias de todas las especies están escritas con los mismos símbolos y en el mismo lenguaje, que se ha denominado código genético.



¿Qué es la ingeniería genética?

ES UN CONJUNTO de técnicas que permiten alterar las características de un organismo mediante la modificación dirigida y controlada de su enciclopedia genética (genoma), añadiendo, eliminando o modificando alguno de sus capítulos (genes). Así, entre otras aplicaciones, la ingeniería genética permite eliminar una característica indeseable de un organismo (por ejemplo, la producción de una toxina) borrando el capítulo (gen) correspondiente de la enciclopedia de ese organismo. Igualmente permite introducir una nueva característica en una especie (por ejemplo, la resistencia a un insecto) copiando el capítulo (gen) correspondiente de otra especie resistente a ese insecto e introduciéndolo en la enciclopedia de la especie susceptible.

Gracias a la universalidad del código genético, la ingeniería genética puede utilizar la información existente en todos los seres vivos. El intercambio de información genética entre distintos seres vivos no es una invención humana y ocurre con cierta frecuencia entre microorganismos (por ejemplo bacterias) en la naturaleza. De hecho, la ingeniería genética explota en parte algunos de los mismos mecanismos que operan normalmente en la naturaleza.



¿Qué es un organismo modificado genéticamente?

SE DICE QUE un organismo está modificado genéticamente cuando su genoma ha sido alterado mediante técnicas de Ingeniería Genética y puede transmitir esta modificación a la progenie. Cuando la modificación se ha producido mediante la incorporación a su genoma de un fragmento de DNA que procede de otra especie se dice que el organismo modificado genéticamente es un organismo transgénico. La denominación de organismo transgénico se utiliza principalmente cuando se menciona a plantas y animales, en tanto que para los microorganismos se emplea frecuentemente el término de recombinante.



¿Qué es el genoma humano?

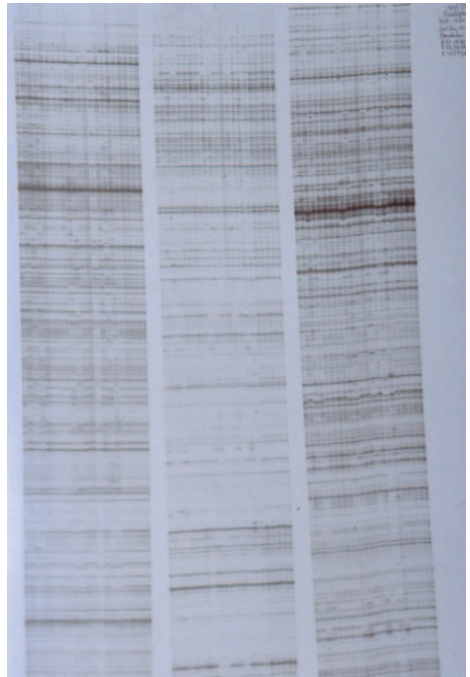
El genoma humano tiene entre 30.000 y 50.000 genes

UN GENOMA ES el material genético cromosomal completo de un individuo. En la especie humana el genoma se compone de 3000 millones de pares de bases contenidas en 23 cromosomas, que a su vez contienen entre 30.000 y 50.000 genes, de acuerdo con los datos aportados por el Proyecto Genoma Humano. Comparativamente nuestro genoma no parece mucho más complicado que el del gusano *Caenorhabditis elegans* que tiene 19000 genes. En realidad se sabe que solo aproximadamente un 3% del genoma codifica los genes, el 97% restante contiene secuencias de DNA, llamado DNA basura, cuya funcionalidad aun se desconoce.

¿Se puede conocer el conjunto de genes y proteínas de un organismo?

LA TECNOLOGÍA DE secuenciación del DNA permite conocer la secuencia completa del genoma de un organismo, es decir el orden exacto de los cuatro nucleótidos A, T, G y C que lo forman. A partir de esta información se puede deducir los genes que lo componen. Hasta el momento, más de 50 genomas han sido secuenciados y depositados en las bases de datos públicas. Recientemente se ha completado el genoma de nuestra especie *Homo sapiens* (3000 millones de pares de nucleótidos). La comparación de los genomas, junto con el análisis de la función biológica de los genes que contienen o de los productos por ellos codificados (las proteínas) son el objetivo de la denominada genómica funcional. No todos los genomas humanos son idénticos, de hecho existe una pequeña variación de individuo a individuo, en torno al 0.2%, que es lo que confiere las características propias de cada individuo.

El conjunto de proteínas que puede expresar un genoma se denomina proteoma. La proteómica consiste en un conjunto de técnicas destinadas a resolver, cuantificar e identificar y caracterizar proteínas, además de guardar y analizar, comunicar y entrecruzar información y resultados.



¿Dónde estamos en el conocimiento del genoma humano y que implicaciones prácticas tiene?

LA SECUENCIA completa y ensamblada del genoma humano se hizo pública en el año 2001. Sin embargo para aprovechar la información que contiene este libro hay que aprender su lenguaje en el que se desconoce la mayor parte de su gramática y el significado de muchas de sus palabras. Una de las consecuencias inmediatas del

proyecto genoma humano ha sido que permite acelerar la identificación de genes causantes de enfermedades, lo que tendrá un impacto inmediato en la medicina. Por otro lado facilitará el desarrollo de herramientas diagnósticas que además de identificar individuos portadores de genes defec-

**El genoma
pertimirá
identificar genes
que causan
enfermedades**

tuosos permitirá en muchos casos conocer la enfermedad antes de que aparezcan los síntomas y realizar una medicina preventiva. Por último, y más importante aún, la identificación del gen responsable de una enfermedad abre el camino para conocer las moléculas y los mecanismos implicados en el desarrollo de la patología. A partir de este conocimiento surge la identificación de las denominadas dianas terapéuticas (ver pregunta 23) lo que posibilita la búsqueda de un tratamiento farmacológico o genético para curar estas enfermedades.



¿Qué es un carnet de identidad genético?

UN CARNET DE identidad genético puede definirse como el conjunto de secuencias de DNA únicas que diferencian a un individuo del resto de los miembros de la especie. Como sería muy laborioso y costoso secuenciar el genoma completo de todos los individuos para poder realizar su identificación genética, la búsqueda de secuencias diferenciales se centra en aquellas regiones del genoma que presentan mayor variación entre distintos individuos de la población. Este es el caso de las secuencias denominadas microsatélites que son secuencias de 1 a 6 pares de bases que se encuentran repetidas distinto número de veces en distintos individuos. Un conjunto de estas secuencias microsatélites repartido a lo largo del genoma permite rápidamente la identificación inequívoca de un individuo a partir de su DNA. El conjunto de carnets de identidad genético constituiría un fichero genético. El primer fichero genético fue creado en el Reino Unido en 1995 y es actualmente el que tiene un mayor número de registros.

Para facilitar la comparación de los ficheros genéticos los sistemas de análisis empleados por los investigadores forenses están internacionalmente normalizados. La mayor parte de los países occidentales (España es una excepción) poseen bases de datos de DNA que están reguladas por la Ley.

SE DENOMINAN hereditarias a las enfermedades que están ligadas a la herencia genética y se manifiestan como consecuencia de haber heredado uno o varios genes defectuosos. En algunas ocasiones la enfermedad se desarrolla en algún momento de la vida de la persona independientemente de las circunstancias que lo rodeen, pero en otras el desarrollo de la enfermedad no sólo depende de las alteraciones en su genoma sino que también influye el entorno medioambiental, la alimentación u otros factores externos al propio genoma. Actualmente se conocen las alteraciones que originan muchas enfermedades hereditarias y por lo tanto es posible no sólo explicarlas sino también diagnosticarlas antes de que se produzcan. En las familias en las que se conoce que el riesgo de transmitir una enfermedad hereditaria es alto, el análisis genético de los futuros padres así como el diagnóstico prenatal son de un gran valor para poder anticiparse al problema.

¿Qué son las enfermedades hereditarias?

¿Qué es el cáncer?

EL CÁNCER CONSISTE en el crecimiento celular descontrolado y la diseminación de células anormales en el organismo, que invaden y dañan tejidos y órganos. El cáncer no es una única enfermedad, sino un grupo de al menos cien enfermedades distintas aunque relacionadas, a menudo con causas diferentes. Todos los cánceres se originan como consecuencia de cambios llamados mutaciones en los genes de nuestras células. El cáncer es, por tanto, una enfermedad genética. Sin embargo, generalmente no es hereditaria. Es decir, que salvo un pequeño porcentaje de casos, el cáncer no se transmite de padres a hijos. La aparición de un cáncer es el resultado de dos procesos sucesivos: la aparición de un grupo de células con una velocidad de proliferación anormal (tumor o neoplasia) como consecuencia de alteraciones en el control de su división o supervivencia, y la posterior adquisición por estas células de capacidad invasiva, que les permite diseminarse desde su sitio natural en el organismo y colonizar y proliferar en otros tejidos u órganos (proceso conocido como metástasis). Si sólo tiene lugar un aumento del crecimiento de un grupo de células en el lugar donde normalmente se hallan, se habla de un tumor benigno. Por el contrario, cuando las células de un tumor son capaces de invadir los tejidos circundantes o distantes, tras penetrar en el torrente circulatorio sanguíneo o linfático, y formar metástasis se habla de un tumor maligno o cáncer. Las metástasis son las responsables de la gran mayoría de fallos

en los tratamientos y, por tanto, de las muertes por cáncer. La aparición de un cáncer se debe a la combinación de varios factores que se engloban en dos grupos: la herencia genética y el ambiente. La herencia de versiones anormales de algunos genes es responsable de la predisposición a padecer algunos tipos de cáncer. Por otra parte, en la aparición de la mayoría de los cánceres influye sobre todo la exposición a agentes químicos y radiaciones que afectan a las células alterando sus genes. Además, afectan ciertos hábitos de vida (tabaco, alcohol, dieta, etc.), y algunas infecciones

(p. e., ciertos virus). En definitiva, el cáncer es un grupo de enfermedades de origen multigénico (varios genes implicados) y multifactorial (varios factores implicados) que se desarrolla durante un período largo de tiempo por acumulación sucesiva de mutaciones genéticas.

El cáncer es una enfermedad genética, pero no hereditaria



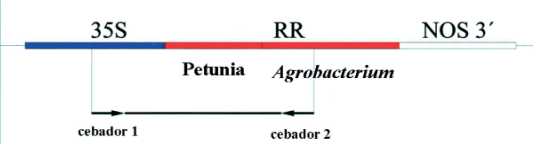
10 ¿Qué son los anticuerpos monoclonales y cuales son sus aplicaciones al diagnóstico?

LOS ANTICUERPOS son unas proteínas llamadas inmunoglobulinas que son producidas por los linfocitos B de la sangre. Se originan como una respuesta de defensa del sistema inmune ante la presencia de una molécula (proteína, azúcar, etc) que se denomina antígeno y que no esta presente en el organismo. Los anti-

cuerpos tienen la propiedad de unirse específicamente al antígeno y bloquearlo. Distintos linfocitos B (clones) pueden producir anticuerpos distintos que puede unirse a diferentes partes del mismo antígeno, cada una de ellas se llama determinante antigénico o epítopo. A la inmunoglobulina producida por un solo linfocito B (clón), y que posee la capacidad de reconocer a un único determinante antigénico se le denomina anticuerpo monoclonal (de un clon). Por ello, al conjunto de las distintas inmunoglobulinas que se producen como respuesta contra un antígeno complejo se les denomina anticuerpos policlonales (de muchos clones). Estos últimos se obtienen de forma muy sencilla a partir de la sangre de animales inmunizados con un antígeno. Sin embargo, los monoclonales se producen en el laboratorio a partir de unas células inmortalizadas denominadas hibridomas, que surgen de la fusión de linfocitos B de un animal inmunizado con células de mieloma (una célula tumoral de ratón). Las células de los hibridomas pueden cultivarse en fermentadores y producir anticuerpos muy específicos contra un antígeno en grandes cantidades.

Debido a esta propiedad, los anticuerpos monoclonales se utilizan para desarrollar métodos de análisis muy sensibles y precisos que permiten detectar la presencia de estos antígenos en mezclas complejas de sustancias y células, como por ejemplo en la sangre, donde el antígeno puede ser una sustancia libre, estar unida a otras sustancias o incluso formar parte de células aisladas u organismos completos, como virus o bacterias. Por ello, los anticuerpos monoclonales se usan ampliamente para el diagnóstico clínico para poder medir hormonas, diagnosticar virus o diferentes tipos de tumores.

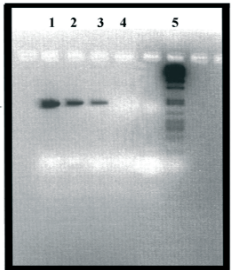
Los anticuerpos monoclonales permiten análisis muy precisos



LA PCR o reacción en cadena de la polimerasa (polymerase chain reaction), es un procedimiento que sirve para obtener de forma sencilla y rápida

millones de copias de un fragmento de material genético (DNA o RNA). Para ello se necesita conocer las secuencias flanqueantes que sirven para diseñar y sintetizar químicamente unas pequeñas moléculas de DNA de cadena sencilla denominados cebadores desde donde se inician las copias. El proceso de amplificación o copiado se lleva a cabo en un aparato denominado termociclador que permite programar automáticamente ciclos sucesivos de calentamiento y enfriamiento de las muestras que contienen el material genético. En cada uno de estos ciclos se produce una copia de cada molécula de DNA o RNA gracias a la actuación conjunta de los cebadores, una enzima copiadora termo-resistente denominada polimerasa y una mezcla de distintos reactivos que permiten el trabajo de la enzima copiadora. Al final del proceso de cada molécula de material genético se generan $2n$ copias (donde n es el número de ciclos que se realizan en el termociclador). Un simple cálculo nos muestra que a partir de una muestra que contenga una cantidad mínima de material genético (muy difícil de manejar o detectar) se puede obtener una cantidad mayor de un material idéntico al de partida, permitiendo un análisis más sencillo y sumamente preciso.

Los usos de esta tecnología son muy variados, pero esencialmente tienen un gran interés clínico diagnóstico ya que permite la detección de la presencia de microorganismos patógenos (bacterias, virus) en fluidos biológicos de pacientes y el análisis de alteraciones genéticas, en pruebas forenses para la identificación individual de seres humanos y todo tipo de seres vivos. Recientemente se utilizan en la detección de alimentos transgénicos.



¿Qué es un ensayo PCR?



¿Qué aporta la Biotecnología al diagnóstico de las enfermedades infecciosas?

LA MODERNA Biotecnología aporta nuevas herramientas diagnósticas que son especialmente útiles cuando los microorganismos son difíciles de cultivar, ya que permiten su identificación sin necesidad de aislarlos. Hasta hace muy poco tiempo todos los métodos se basaban en el cultivo microbiológico, la tinción histológica, o las pruebas químicas y determinaciones en suero, métodos en general largos y tediosos que requerían mucha mano de obra y eran muy difíciles de automatizar. El desarrollo de los inmunodiagnósticos con los anticuerpos monoclonales y de las técnicas que analizan el material genético como la hibridación y secuenciación del DNA o RNA con la ayuda inestimable de la PCR han sido un logro biotecnológico decisivo para introducir el concepto del diagnóstico rápido, sensible y preciso. Si además se tiene en cuenta que esta metodología permite su robotización y automatización el futuro del diagnóstico molecular y genético es muy esperanzador

10 ¿Qué aporta la Biotecnología al diagnóstico del cáncer?

La Biotecnología ayudará a afinar los diagnósticos de cáncer

LA BIOTECNOLOGÍA proporciona herramientas para el desarrollo de una nueva disciplina denominada patología molecular, que permite establecer un diagnóstico del cáncer basado, no en la morfología del tumor, como hace la anatomía patológica clásica (microscopía combinada con histoquímica), sino en sus características patogénicas debidas a las alteraciones genéticas y bioquímicas. La patología molecular incorpora técnicas de inmunohistoquímica y análisis genético al estudio de proteínas o ácidos nucleicos extraídos de los tumores. Estas técnicas permiten no sólo la detección precoz de las células malignas sino también su mejor clasificación. Un tumor detectado en sus fases iniciales y bien clasificado, antes de que se produzca su diseminación a otros lugares del organismo puede ser erradicado con relativa facilidad, de manera que su detección y clasificación precoz puede salvar tantas o más vidas que el desarrollo de nuevas terapias. El desarrollo de técnicas cada vez más sensibles, basadas

en el uso de la PCR y de anticuerpos monoclonales resulta esencial para este fin. Por otro lado, se sabe que algunas personas presentan una predisposición congénita a desarrollar cáncer, debido a la presencia de mutaciones en genes concretos heredados de sus progenitores. Por ejemplo, se ha demostrado que algunas mutaciones en los genes denominados BRCA1 y BRCA2 aumentan la probabilidad de padecer cáncer de mama. La secuenciación de estos u otros genes relacionados con el cáncer permite determinar las alteraciones e identificar a las personas con un riesgo muy elevado de desarrollar un tumor. Finalmente, cuando se diagnostica un cáncer es necesario definir de una manera muy precisa sus características biológicas, con objeto de poder predecir su pronóstico clínico y su respuesta al tratamiento. En un futuro muy próximo la Biotecnología permitirá mediante el uso de chips de DNA (ver pregunta 15) determinar exactamente las alteraciones genéticas y bioquímicas de las células que componen cada tumor y consecuentemente aplicar terapias diseñadas específicamente para cada paciente.

¿Qué aporta la Biotecnología al diagnóstico de las enfermedades hereditarias o de origen genético?

LA IDENTIFICACIÓN los genes defectuosos del paciente proporciona el diagnóstico molecular de la enfermedad. La aplicación de técnicas de diagnóstico molecular en individuos con riesgos elevados de ser portadores de enfermedades genéticas (p. e., antecedentes familiares) permite aplicar tratamientos preventivos o modificar hábitos o dietas que pueden retrasar o evitar el desarrollo de algunas patologías genéticas. El diagnóstico molecular es de gran ayuda para el diagnóstico prenatal de las enfermedades. En ocasiones, como por ejemplo en el Síndrome de Down, el defecto genético que caracteriza a la enfermedad, en este caso tres copias del cromosoma 21, puede ser detectado mediante técnicas citogenéticas clásicas. Sin embargo, la Biotecnología es necesaria para diagnosticar aquellas enfermedades donde el defecto genético es pequeño, a veces tan pequeño como la alteración de uno de los 3.000 millones de nucleótidos que constituyen el genoma humano. Por eso ha sido necesario desarrollar sofisticadas tecnologías para su identificación. La tarea de identificar los defectos en el genoma humano se ha simplificado gracias a la secuenciación del genoma humano y al desarrollo de herramientas moleculares y equipos informáticos y analíticos que se han incorporado al diagnóstico molecular en la rutina clínica.

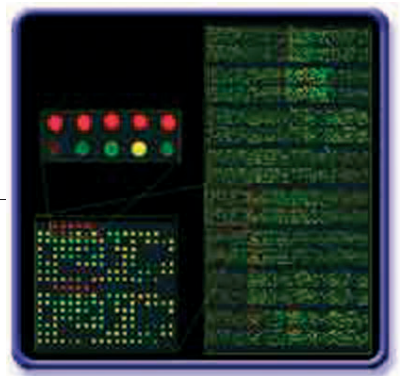
Gracias a la genética se podrán aplicar tratamientos preventivos

Los chips de DNA contienen moléculas ancladas en un soporte sólido

LOS CHIPS consisten en miles de manchas diminutas, cada una conteniendo moléculas de DNA de cadena sencilla, que se encuentran ancladas sobre un soporte sólido frecuentemente de vidrio. El DNA de cada mancha corresponde a una secuencia particular y su tamaño varía entre 50 y 3000 nucleótidos. Existen varias modalidades de DNA chips según se utilicen oligonucleótidos (ver cebadores) o fragmentos de DNA. La precisión con que un robot puede depositar en posiciones fijas las gotas microscópicas que contienen el material genético es tan exquisita, que un chip de DNA puede llegar a tener varias decenas de miles de manchas con moléculas de DNA diferentes.

La utilidad de estos chips de DNA se fundamenta en la capacidad de los ácidos nucleicos de cadena sencilla de reconocer y aparearse (hibridar) con una segunda molécula de cadena sencilla que contenga una secuencia complementaria. Por este motivo, los chips sirven para identificar las moléculas de RNA o de DNA contenidas en una determinada muestra (p. e., tejido tumoral). Para que las moléculas de DNA o RNA de la muestra puedan ser identificadas, éstas han de marcarse previamente mediante una reacción química (p. e., con un reactivo fluorescente) antes de ser apareadas con las moléculas del chip. Un equipo especial permite localizar con quien y con que intensidad ha tenido lugar la hibridación, y así conocer que genes están alterados en la muestra.

15 ¿Qué es un chip de DNA?



16 ¿Cuales son las aplicaciones de un chip de DNA?

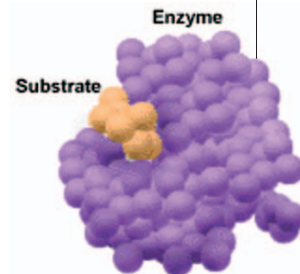
LOS CHIPS de DNA se utilizan en la investigación básica para estudiar la expresión de los genes de un organismo. Antes de disponer de los chips, estos análisis sólo podían hacerse para unos pocos genes al mismo tiempo, pero ahora es posible el análisis simultáneo de miles de genes en un solo experimento. Progresivamente los chips también se están aplicando en el diagnóstico clínico y en terapéutica. El desarrollo de muchas enfermedades tiene un componente genético y la variabilidad genética también es responsable de la variación observada en la respuesta a los fármacos entre distintos individuos. Conforme se identifiquen los genes implicados en las enfermedades o en la respuesta a los fármacos, los chips de DNA serán muy útiles para identificar los individuos con mayor riesgo de desarrollar una determinada enfermedad así como para escoger el tratamiento farmacológico personalizado más indicado. Actualmente, los chips de DNA permiten diferenciar subtipos dentro de un mismo tumor (p. e., en los melanomas) lo que facilita un pronóstico mucho más acertado y seguro.

17 ¿Qué son los biosensores y que aplicaciones tienen en diagnóstico?

EN TÉRMINOS generales se puede decir que un biosensor es un dispositivo de análisis (sensor) que utiliza un ser vivo o un producto derivado de este (p. e., anticuerpos, enzimas). Los biosensores más difundidos son los que utilizan enzimas. Las enzimas son proteínas capaces de modificar específicamente una sustancia contenida en una mezcla muy compleja (sangre, orina, etc.). Hay enzimas como la glucosa oxidasa, o la colesterol oxidasa que modifican únicamente la glucosa o el colesterol incluso en presencia de compuestos químicos muy parecidos. La modificación del compuesto analizado se puede distinguir de muy distin-

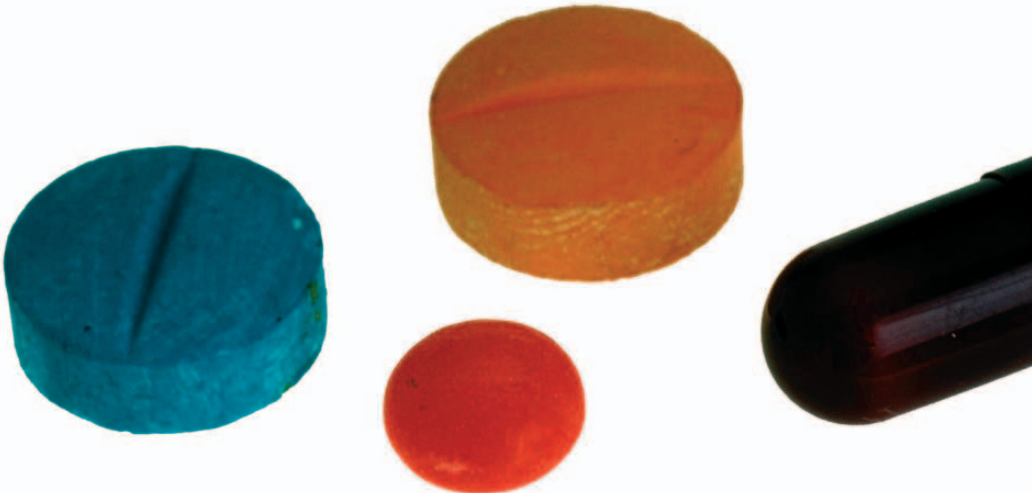
Los biosensores realizan análisis a través de organismos vivos

tas maneras: por aparición de color o fluorescencia, por generación de calor o de algún compuesto fácil de analizar (oxígeno, agua oxigenada, etc.). Hoy en día, gracias a la Biotecnología, las enzimas se pueden obtener en grandes cantidades y se pueden purificar muy fácilmente. La disponibilidad de enzimas resulta muy útil para el diseño de numerosos sistemas de diagnóstico: analizadores automáticos de hospitales, tiras de diagnóstico individuales, biosensores electrónicos, etc. Los sensores enzimáticos más fáciles de utilizar y de mayor precisión contienen una enzima directamente unida a un elemento electrónico (p. e., un electrodo de oxígeno) que mide la intensidad de la reacción enzimática y así determina la concentración del compuesto que se quiere analizar. La enzima y el dispositivo de medida forman un conjunto robusto que se pone en contacto en la muestra a analizar (sangre, orina, aguas residuales, fermentadores industriales, etc.) y mide la concentración de un compuesto determinado de forma exacta y sin interferencias.



¿Qué aporta la Biotecnología al desarrollo de nuevos fármacos?

LA BIOTECNOLOGÍA puede contribuir de múltiples formas al desarrollo de nuevos fármacos, tanto si estos son naturales o sintéticos. En el caso de fármacos o medicinas de origen natural, como antibióticos, hormonas, proteínas, etc., la Biotecnología aporta herramientas para su aislamiento y caracterización. Los fármacos naturales pueden ser modificados para mejorar sus propiedades tanto mediante la manipulación genética del propio organismo productor como en el laboratorio mediante el empleo de enzimas o microorganismos modificados genéticamente. También se utilizan enzimas en la producción de los fármacos denominados semisintéticos que combinan la síntesis química y biológica. Algunos fármacos naturales de nueva generación pueden obtenerse a partir de organismos vivos mediante una tecnología genéricamente denominada como "biosíntesis combinatorial". Esta técnica consiste en introducir en un organismo diferentes combinaciones de genes con los que se pueden crear nuevos antibióticos, péptidos, proteínas y en general nuevas moléculas con propiedades terapéuticas nuevas que después serán ensayadas y seleccionadas mediante los sistemas modelo.





¿Qué ventajas tienen las medicinas de origen biotecnológico?

LA BIOTECNOLOGÍA permite obtener a gran escala y de forma segura productos naturales que de otra manera no podrían extraerse en suficiente cantidad (p. e., los interferones, la eritropoyetina o los activadores de plasminógeno). Los medicamentos que se extraían tradicionalmente de la sangre de donantes con un alto riesgo de contaminación con los virus de la sangre (p. e., el factor VIII contra la hemofilia), se pueden obtener hoy en día a partir de cultivos de células modificadas genéticamente sin ningún riesgo. Lo mismo sucede con las hormonas que antes se obtenían de órganos humanos o animales y que ahora se producen en fermentadores muy seguros. A veces las ventajas son simplemente económicas ya que mediante los procesos biotecnológicos pueden abaratare los costes de producción. También son interesantes las ventajas medioambientales, ya que en la producción de fármacos, las enzimas (poco contaminantes) pueden sustituir a muchos procesos de síntesis química altamente contaminantes.

¿Qué fármacos de origen biotecnológico están en el mercado?

SI SE DEJAN aparte los fármacos que se obtienen por semisíntesis (obtención mitad biológica mitad química), que son difíciles de cuantificar, el número de productos biotecnológicos en el mercado sanitario se acerca al centenar. En el caso concreto de péptidos y proteínas, en el año 2000 se contabilizaban alrededor de 50 productos fabricados aplicando tecnologías de Ingeniería Genética, aunque no todos están disponibles en todos los países y algunos son variantes de la misma molécula. Entre otros, se encuentran disponibles varias hormonas (insulina y hormona del crecimiento), citoquinas usadas como antivirales y anticancerosos (IL-1, IL-2, interferones), factores estimuladores de la hematopoyesis para pacientes anémicos y para los tratados con quimioterapia agresiva (eritropoyetina, G-CSF, GM-CSF), anticoagulantes y trombolíticos para problemas vasculares (factor activador del plasminógeno tisular, hirudina), pro-coagulantes para los pacientes hemofílicos (factores VII, VIII y IX), anticuerpos monoclonales para evitar el rechazo de transplantes, nuevos antivirales y vacunas. Las ventas anuales del sector están en las decenas de miles de millones de dólares. Solamente de eritropoyetina se vendieron 3.800 millones de dólares en 1999.

¿Cómo influye el conocimiento de los genomas en el desarrollo de nuevos fármacos?

CUANDO SE TRATA de un organismo patógeno (virus, bacteria, etc.), el conocimiento de su genoma se puede utilizar para identificar y caracterizar tanto los genes y proteínas responsables de su virulencia como aquellos genes y proteínas necesarios para la supervivencia del patógeno. Utilizando estos genes y proteínas como dianas terapéuticas se pueden buscar y diseñar fármacos que disminuyan la virulencia o que afecten sus



sistemas vitales. La comparación de estos genes y proteínas vitales del organismo patógeno con los correspondientes genes y proteínas humanas permiten precisar las diferencias y así diseñar fármacos más eficaces y con menos efectos secundarios. El conocimiento del genoma humano no sólo facilita este aspecto comparativo, sino que además permite obtener una información muy valiosa de los genes y proteínas que se ven afectados o implicados en las distintas enfermedades. Conocidas las dianas sobre las que hay que dirigir los medicamentos se pueden diseñar modelos animales, basados en el conocimiento de su genoma, que simulen la enfermedad humana y sirvan para el estudio de la misma y el análisis más orientado de los nuevos fármacos. Conociendo como responden los genes de los pacientes tratados a los medicamentos también se puede establecer mejor las dosis terapéuticas del medicamento y disminuir los efectos secundarios, además de facilitar la elección del medicamento más indicado para cada caso y persona.



Si conocemos el genoma de un patógeno podemos conocer sus genes virulentos

EN EL CASO de los animales transgénicos el mayor esfuerzo se ha dedicado a la producción de los medicamentos en la leche, por ser un producto que se obtiene con facilidad y en gran cantidad. Hay que señalar que en la mayoría de los casos los fármacos que se obtienen con estos organismos transgénicos no son fármacos propiamente nuevos ya que son idénticos o casi idénticos a las sustancias que naturalmente producen los seres vivos no transgénicos, ya sean microorganismos, plantas o animales, incluido el hombre. La principal novedad radica en su forma y nivel de producción ya que no suelen obtenerse en cantidad suficiente a partir del organismo original. Tampoco hemos de olvidar que algunos de estos organismos transgénicos (p.e. los llamados ratones "knock-out") también se utilizan como modelos para el descubrimiento y caracterización de los nuevos fármacos.

¿Cómo han contribuido los animales transgénicos a la producción de nuevos fármacos?

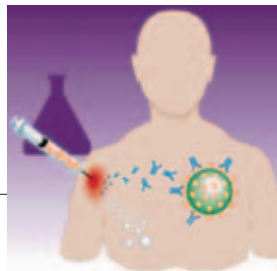
¿Qué son los modelos y dianas terapéuticas?

LAS DIANAS terapéuticas son las moléculas donde actúan los fármacos para cambiar el curso de una enfermedad. Las dianas pueden ser de distinta naturaleza desde moléculas simples hasta complicadas macromoléculas como azúcares, proteínas o ácidos nucleicos (DNA o RNA). La mayoría de los medicamentos actuales se han identificado de forma empírica mediante lo que se denominan procesos de prueba y error, muchas veces sin conocer las dianas responsables de la enfermedad. Una vez localizada una diana (p. e., una proteína sobre la que el fármaco debe actuar) el farmacólogo puede estudiar el efecto de los medicamentos directamente sobre la proteína aislada sin necesidad de acudir al ensayo sobre el organismo completo. Esto facilita el análisis y evita los riesgos que conlleva el ensayo directo del medicamento sobre el enfermo. Cuando no es sencillo determinar la diana o cuando se quieren establecer parámetros de acción farmacológica como dosis, efectos secundarios, vida media, etc., se ha de recurrir a modelos vivos que sirvan para ensayar el fármaco en condiciones más parecidas a como actuaría sobre el enfermo. Estos modelos pueden ser muy sencillos como microorganismos o células cultivadas, o muy complejos como animales de laboratorio. Actualmente se tiende a diseñar modelos celulares para evitar en lo posible el uso de animales de experimentación y sólo se recurre a ellos cuando el fármaco ha superado las pruebas celulares. El empleo de dianas y modelos celulares sencillos permite diseñar sistemas robotizados de ensayo de fármacos que son capaces de analizar muchos miles de nuevas sustancias con potencial farmacológico cada día.

Los fármacos actúan en las dianas terapéuticas para cambiar el curso de una enfermedad



¿Qué es una vacuna?



UNA VACUNA contra un organismo patógeno consiste en un antígeno (por lo general una proteína o un polisacárido) procedente de ese organismo patógeno, que una vez administrado en el organismo receptor estimula su sistema inmunológico y le protege de la infección. Una vacuna debe cumplir varios requisitos: conferir protección completa y duradera, preferiblemente de por vida, contra la enfermedad, sin efectos adversos o nocivos para el paciente y que sea estable y barata para poder ser utilizada masivamente. Hace tan sólo aproximadamente un siglo que se supo que las enfermedades infecciosas eran producidas por microorganismos y prácticamente al mismo tiempo se descubrió que estas enfermedades podían ser prevenidas mediante la administración de vacunas. La vacunación ha contribuido decisivamente a la eliminación de grandes plagas de la humanidad como la viruela, la poliomielitis, el cólera o el sarampión. De hecho se puede afirmar que la curva ascendente que presenta la demografía humana desde finales del siglo XIX se debe en buena parte al empleo masivo de vacunas durante la infancia.

Las vacunas estimulan el sistema inmunológico de los seres vivos y les protegen de enfermedades

¿Qué aporta la Biotecnología al desarrollo de nuevas vacunas?

DESDE QUE EN 1796 Edward Jenner descubriera la primera vacuna frente a la viruela, un número considerable de vacunas basadas en microorganismos muertos (inactivados) o vivos atenuados han sido utilizados con gran éxito para el control de muchas enfermedades. Sin embargo, este tipo de vacunas, denominadas vacunas clásicas, presentan algunas limitaciones importantes: (i) aparición de efectos secundarios y complicaciones posteriores a la vacunación sobre todo en individuos inmunosuprimidos o

inmunocomprometidos; (ii) presencia del patógeno activo en la vacuna debido a un proceso de inactivación o atenuación defectuoso o insuficiente; (iii) reversión por mutación del agente infeccioso atenuado a la forma virulenta; y (iv) existen patógenos para los que no es posible la obtención de vacunas por las rutas clásicas de inactivación y/o atenuación.

El desarrollo de la Biotecnología ha permitido la creación de una nueva generación de vacunas más seguras y eficaces que reducen o eliminan los inconvenientes que presentan las vacunas clásicas. Actualmente están en desarrollo vacunas basadas en agentes infecciosos atenuados mediante la eliminación por ingeniería genética de genes implicados en virulencia. También es posible generar inmunidad frente a un patógeno utilizando un virus o una bacteria no virulentos en cuyo genoma se introduce el gen o genes que codifican antígenos del patógeno frente al cual se quiere obtener inmunidad. Se están desarrollando vacunas formadas por partículas virales vacías, sin capacidad replicativa (no contienen DNA o RNA) y obtenidas por Ingeniería Genética, vacunas constituidas exclusivamente por una sola proteína, o péptidos de la misma, del patógeno, vacunas basadas en ácidos nucleicos (plásmidos de DNA) y más recientemente vacunas producidas en plantas transgénicas.

La
Biotecnología
permite la creación
de vacunas más
seguras y
eficaces



¿Qué vacunas de origen biotecnológico están en el mercado?

LA PRIMERA vacuna comercializada de origen recombinante fue la vacuna frente al virus de la Hepatitis B. Este descubrimiento se basó en la capacidad de la proteína codificada por un gen del virus para formar partículas virales vacías cuando se expresaba en la levadura de panadería *Saccharomyces cerevisiae*. Estas partículas vacías de hepatitis B se están utilizando como vacuna en todo el mundo. Actualmente el número de vacunas recombinantes disponibles comercialmente para su uso en humanos ha crecido, y ya están disponibles vacunas procedentes de microorganismos genéticamente modificados contra la hepatitis tipo A, la enfermedad de Lyme, la meningitis producida por *Haemophilus influenzae* tipo B, o el cólera, y las vacunas acelulares (libres de microorganismos) contra la tos ferina (toxina mutada para hacerla inactiva) y el virus de la gripe. También existen disponibles vacunas recombinantes contra enfermedades animales importantes como la enfermedad de Aujeszky del ganado porcino y varias vacunas aviares.

La primera vacuna recombinante fue la de la hepatitis B

¿Qué ventajas tienen las nuevas vacunas derivadas de la Biotecnología?

PARA EL DISEÑO de las nuevas vacunas se parte del conocimiento detallado de la biología del patógeno. Con esta base, se inactivan o mutan selectivamente sólo aquellos genes no deseados implicados en virulencia, o se potencian selectivamente aquellas características de inmunogenicidad favorables para la preparación de la vacuna. Alternativamente, se ais-

lan elementos individuales del patógeno que por sí solos ya inducen una buena respuesta inmune en el individuo vacunado. Al contrario que en el caso de las vacunas clásicas, se conoce en detalle la composición molecular de la vacuna, lo que garantiza de partida la seguridad de la vacuna y aumenta la estabilidad biológica, eliminando la posibilidad de que puedan revertir hacia el organismo patógeno original como podría suceder con las vacunas vivas atenuadas. Otras ventajas incluyen la ausencia de riesgos en su producción a escala industrial, ya que no se trabaja en ningún momento con organismos patógenos. En muchos casos, se emplean como vacunas preparaciones más purificadas, reduciéndose el número y gravedad de las reacciones secundarias. Esto último también ayuda a reducir los requerimientos de conservación, alargando la vida útil de las vacunas incluso en países con menos infraestructura de conservación de la cadena de frío.



ESTE TÉRMINO suele aplicarse al uso como vacuna de las partes comestibles de las plantas (tubérculos, frutos, hojas, etc..) modificadas genéticamente (transgénicas) o infectadas con un virus vegetal, con el fin de que produzcan componentes específicos (antígenos) de un patógeno (virus, bacteria, etc.) contra el cual se desea proteger a una persona o animal. No

obstante, en un sentido más amplio, esta terminología podría también extenderse a otros alimentos (por ejemplo: los productos lácteos) que pudieran contener células (bacterias lácticas en este caso) modificadas genéticamente para producir los componentes antigénicos específicos.

La producción de antígenos en plantas tiene las ventajas del bajo coste y de la ausencia de peligros de contaminación con otros patógenos del hombre o del animal que va a ser vacunado. Pero la ventaja del bajo coste pierde valor cuando para obtener la vacuna se precisan costosos procesos de purificación, conservación y administración del antígeno. Por eso, la situación ideal es aquella en la que se consigue una vacunación eficiente con la ingestión directa de la planta que produce el antígeno. A esta situación es a la que corresponde al concepto de vacunas comestibles. Ya existen ejemplos que demuestran que este planteamiento es factible porque

¿Qué son las vacunas comestibles ?



se ha demostrado que la ingestión de patatas transgénicas que producen antígenos apropiados de la bacteria *Escherichia coli* y de los virus de Norwalk y de la hepatitis B inducen una respuesta inmunológica en voluntarios humanos, que en algunos casos es protectora. De todas formas aun hay que solucionar muchos problemas para que se puedan utilizar estas vacunas. En general, la vía oral no es la mejor ruta de vacunación. La cantidad de antígeno necesaria para una inmunización eficiente por vía oral suele ser muy alta, sobre todo si no se trata de una vacuna viva y suele necesitarse, además, la coadministración de un adyuvante que estimule la respuesta inmune. Los niveles de acumulación de antígeno en plantas transgénicas suelen estar por debajo de los necesarios para que la mera ingestión de la planta suministre las dosis de vacuna adecuadas. Por otra parte, la irregular acumulación del antígeno en las plantas, dificulta un control adecuado de las dosis y puede producir el efecto contrario al deseado, esto es, tolerancia, que es la respuesta habitual frente a las proteínas de nuestros alimentos.

Las vacunas comestibles se introducen en vegetales modificados genéticamente



¿Qué es y cómo se realiza la terapia génica?

LA TERAPIA génica puede definirse como el tratamiento de enfermedades mediante modificación genética directa o indirecta de los tejidos afectados. En la mayoría de los casos, la modificación genética consiste en la adición de genes terapéuticos a las células de un individuo mediante el uso de vectores virales inocuos. La función de los genes terapéuticos será la de restablecer la producción de una proteína deficiente o alterada ó la de conferir nuevas propiedades a las células diana (p. e., inducir una respuesta inmune). Aunque la mayoría de los protocolos están destinados al tratamiento del cáncer, los éxitos más importantes son los de la reciente curación de niños afectados por una forma de inmunodeficiencia severa (SCID-X1).

La manipulación de las células diana se puede realizar in vivo, introduciendo las construcciones génicas, en células de los tejidos afectados, o ex vivo, aislando previamente las células diana, que tras su manipulación, son reintroducidas en el paciente. El método a escoger dependerá de la naturaleza de la patología que se pretende corregir, y de la facilidad de acceso al tejido o tejidos afectados. Del mismo modo la selección del vector (nombre con el que se denomina al sistema que se utiliza para liberar el material genético en las células) está muy relacionada con el tipo de célula diana y niveles de expresión del gen terapéutico necesarios para alcanzar un efecto positivo. Los sistemas de transferencia génica se pueden dividir en dos grandes familias: los virales y los no virales. Los sistemas no virales, incluyen a un gran número de productos (p. e., liposomas) que facilitan el acceso de las construcciones génicas al interior celular. Por el contrario los sistemas virales, derivan de virus que se modifican para aprovechar su capacidad de transferencia génica natural y simultáneamente para desproveerles de los genes asociados con su replicación o patogenicidad.

La terapia génica trata enfermedades por la modificación genética de los tejidos afectados

¿Qué diferencia existe entre terapia génica embrionaria y somática?



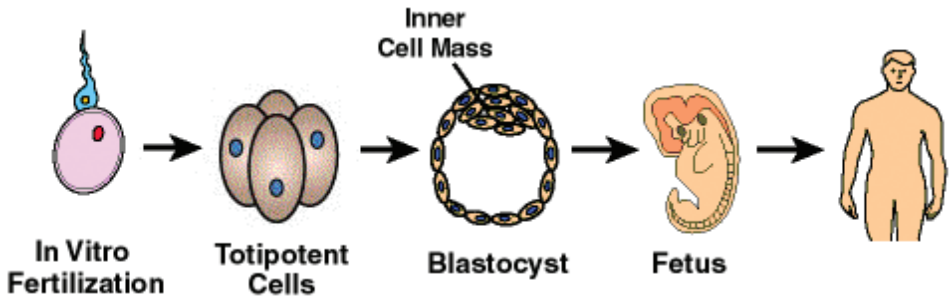
TERAPIA GÉNICA embrionaria es aquella que actuaría a nivel de embrión. Actualmente sólo se contempla la realización de terapia génica somática, o lo que es lo mismo, transferencia de material genético con potencial terapéutico a células de tejidos adultos del individuo diferentes al germinal. Por contraposición, la terapia génica embrionaria, pretendería corregir un defecto génico en el embrión, que haya sido detectado en pruebas prenatales. A través de la terapia génica embrionaria se podría entonces, en el laboratorio, insertar en las células embrionarias el gen funcional. De este modo, a diferencia de la terapia génica somática, se desarrollaría un bebe con el gen corregido en todas sus células, incluida la línea germinal.

**La terapia
génica embrionaria
actúa a nivel de
embrión**

A priori todas las enfermedades humanas pueden tratarse con terapia génica

A PRIORI prácticamente todas las enfermedades humanas podrían ser tratadas por terapia génica, en la medida que distintas alteraciones génicas jueguen un papel crítico, bien en la iniciación bien en el desarrollo de la enfermedad. Actualmente se están desarrollando tratamientos mediante técnicas de terapia génica para un gran número de enfermedades que incluyen inmunodeficiencias primarias, alteraciones de la coagulación, infecciones virales, desordenes neoplásicos (cancer), autoinmunidad, inflamación, etc. Las estrategias terapéuticas son variables y atienden principalmente al tipo de mecanismo molecular responsable de la enfermedad. Según los casos se intenta: i) rescatar la función alterada mediante introducción de copias correctas del gen alterado; ii) mejorar la respuesta inmune del paciente de forma específica contra el tumor que sufre; iii) introducir construcciones génicas que eliminen selectivamente las células que sufren el desorden. No obstante aquellas enfermedades que están causadas por mutaciones en un sólo gen (monogénicas), cuya expresión no esté muy regulada, y en las que su reintroducción pueda generar una selección positiva in vivo de las células "curadas", son las enfermedades modelo en las que las posibilidades de conseguir una terapia efectiva son más altas. Esto se relaciona directamente con la realidad técnica, ya que la eficacia de transferencia de material genético no es muy alta en humanos y los vectores de transferencia actuales no permiten, en general, una alta expresión ni una regulación natural del gen insertado. Por eso, sólo aquellas patologías en las que el gen no se exprese a niveles muy altos y su expresión no este muy condicionada por otros factores, son las ideales para ser tratadas por terapia génica. Si en la enfermedad se encuentran implicados varios genes simultáneamente las posibilidades de transferir todos ellos son muy bajas.

¿Qué enfermedades podrían ser tratadas mediante terapia génica?



¿Es posible la clonación de organismos superiores?

LA CLONACIÓN de embriones de mamíferos a partir de núcleos de células adultas es posible desde 1997, cuando el grupo de Ian Wilmut generó la oveja Dolly, nacida a partir de un embrión reconstituido con el material genético nuclear de células de glándula mamaria de una oveja adulta. Las técnicas de clonación y transferencia nuclear se desarrollaron en los años 50 en anfibios, usando células embrionarias o larvarias como fuente de núcleos. En la década de los 80 parecía imposible clonar embriones de mamíferos y los pocos éxitos que se obtuvieron mediante transferencia nuclear iban asociados a la utilización de núcleos de células de embriones muy jóvenes. Las modificaciones introducidas por Wilmut en su protocolo para adaptar las células donantes antes de extraerles el núcleo permitieron lograr la primera clonación de un mamífero a partir de una célula adulta. Actualmente la eficiencia global del proceso es limitada y sólo son viables entre el 1 y el 5 % de los embriones clonados, pero la técnica está en permanente evolución. Hasta finales del 2000 además de ovejas ha sido posible clonar cabras, vacas, ratones y cerdos. La clonación se produce de forma natural en algunas ocasiones, ya que los gemelos monozigóticos son clones genéticamente idénticos. Los embriones obtenidos mediante transferencia nuclear son prácticamente idénticos. La transferencia nuclear para la clonación de embriones podría aplicarse también en humanos, aunque su interés fundamental no reside en los fines reproductivos sino terapéuticos. Mediante transferencia nuclear podrían obtenerse embriones con el material genético de una determinada persona, lo que permitiría obtener células madres embrionarias con las que restaurar tejidos dañados de esta persona sin riesgo de rechazo.

¿Qué son y para que sirven las células madre pluripotentes?

CÉLULAS PLURIPOTENTES, también llamadas células madre, son aquellas que tienen la capacidad de convertirse (diferenciarse) en cualquiera de los tipos celulares que existen en un organismo adulto (células musculares, neuronales, hepáticas, secretoras, etc.). Se describieron inicialmente en embriones tempranos de mamíferos aunque recientemente se han aislado también a partir de varios tejidos adultos.

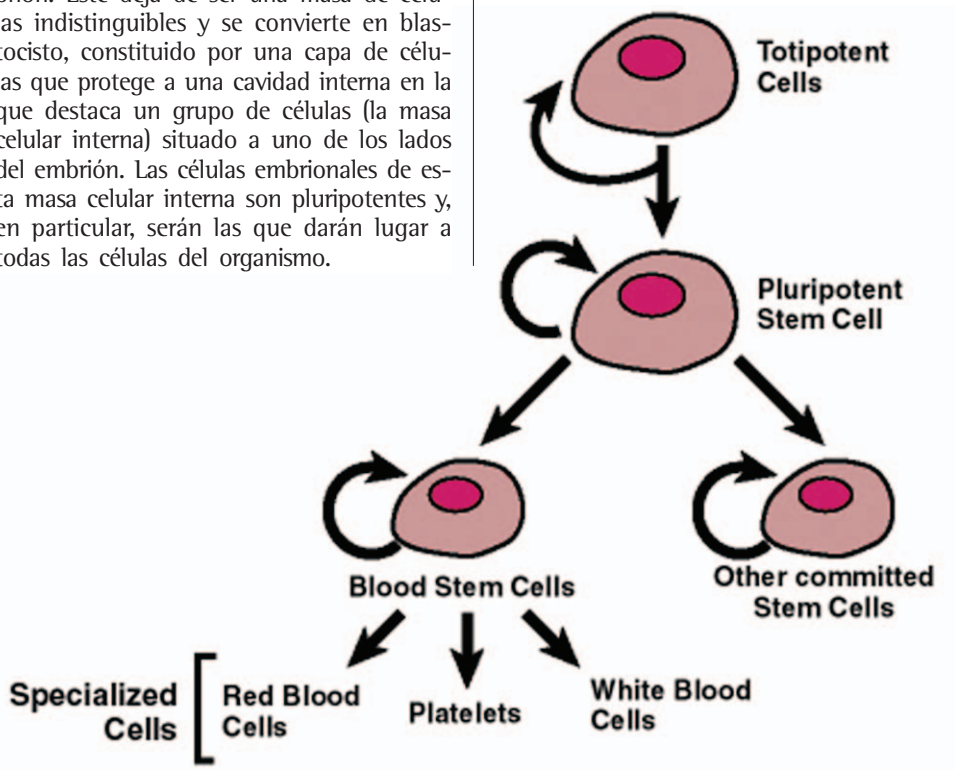
La utilidad de las células madre pluripotentes estriba en la posibilidad de crecerlas en gran número en el laboratorio, sin perder su plasticidad, para derivarlas, en determinadas condiciones, hacia cualquier tipo celular que se desee restituir, lo cual tiene evidentes implicaciones terapéuticas. Estas tecnologías se pueden combinar con las técnicas de clonación para obtener células embrionarias con el genoma de un individuo adulto. Recientemente también se han aislado células pluripotentes a partir de tejidos de individuos adultos, habiéndose demostrado en algunos casos su plasticidad para reconvertirse en células de otros tipos. Por el momento, se ignora el grado de versatilidad de estas células madre aisladas en adultos. Adicionalmente, existen las células multipotentes (como por ejemplo las troncales del linaje hematopoyético) que pueden dar lugar a todos los tipos celulares de un tejido determinado.

¿Qué son y para que sirven las células madre totipotentes?

EN LAS FASES iniciales del desarrollo del embrión de un mamífero el cigoto, resultado de la fecundación de un óvulo por un espermatozoide, se divide sucesivamente para formar embriones de 2, 4, 16, 32, etc.. células. En estas primeras etapas los embriones reciben el nombre de mórulas. Durante la fase de mórula todas las células del embrión son totipotentes, es decir, todas ellas tienen capacidad de convertirse en cual-

quier tipo celular del organismo, como las pluripotentes, pero incluyendo además, y esta es la diferencia substancial, la capacidad para formar las células necesarias que constituyen las membranas extraembrionarias y la placenta, estructuras indispensables para la correcta gestación del embrión. Así pues, idealmente, cualquiera de las células embrionarias que forman una mórula puede separarse del grupo y gestarse por separado, dando lugar a individuos adultos. Cuando la mórula llega a tener aproximadamente un centenar de células ocurre el primer gran cambio en el desarrollo del embrión. Este deja de ser una masa de células indistinguibles y se convierte en blastocisto, constituido por una capa de células que protege a una cavidad interna en la que destaca un grupo de células (la masa celular interna) situado a uno de los lados del embrión. Las células embrionales de esta masa celular interna son pluripotentes y, en particular, serán las que darán lugar a todas las células del organismo.

Las células pluripotentes serán las que darán lugar a todas las células del organismo



En los xenotransplantes el órgano procede de un animal criado específicamente para ello

ANTE LA ESCASEZ mundial de donantes de órganos para trasplante, se ha empezado a barajar la posibilidad de los xenotransplantes. Estos son aquellos trasplantes en los que el órgano procede de un animal criado específicamente para ello. Incluyen tanto el trasplante de órganos tal como lo conocemos hoy, como la infusión de células para curar o mejorar determinadas enfermedades crónicas, como la diabetes, o enfermedades degenerativas, como el Parkinson. Aunque algunos ensayos ya están en curso en EEUU hay aun varios retos que sortear antes de que los xenotransplantes puedan hacerse una realidad clínica. En primer lugar, el órgano del animal donante debe ser compatible física y funcionalmente con el hombre. Esto ha orientado la investigación hacia animales como los primates, muy cercanos al hombre, y el cerdo, con una fisiología en muchos aspectos muy parecida. Como los primates (chimpancés, orangutanes, etc) presentan muchas desventajas (peligro de extinción, dificultad de la cría, patógenos más cercanos a los humanos, problemas éticos por su proximidad a nuestra especie, etc.), el cerdo parece ser la especie donante más aceptada por el momento.

En segundo lugar, existe el problema del rechazo inmunológico del injerto. Este problema ocurre también, aunque en menor grado, con los donantes humanos, al ser cada persona distinta inmunológicamente del resto. Por eso, se están desarrollando métodos de tratamiento inmunosupresor más potentes, que eviten el rechazo, por lo menos a corto plazo. Como complemento, se está trabajando en el desarrollo de cerdos modificados genéticamente que induzcan menor rechazo, al carecer de determinados componentes que les hacen ser particularmente "extraños" al cuerpo humano.

En tercer lugar, existe el riesgo de transmitir infecciones desde el animal donante al individuo receptor del trasplante y en general a la especie humana. Por ello, los xenotransplantes se deben tomar con mucha cautela, y se debe avanzar todavía mucho en la investigación, sobre todo en los aspectos de seguridad.

¿Qué son y para que sirven los xenotransplantes?



¿Se puede patentar la vida?

AUNQUE ESTA PREGUNTA tiene tras de sí un claro componente ético es importante señalar desde un principio que la respuesta no puede basarse únicamente en términos de ética y valores, y es preciso tener en cuenta los aspectos económicos y legales que se encierran bajo este instrumento de la propiedad intelectual, que fue adoptado por la sociedad para proteger los inventos y otras creaciones de la inteligencia humana. Una patente es el derecho exclusivo, pero limitado en el tiempo, que se concede a quien ha desarrollado una invención, que aporta una solución para resolver un problema técnico por medio de una acción planificada, con el fin de que la explote, siempre que la invención no sea obvia, y sea de utilidad. Cuando la invención está asociada a una entidad física, como es el caso de un organismo vivo, los derechos exclusivos se extienden también a la representación física, sea un microor-

ganismo, una planta o un animal. Para ello se han puesto en práctica instrumentos legales de carácter internacional como es el reconocimiento de sedes para el depósito de los seres vivos. La patentabilidad de materia viva no es un fenómeno nuevo, que surge del desarrollo de la nueva Biotecnología, ya que hay una larga historia sobre patentes que tienen que ver con organismos vivos y sus elementos o productos para solucionar problemas relativos a la salud humana y animal. La primera patente de un ser vivo data de 1843 y fue otorgada en Finlandia para una levadura, utilizada en procesos de fermentación. La vida, entendida como una forma de organización de la materia caracterizada por determinados procesos físicos y químicos, cuya conjunción le permite auto-organizarse, realizar funciones de relación y reproducción, y evolucionar, puede ser objeto de patente. No obstante, sería más apropiado hablar sobre la patentabilidad de seres vivos o de material biológico que contiene información para crear o modificar seres vivos. Las distintas legislaciones en materia de patentes excluyen la patentabilidad del ser humano o de las partes que lo componen, así como las patentes cuya explotación sea contraria al orden público y a las buenas costumbres (moralidad). De acuerdo con la práctica y la doctrina sobre patentes, se puede cuestionar la posibilidad de patentar genes pero no sus funciones, identificadas por el hombre a través de un proceso inventivo según una estrategia planificada para encontrar soluciones a problemas relacionados con la salud: nutrición, diagnóstico, curación.

La legislación en materia de patentes excluye la patentabilidad del ser humano

EN PRINCIPIO todo diagnóstico precoz, capaz de pronosticar una enfermedad, es deseable y por tanto no debería estar sujeto a ninguna restricción de tipo ético. Especialmente si se realiza en las personas con mayor riesgo de contraer enfermedades. Sin embargo, en el diagnóstico pueden surgir conflictos éticos dado que al predecir algunas enfermedades mucho antes de que ocurran, se generan incertidumbres y desasosiegos en el individuo. El diagnóstico tiene que cumplir el principio fundamental del respeto a la dignidad de la persona y tiene que salvaguardar la dignidad de las personas del entorno ya que el diagnóstico de un individuo puede suponer también el diagnóstico de las personas que portan el mismo tipo de herencia. Cuando el diagnóstico se efectúa sobre un individuo se debe hablar de posibilidad de contraer una enfermedad, y solamente cuando se trata de poblaciones se puede definir una probabilidad. Esta distinción es particularmente relevante para el diagnóstico de enfermedades que no tienen curación puesto que las restricciones éticas a este tipo de diagnóstico vienen definidas fundamentalmente por las consecuencias que se derivan del mismo. Sin embargo, también hay que considerar que el diagnóstico precoz de enfermedades posibles, que no tienen curación en un momento determinado, puede ayudar a tomar las medidas precisas para prevenir o aminorar su aparición y a resolver la situación individual y social con más facilidad, en el caso de que ocurra la enfermedad. Por esta razón, los diagnósticos que pronostiquen enfermedades incurables debe ser tratados de forma individual.



37 ¿Qué implicaciones éticas tiene el diagnóstico precoz de las enfermedades incurables?

¿Qué implicaciones éticas tiene la modificación del genoma humano?

TRATAR DE COMBATIR las alteraciones genéticas mediante una modificación del genoma no solamente es ético, sino deseable y hasta sería no ético no hacerlo. Sin embargo, las técnicas desarrolladas hasta el momento para modificar el genoma con seguridad, sin introducir modificaciones no deseadas, son muy precarias. Por esta razón, algunos científicos opinan que la modificación del genoma humano para corregir alteraciones genéticas, en la situación actual de la ciencia, carece de ética pues el riesgo a que se somete al paciente es mayor que los potenciales beneficios. A medida que las técnicas progresen este argumento irá perdiendo fuerza.

Otro tema diferente es la modificación del genoma humano con objeto de producir mejoras en los individuos con pretensiones eugenésicas. No parece que exista una verdad absoluta que indique que este tipo de intervención sobre el genoma carezca de ética siempre y cuando las razones para la modificación estén justificadas, los riesgos no sean mayores que los beneficios y los procedimientos sean seguros y se tenga en cuenta las generaciones futuras. La pregunta esencial es que se entienda por mejora y que ésta no sea impuesta. En cualquier caso debe respetarse el principio de responsabilidad y autonomía. Lo que se considera mejora en un momento puede que en otro no lo sea. Además, es necesario tener en cuenta que los cambios producidos serán heredables y se está condicionando el futuro de unos individuos que no han tenido la oportunidad de manifestarse.

Al modificar el genoma humano debe respetarse el principio de responsabilidad y autonomía



39 ¿Qué implicaciones éticas tienen la clonación de embriones?

LA CLONACIÓN de embriones humanos puede perseguir diferentes objetivos, como por ejemplo la reproducción de individuos genéticamente idénticos o el tratamiento médico. La reproducción de individuos idénticos se rechaza en la actualidad por razones científicas y éticas ya que los procedimientos para llevarla a cabo no son precisos y requieren la generación de muchos clones para obtener uno sano. La mayoría de los individuos que resultan de la clonación tendrían problemas en edad adulta y otros muchos morirían antes de desarrollarse de forma adecuada. Aunque los procedimientos fueran más precisos y los riesgos casi nulos no parecería aceptable la clonación de seres humanos por ser innecesaria.

EN LA SELECCIÓN de embriones hay que distinguir entre el simple descarte de embriones que se realiza antes de la implantación basado en criterios de viabilidad o simplemente numéricos, o la selección de embriones basada en criterios genéticos estrictos. La selección genética de embriones plantea problemas técnicos y éticos a caballo entre los que se presentan en la clonación y en la modificación de embriones. Los motivos por los que puede ser necesario seleccionar un embrión son muy variados. Puede servir para evitar que el embrión porte una disfunción genética heredada de uno de sus progenitores. También, como ha sucedido recientemente, puede quererse que el embrión porte un determinado gen(es) de tal manera que el individuo adulto pueda donar tejidos u órganos a un familiar enfermo. Ambos, procesos de selección aunque discutibles pueden estar éticamente justificados para una gran mayoría de personas. Sin embargo, lo que ya no sería tan fácil de justificar éticamente es si la selección se realiza con fines eugénicos. Además, esta selección puede requerir un análisis genético complejo que crea incertidumbre en la elección del embrión, ya que se está condicionando no sólo el futuro del individuo sino también el de la propia especie.

40 ¿Qué implicaciones éticas tiene la selección de embriones?

¿Qué repercusión tiene la Biotecnología en medicina forense?



LA REPERCUSIÓN de la Biotecnología en medicina y genética forense está siendo enorme. Antes del uso de la tecnología de análisis del DNA se podían resolver con bastante acierto los casos normales de paternidad, pero no la mayoría de los casos de investigación criminal, ni los casos de paternidades complejas. Esta tecnología es especialmente útil cuando se han de utilizar restos cadavéricos del presunto padre o de un familiar. Además del análisis del DNA microsatélite de cromosomas autosómicos está cobrando una gran importancia el análisis de polimorfismos del cromosoma Y para delitos sexuales y el análisis por secuencia del bucle D de DNA mitocondrial para analizar pelos y muestras muy degradadas. El análisis de las mutaciones denominadas SNPs (single nucleotide polymorphisms, polimorfismos de un sólo nucleótido) mediante chips de DNA (ver pregunta 15) parece el método de mayor futuro.

La repercusión de la Biotecnología en medicina y genética forense está siendo enorme

LAS ENFERMEDADES huérfanas son enfermedades que comparativamente afectan a un número reducido de personas y por ello, su repercusión social se limita, en gran medida, al entorno de los enfermos que las padecen. Esto hace que los fondos destinados para el estudio de estas enfermedades y el desarrollo de tratamientos eficaces sean escasos, ya que la solución del problema no comporta grandes beneficios políticos, ni económicos. También podrían incluirse en el conjunto de las enfermedades huérfanas aquellas que afectan a un gran número de personas pero que por ser endémicas de países poco desarrollados y pobres no reciben la atención necesaria. En muchas de estas enfermedades la Biotecnología puede aportar herramientas muy poderosas para facilitar el diagnóstico precoz e impulsar los estudios que puedan contribuir al desarrollo de nuevos fármacos. Pero para buscar y desarrollar las soluciones, la Biotecnología como cualquier otra tecnología requiere de inversiones económicas que han de surgir de una conciencia social solidaria siendo imprescindible que los estados y las organizaciones internacionales asuman este compromiso.

¿Puede ayudar la Biotecnología al tratamiento de las enfermedades huérfanas?

¿Qué repercusiones puede tener la Biotecnología en la economía del Tercer Mundo?

AUNQUE NADIE pone en duda la importancia de la Biotecnología en el crecimiento económico de los países desarrollados, por tratarse de una tecnología basada en el conocimiento, muchos países del Tercer Mundo van a tener dificultades para introducir las nuevas tecnologías en sus sistemas productivos. Por ello, se necesita que las Organizaciones y Tratados Internacionales adopten políticas de apoyo que permitan a estos países superar estas dificultades y contribuyan a la implantación y desarrollo de las nuevas tecnologías. Algunos de estos países ya consideran como una prio-

▶ ridad el desarrollo de la Biotecnología para mejorar sus economías y la calidad de vida de sus pueblos.

En relación con la salud, la Biotecnología puede aportar numerosas soluciones a muchos de los problemas de salud del Tercer Mundo, si bien la gran mayoría de los problemas ocasionados por el hambre y muchas enfermedades se pueden resolver aplicando tecnologías convencionales, con una mejor distribución de los alimentos y de las medicinas, o incluso facilitando el acceso a la educación. Sin embargo, hay algunas enfermedades endémicas de muchas zonas del planeta para las cuales no existen tratamientos sencillos y que se podrían solucionar utilizando procedimientos biotecnológicos para fabricar vacunas o medicamentos. También se podría mejorar la salud de muchas regiones mejorando su alimentación si se aumentaran las cosechas utilizando plantas resistentes a determinadas plagas o a condiciones ambientales extremas. El problema reside en que el desarrollo de estos procesos requiere una decidida inversión económica a medio y largo plazo. Esta inversión económica, como ocurre en el caso de las "enfermedades huérfanas", no es rentable para las empresas biotecnológicas y los países pobres no pueden permitírsela o no tienen la cultura científica necesaria para llevarla a cabo, si no cuentan con el apoyo de organizaciones internacionales es imprescindible.



4 ¿Cuál es la percepción pública del impacto de la Biotecnología en la salud?

EL ANÁLISIS DE percepción pública es uno de los instrumentos básicos para dar cuenta de las opiniones que la sociedad tiene de la Biotecnología. Se realiza a través de encuestas, como el Eurobarómetro que mide la sensibilidad de la sociedad europea ante diversas cuestiones. Diversos Eurobarómetros han analizado la percepción ante la Biotecnología y, en general, los datos demuestran que la Biotecnología suscita una opinión dividida en Europa. Aproximadamente la mitad de los encuestados apoyan

las aplicaciones de esta tecnología, pero existen grandes diferencias según el sector y según los países. Las opiniones más positivas se refieren a las aplicaciones relativas a la salud, principalmente las relativas a la modificación genética de bacterias para producir medicamentos y al diagnóstico genético de enfermedades hereditarias, con un 80 por ciento de respuestas que consideran útil estas aplicaciones. El 70 por ciento de los que responden estiman que son moralmente aceptables y están dispuestos a apoyarlas en el futuro. Las razones de esta actitud se fundamentan en la percepción de un beneficio evidente para la Salud, tanto individual como colectivo, y a la confianza de la sociedad en los mecanismos de control y seguridad que exigen las agencias sanitarias responsables de la autorización y registro de los nuevos productos farmacéuticos. Sin olvidar que muchos productos biotecnológicos representan el único remedio eficaz para algunas enfermedades. Sin embargo, el apoyo es mucho menor (alrededor del 40 por ciento) cuando las aplicaciones implican modificaciones en animales: modelos de ensayo de enfermedades y xenotrasplantes.

La opinión global en España sobre la Biotecnología se encuentra entre las más positivas de todos los países europeos. Pero, en cambio, la opinión es divergente respecto a la media europea con respecto a las aplicaciones en el área de salud: menor apoyo que en Europa a la producción de medicamentos por bacterias modificadas genéticamente y a los diagnósticos genéticos, pero mayor apoyo a las técnicas que utilizan animales para aplicar la Biotecnología en área de salud humana.

Por último, hay que señalar que la secuenciación del genoma humano y sus posibles aplicaciones al diagnóstico predictivo de posibles enfermedades ha suscitado un cierto temor ante la posibilidad de que esta información pueda ser utilizada como un medio de discriminación social o laboral. Para que esto no suceda es evidente que se tendrán que elaborar normativas que garanticen la privacidad y el buen uso de esta información.

**La
Biotecnología
suscita una
opinión dividida
en Europa**



Glosario

ADN/DNA Ácido desoxirribonucleico. Molécula con estructura de doble hélice que forma el material genético de los individuos, el genoma.

ANTICUERPO Proteína de gran especificidad producida por el sistema inmune en respuesta a una inmunización o invasión del cuerpo por algún microorganismo. Estas proteínas reciben el nombre de inmunoglobulinas.

ANTICUERPO MONOCLONAL
Anticuerpos estructuralmente idénticos que reconocen únicamente un tipo de antígeno.

ANTICUERPO POLICLONAL
Conjunto de anticuerpos presentes en el suero de un individuo y que reconocen una gran variedad de antígenos

ANTÍGENO Molécula capaz de inducir anticuerpos y unirse a ellos.

ATENUACIÓN Procedimiento para la reducción de la virulencia en microorganismos patógenos por propagación en condiciones adversas que debilitan el microorganismo.

BLASTOCISTO: Nombre que recibe un conjunto de células (blástula primaria) que se forman al final del periodo de segmentación del embrión.

CEBADOR (ver oligonucleotido). Oligonucleotido que se utiliza para iniciar la reacción de PCR. Su especificidad depende de la

homología de su secuencia con la región flanqueante de aquella que se quiere amplificar.

CHIPS DE DNA. Dispositivo miniaturizado, del tamaño de un portaobjetos de microscopio, que contiene impresos miles de fragmentos de DNA. Estos fragmentos pueden llegar a representar el genoma completo.

CLON Grupo de células (u organismos) obtenidas a partir de una única célula (u organismo) individual.

CROMOSOMAS AUTOSÓMICOS
Nombre que reciben todos los cromosomas con excepción de los cromosomas sexuales (heterocromosomas).

DETERMINANTE ANTÍGENO (ver epítipo). Secuencia reconocida por un anticuerpo dentro de una macromolécula.

DIAGNOSTICO MOLECULAR
Diagnostico basado en la identificación de las moléculas implicadas en una determinada patología, por ejemplo, marcadores tumorales (proteínas), antígenos virales (proteínas), etc

DNA RECOMBINANTE Moléculas de DNA cuyas características han sido modificadas con métodos de ingeniería genética.

DNA MICROSATÉLITE Secuencias (fragmentos) de ADN de pequeña longitud que se encuentran muy repetidas en determinadas regiones del genoma de las células eucariotas y cuya fun-

ción es por el momento desconocida. Las variaciones que se observan en el número de repeticiones sirven para diferenciar a dos individuos de la misma especie.

DNA MITOCONDRIAL Nombre que recibe el material genético contenido en las mitocondrias de las células eucariotas. El genoma mitocondrial está constituido por un ADN circular de doble cadena y longitud variable según la especie.

EPÍTOPO (ver Determinante antigénico).

ENZIMAS Un grupo de proteínas que realizan una determinada función con actividad catalítica que favorece la reacción de dos moléculas o compuestos para dar lugar a una tercera molécula diferente.

EUGENESIA Intento de mejorar la raza humana manipulando la herencia genética.

GEMELOS MONOZIGÓTICOS Individuos también denominados gemelos monovitelinos que proceden del mismo cigoto (célula-huevo, óvulo fecundado). El cigoto puede dividirse en algunas fases de su desarrollo mediante un proceso poco frecuente formando dos embriones que originan dos individuos con genomas idénticos.

HIBRIDACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEÍCICOS Proceso por el cual dos cadenas simples y complementa-

rias de ácidos nucleicos, ADN o ARN, se aparean (ensamblan) para formar una doble cadena.

HIBRIDOMA Célula productora de anticuerpos monoclonales, procede de la fusión de un linfocito B y una célula de mieloma.

INACTIVACIÓN Método para destruir la virulencia de un microorganismo por tratamientos térmicos, químicos o radiológicos.

INMUNODEFICIENCIA Una afectación del sistema inmune que le imposibilita para responder adecuadamente a las infecciones y otras agresiones.

INMUNOGLOBULINA (ver anticuerpo). Proteínas producidas por los linfocitos B del sistema inmune. También llamadas anticuerpos.

INMUNOHOSTOQUÍMICA Disciplina biomédica que combina las tinciones histológicas (de cortes de tejidos) con la especificidad de los anticuerpos para detectar ciertos marcadores. Muy empleada en Patología Molecular.

LINFOCITOS B Células del sistema inmune productoras de anticuerpos. Constituye una subclase dentro de las llamadas células blancas o leucocitos de la sangre.

MOLÉCULA Compuesto químico formado por la reacción de varios elementos químicos.

MÓRULA Nombre que recibe el

embrión en su primera fase de segmentación.

NUCLEÓTIDO Son las unidades básicas del DNA. Hay 4 nucleótidos: adenosina (A), guanosina (G), citosina (C) y timidina (T). Cada uno de ellos está constituido por una molécula de desoxirribosa a la que se une un grupo fosfato y una base nitrogenada.

OLIGONUCLEÓTIDO (ver también cebadores). Una cadena corta de nucleótidos. Se suelen obtener por síntesis química.

PATOLOGÍA MOLECULAR Disciplina biomédica responsable del diagnóstico molecular en el análisis de tumores u otras patologías.

PÉPTIDO Una cadena corta de aminoácidos. Un fragmento de proteína.

POLIFORMISMOS Un variación en la secuencia de DNA dentro de una población

PLÁSMIDO Un segmento cerrado de DNA bacteriano que replica independientemente de los cromosomas. Los plásmidos se utilizan para insertar los genes que queremos clonar y producir.

POLIMERASA (DNA polimerasa). Enzima responsable de la síntesis del DNA por "polimerización" de nucleótidos en cadenas de tamaño variable.

PRONÓSTICO CLÍNICO Juicio que se emite sobre la gravedad o evolución de una determinada enfermedad o lesión traumática.

SNPs Polimorfismo de un único nucleótido, variaciones de un par de bases en el DNA.

TERMOCICLADOR Instrumento computerizado que permite calentar o enfriar de forma controlada una mezcla de sustancias reactivas. Con este instrumento se lleva a cabo la producción de múltiples copias (amplificación) del ADN mediante la reacción de la polimerasa en cadena (PCR), por lo que a los termocicladores se les denomina coloquialmente PCRs.

VACUNA RECOMBINANTE Vacuna obtenida por ingeniería genética.

VECTOR VIRAL Utilización de un virus como portador de un determinado gen o para producir una determinada proteína.

Albar, Juan Pablo. CNB

Alemany, Jorge. CNIO

Almazán, Fernando. CNB

Barasohain, Isabel. CIB. CSIC

Bernad, Antonio. CNB-CSIC

Carracedo, Angel. Universidad de Santiago.

Del Val, Margarita. CNMBF. ISCIII

Echevarria, Jose Manuel. CNM. ISCIII

Enjuanes, Luis. CNB-CSIC.

Espuña, Enric. Laboratorios Hipra.

García, Juan Antonio. CNB-CSIC.

García Bustos, José Francisco. Glaxo-SmithKline-Beecham.

Gonzalez, Vicente. Gonzalez y Negro SL.

Harshmann, Keith. CNB.

Jorcano, Jose Luis. CIEMAT

Larcher, Fernando. CIEMAT

Llanes, Diego, Universidad de Cordoba.

Martinez-Escribano, Jose Angel. INIA.

Montoliú, Lluís. CNB-CSIC

Muñoz, Emilio. CSIC

Muñoz Terol, Alberto. IIB. CSIC

Palacios, Marcelo. SIBI

Parra, Francisco. Universidad de Oviedo

Piris, Miguel Angel. CNIO

Pla, Maria. CID. CSIC

Ramírez, Angel. CIEMAT.

Rey, Javier. CIB-CSIC

Rodríguez de Cordoba, Santiago. CIB. CSIC

Salas, Jose Antonio. Universidad de Oviedo.

Solá, Isabel. CNB

Tenorio, Antonio. ISCIII

Vela, Carmen. INGENASA

Patrocinado por:

 antama

