

XV Curso de Especialización
AVANCES EN NUTRICIÓN Y ALIMENTACIÓN ANIMAL

LA TERCERA REVOLUCIÓN VERDE¹

F. García Olmedo
Departamento de Biotecnología
Universidad Politécnica de Madrid

1.- INTRODUCCIÓN

Es preciso resumir algunos conceptos sobre sastrería genética - e ilustrar el poder de esta tecnología como llave para el avance del conocimiento botánico - antes de pasar revista a sus aplicaciones agronómicas más sobresalientes. Uso el término sastrería como alternativo al de ingeniería porque, como veremos, las operaciones fundamentales de esta vía experimental consisten en cortar y coser (unir) piezas de ADN.

Hace ya más de cuarenta años, Watson y Crick mostraron que la estructura del ADN consiste en una doble hélice formada por dos cadenas de ácido desoxiribonucleico. Este fue el primer paso en la caracterización molecular del gen, ese ente físico cuya existencia se había inferido en los estudios mendelianos. La información genética está cifrada en la secuencia de los eslabones (las 4 bases A,T,G,C) que componen una cadena de ADN. Debido a la forma en que se unen estas bases, una cadena de ADN es polar, por lo que sus extremos, denominados 5' y 3', no son equivalentes. Las dos cadenas de ADN que forman la doble hélice son antiparalelas (si una se orienta de 5' a 3', la otra lo hace de 3' a 5') y complementarias. Esto último implica que una es molde de la otra, de tal modo que a un elemento A en una de ellas corresponde siempre un elemento T en la complementaria y a un elemento G le corresponde uno C. La complementariedad de las parejas A-T y G-C está determinada por cómo se acoplan en el espacio interior de la doble hélice y por la atracción que se da entre las bases de cada pareja. La doble hélice puede ser a su vez molde de sí misma, cuando se **replica** (copia) para dar dos dobles hélices iguales que se transmiten a las células hijas. Además, una de las cadenas sirve de molde para formar la cadena sencilla del ARN mensajero cuando se **transcribe** (copia complementaria) para expresar la información genética en una célula dada. La secuencia de nucleótidos del ARN mensajero se **traduce** a la secuencia de aminoácidos de la proteína que codifica. Los grupos de Nirenberg, Ochoa y Khorana, hace más de 30 años, descifraron la **clave genética** que asocia cada grupo de tres nucleótidos (**codón**) a un aminoácido determinado. Los 64 codones posibles (4 elementos tomados de 3 en 3 con

¹ Extracto del libro *La Tercera Revolución Verde* (Editorial Debate)

repetición) codifican 20 aminoácidos, de tal modo que la clave es redundante (varios codones distintos codifican un mismo aminoácido) y hay 3 codones que constituyen la señal de final de traducción. Las maquinarias responsables de la replicación, transcripción y traducción son de una complejidad fascinante, pero no corresponde tratarlas aquí.

Al principio de los años 70, una pléyade de biólogos - Berg, Cohen, Boyer, el matrimonio Murray, Sanger, Gilbert y otros - desarrollaron métodos para aislar genes, para determinar su secuencia de bases, para recomponerlos en el tubo de ensayo y para devolverlos a una célula viva del mismo o de distinto tipo de la inicial. El problema de introducir genes foráneos en plantas (**transformación**) no se resolvió hasta principio de los años 80. Estas innovaciones metodológicas han abierto una amplísima avenida para la exploración de los seres vivos y están determinando avances muy considerables en nuestro conocimiento básico de ellos. A cada progreso del conocimiento le suelen seguir, con cierto retraso, las aplicaciones derivadas de él. Como veremos, el retraso ha sido mínimo en el caso de la biotecnología vegetal.

2.- TRANSFORMACIÓN GENÉTICA DE LAS PLANTAS

Pasé el verano de 1982 en el Laboratorio de Genética de la Universidad de Gante. Lo recuerdo bien porque fue la última vez que fui joven; junto a una docena de investigadores, en la que se incluían desde un niño prodigio de la Universidad de Harvard hasta veteranos como yo, estaba tratando de aprender la técnica de introducir y expresar genes foráneos en plantas. Mark Van Montagu y Jeff St. Schell, nuestros anfitriones, llevaban años tratando de desarrollarla: sabían cómo introducir el ADN en una célula vegetal y cómo integrarlo en uno de sus cromosomas, pero no estaban seguros de haber conseguido que los genes introducidos se expresaran; pronto lo conseguirían. En realidad Mark y Jeff no habían descubierto el modo de transformar los vegetales sino que le habían robado el secreto a una bacteria, *Agrobacterium tumefaciens*, la verdadera inventora de la ingeniería genética en plantas. No habían sido los únicos en tratar de descifrar ese secreto: la norteamericana Mary-Dell Chilton les había planteado una dura competencia y la empresa Monsanto también había apostado fuerte por conseguir transformar las plantas. Se había dado la explosión inicial que desencadenaría la tercera revolución verde.

La tarea de espionaje no les estaba siendo fácil; les ayudaban varias decenas de jóvenes investigadores, llegados del Norte, del Sur, del Este y del Oeste, que se distribuían por un dédalo de pasillos medio obstruidos por extraños aparatos; en unos cubículos se oía música salsera, en otros a Bach e incluso de uno salía una misteriosa cadencia china; se trabajaba de noche y de día. Lo que se sabía desde tiempo atrás era que la bacteria inducía tumores en el tallo de muchas plantas y se suponía que lo conseguía por influencia externa de alguna sustancia que ella misma fabricaba. Mark y Jeff eran contrarios a esa creencia general y sospechaban que la bacteria producía cambios genéticos en las células vegetales a partir de las cuales se formaba el tumor. Primero lograron demostrar que la bacteria introducía un trozo de su propio ADN, luego establecieron que este ADN se integraba y, más tarde, que los

genes incluidos en el ADN se expresaban en la planta: habían descubierto el secreto de la bacteria y, una vez resuelto el problema, inventaron cómo convencer a ésta para que introdujera en la célula vegetal cualquier gen que a ellos les interesara.

Muchos nos hemos adherido a una propuesta para que concedan el premio Nobel a Mark y a Jeff, pero yo estoy entre los que opinan que deberían compartirlo con la bacteria. Estoy seguro que se lo merece y que le gustaría mucho conocer al rey de Suecia.

Para crear una planta transgénica es preciso integrar una pieza apropiada de ADN en el genoma de una célula y después regenerar una planta completa a partir de dicha célula. Al contrario de otros tipos de organismos, las plantas tienen la singularidad de que sus células son totipotentes (capaces de regenerar el organismo completo) si se las cultiva en medios adecuados. La introducción de ADN foráneo (**transformación**) y posterior regeneración en algunas especies, tales como tomate, patata, tabaco, colza o la antes mencionada *Arabidopsis thaliana*, es en la actualidad fácil, mientras que algunas especies de gran cultivo, tales como trigo, cebada, maíz y arroz, son más difíciles de transformar y requieren considerable experiencia en el cultivo de tejidos.

El método de transformación más utilizado hasta la fecha es el basado en la habilidad antes descrita de la bacteria *Agrobacterium tumefaciens* para transferir e integrar ADN propio - un tramo concreto, denominado T-ADN - en la célula vegetal a la que infecta. Los genes incluidos en el T-ADN son capaces de perturbar la regulación del crecimiento de la célula infectada (se multiplica como si fuera un tumor), y de hacer que esta célula fabrique unas sustancias que sirven de alimento exclusivo para la bacteria porque sólo ella está equipada para digerirlas. Si se eliminan estos genes, pero se respetan los extremos del T-ADN, éste retiene la capacidad de ser transferido a la planta aunque pierde la capacidad de formar tumores y la de producir sustancias nutritivas para la bacteria. Si introducimos genes ajenos entre los bordes del T-ADN, la bacteria introducirá estos genes en la célula vegetal y los integrará en un cromosoma de ésta. Una vez integrados, los genes se expresarán y se transmitirán a la descendencia del mismo modo que lo hacen los que componen el genoma original.

La transformación por *Agrobacterium* puede realizarse en una célula vegetal aislada a la que se ha desnudado, eliminando su pared celular (**protoplasto**), en un trozo de tejido foliar en cultivo (**explante**) o, incluso, en una plantita en desarrollo. Este último método, que hasta ahora sólo se ha puesto a punto en *Arabidopsis*, es el más fácil ya que sólo requiere sumergir una plantita con su botón floral en una suspensión de la bacteria portadora del T-ADN deseado y hacer un breve vacío. Esto conduce a la transformación de algunas de las células germinales de los tejidos florales. En la descendencia se identifican las plantas portadoras de T-ADN.

“El día que la mataron, Rosita estuvo de suerte, de tres tiros que le dieron, sólo uno era de muerte”. La célula vegetal es menos delicada que Rosita: resiste hasta trece impactos antes de morir acribillada. La idea de introducir genes a balazos sólo pudo ocurrírsele a un descendiente de los míticos *cowboys*: la pistola de genes es un invento tan americano como

los perritos calientes. Cuando T.M. Klein y sus colaboradores de la Universidad de Cornell publicaron en 1987 su peculiar método de disparar, no parece que hubiera otros laboratorios explorando algo similar; ahora todo sastrero genético que se precie dispone de una de estas armas.

Para transformar aquellas especies más refractarias al método del *Agrobacterium* se han desarrollado métodos que permiten introducir ADN de forma directa en cualquier célula. Sin necesidad de regenerar la planta completa, es posible estudiar la expresión de un gen foráneo de forma transitoria durante 1 ó 2 días. Si del protoplasto (célula privada de pared) - o de la célula completa transformada de este modo - se regenera una planta entera puede lograrse que el ADN introducido se transmita a la descendencia. De los procedimientos directos merece mención especial el llamado método biolístico o de microbombardeo con partículas. Partículas microscópicas de oro o tungsteno se revisten con el ADN que se quiere introducir y luego se depositan en la punta de una bala macroscópica. El conjunto se acelera por pólvora, por descarga eléctrica o por helio a presión en un dispositivo, que vulgarmente llamamos la pistola génica, y la bala macroscópica es parada por un tope que interrumpe su camino pero no impide que los microproyectiles sigan el suyo hasta penetrar en el tejido vegetal expuesto. Estas partículas recubiertas de ADN atraviesan la pared y la membrana celulares, introduciéndose en la célula sin afectar su viabilidad.

Hemos visto que un gen es un tramo de ADN (una secuencia de bases) que, en general, determina una proteína (una secuencia de aminoácidos), de acuerdo con las equivalencias plasmadas en la clave genética. Ahora es conveniente precisar y matizar esta somera descripción, enumerando algunas características adicionales del gen como unidad de información genética. No todo el tramo de ADN al que llamamos gen en términos moleculares se transcribe y se traduce; sólo lo hace una región que denominamos codificante. Esta región está precedida por otra no transcrita, que se designa **promotor**, y seguida por un tramo donde residen las señales de terminación. En la región codificante - que en organismos superiores puede ser discontinua - reside la información que determina la estructura del producto génico (proteína), mientras que en el promotor se concentran la mayor parte de los receptores informáticos del gen, los cuales determinan en qué células se ha de fabricar la proteína que codifica, en qué periodo del desarrollo del organismo (o en respuesta a qué estímulo externo) y en qué cantidad. Los agentes de estas instrucciones, llamados factores de transcripción, regulan la actividad de la maquinaria de transcripción, la cual tiene también su lugar de enganche e inicio de operación en el promotor. Los factores de transcripción son a su vez proteínas codificadas por otros genes, capaces de reconocer tramos concretos y cortos de la secuencia de nucleótidos del promotor.

3.- APLICACIONES AGRONÓMICAS

El hombre ha ido imitando a la naturaleza en su ya largo diálogo genético con las plantas. No se rompe con dicha tradición en la nueva fase de este diálogo. En la etapa anterior el mejorador forzaba la generación de variabilidad y luego descartaba la mayor parte de las variantes generadas, seleccionando sólo una mínima fracción de ellas. Ahora se trata

de aumentar la variabilidad de la planta de interés mediante la adición o alteración de unos pocos genes elegidos *a priori*, por lo que se hace innecesaria, o se reduce en extremo, la selección posterior. En general se parte de una variedad productiva obtenida por los métodos tradicionales para realizar esta operación.

La primera aplicación importante de índole molecular que ha encontrado aceptación entre los mejoradores comerciales ha sido la elaboración de mapas de marcadores moleculares de los genomas de las principales especies cultivadas. Una colección de trozos de ADN tomados al azar de un genoma concreto se ordenan por métodos genéticos convencionales que no describiremos aquí, determinando sus posiciones y distancias relativas en los cromosomas que componen dicho genoma. Una vez elaborado este mapa, es posible situar en él los genes responsables del control genético de cualquier carácter agronómico de interés (resistencia a una enfermedad, talla baja, maduración temprana, etc.) averiguando qué trozos de ADN se heredan junto con dicho carácter (cosegregación) en la descendencia. Los trozos de ADN que cumplan tal condición pueden ser usados como marcadores moleculares del carácter agronómico, lo que simplifica su manejo en los programas de mejora. Por ejemplo, si se trata de la resistencia a una enfermedad, se evita tener que enfrentar a las plantas con el patógeno después de cada cruzamiento, ahorrando trabajo y superficie de experimentación, ya que basta con seguir la pista del ADN marcador en cada generación, y sólo se prueba la resistencia al final del proceso de mejora.

Una aportación de gran trascendencia, que se ha comercializado ya, consiste en la obtención por ingeniería genética de plantas androestériles y de plantas restauradoras de la fertilidad. En el maíz pudo explotarse la heterosis o vigor híbrido - gracias a que era fácil conseguir la esterilidad masculina (androesterilidad) eliminando mecánicamente las flores masculinas - y otras especies de gran cultivo, tales como la colza o la cebada, no se prestaban a esta manipulación por no ser fácil la eliminación manual de sus órganos florales masculinos (anteras). Hoy es posible destruir las anteras mediante la expresión transgénica de un gen quimérico cuyo promotor determina que dicha expresión se produzca exclusivamente en este órgano y cuya parte codificante corresponde a una enzima que destruye el ARN presente (ribonucleasa) causando la muerte celular. La obtención de plantas restauradoras de la fertilidad se consigue mediante la expresión transgénica de otro gen quimérico cuyo promotor determina su expresión superpuesta a la anterior y la parte codificante correspondiente a un inhibidor de la ribonucleasa. En el híbrido entre planta androestéril y planta restauradora, el inhibidor impide la acción de la ribonucleasa y la planta presenta anteras normales y es por tanto fértil. El primer producto comercial basado en esta innovación es la colza híbrida y pronto le seguirán la endivia híbrida e híbridos de otras especies.

El conocimiento básico sobre los modos de respuesta de las plantas a los retos de la sequía, de los factores adversos del suelo, tales como la salinidad o la acidez, y de los del clima, tales como fríos o calores extremos, ha experimentado avances muy notables. Sin embargo, la complejidad de los mecanismos involucrados ha dificultado hasta ahora la traducción de estos avances del conocimiento en aplicaciones prácticas, que todavía son escasas. Como ejemplos entre muchos posibles, podemos citar dos casos en trance de

aplicación: el incremento de la tolerancia al aluminio y el de la resistencia a temperaturas altas.

El uso de productos fitosanitarios para combatir enfermedades de las plantas causadas por bacterias, hongos o nematodos representa no sólo un capítulo de gastos importante en la producción agrícola - en términos de costes de los productos y de mano de obra - sino que plantea serios problemas de contaminación del medio ambiente. Algunos de estos productos son tan tóxicos que ha sido necesario prohibirlos. Los métodos de la mejora vegetal clásica han permitido manipular varios genes de resistencia a ciertas enfermedades que han hecho posible, en algunos casos, reducir las cantidades utilizadas de productos fitosanitarios. Las limitaciones de esta mejora estriban en el limitado repertorio de genes de resistencia disponibles y en la lentitud de las manipulaciones necesarias para responder a los retos planteados por nuevas cepas patógenas. Los estudios moleculares están esclareciendo los mecanismos de defensa de las plantas, han permitido caracterizar los genes de defensa que los mejoradores venían manipulando empíricamente y han permitido diseñar nuevas estrategias de lucha que implican una reducción considerable en el uso de productos fitosanitarios y una mayor agilidad para responder a nuevos retos.

Entre las aplicaciones que están en fase de aprobación para su distribución comercial hay que citar de modo primordial las plantas resistentes a distintos tipos de virus. Para los virus se conocían hasta ahora pocas fuentes de resistencia genética y se carecía de métodos curativos. Entre los primeros descubrimientos en el ámbito de la resistencia a enfermedades estuvo la constatación de que la expresión en la planta del gen viral que codifica la proteína de su cubierta bloqueaba la propagación del virus y, por tanto, la de la enfermedad que éste causa.

Se han patentado y están en fase de desarrollo fórmulas generales de defensa que suponen la expresión transgénica de genes de resistencia previamente clonados de distintas especies, así como estrategias basadas en la inducción precoz de las barreras naturales que levantan las plantas en respuesta a una infección y en la expresión permanente de genes que codifican proteínas vegetales que son tóxicas o inhibitorias para los patógenos.

La primera generación de plantas transgénicas resistentes a insectos se está ya comercializando. Esta resistencia se basa en la expresión de distintas variantes de una proteína bacteriana que tiene propiedades insecticidas. *Bacillus thuringiensis* es una bacteria del suelo que acumula de un modo natural la proteína *Bt* que es transformada en una forma tóxica para el insecto por enzimas presentes en el tubo digestivo de éste, causándole la muerte. Se conocen un centenar de variantes de esta proteína *Bt* capaces de dañar de manera específica a distintos insectos. Esta propiedad, su especificidad, ha hecho que el uso de la bacteria liofilizada se haya autorizado como insecticida desde hace 40 años, ya que permite combatir una plaga determinada sin dañar a otros insectos o a otros animales. Además, por ser fácilmente degradable, no perjudica al medio ambiente. La posibilidad de expresar el gen que codifica la proteína insecticida en la planta hace posible una aproximación más limpia y eficaz para su empleo práctico.

Una segunda generación de plantas transgénicas resistentes a insectos seguirán incluyendo el gen de la proteína *Bt* pero además tratarán de aprovechar otros factores que interfieren con otros aspectos del desarrollo normal y de la nutrición del insecto, tales como los inhibidores de proteasas y de amilasas, o una nueva proteína insecticida (*Vip3A*) que ha sido aislada de una bacteria relacionada con *Bacillus thuringiensis*.

La obtención de plantas cultivadas con tolerancia a algunos de los herbicidas más usados se ha basado en dos tipos de soluciones: la introducción de genes en la planta que degradan e inactivan al herbicida o la de genes que codifican una versión insensible de la proteína de la planta que es blanco de la acción del herbicida. La tolerancia al herbicida fosfinotricina (*Basta*) se basa en el primer principio y la resistencia al herbicida glifosato (*Roundup*) responde a la segunda estrategia.

La soja resistente a *Roundup* y la colza resistente a *Basta* están ya en el mercado y se esperan grandes demandas de sus semillas ya que no se dispone de herbicidas selectivos para estos cultivos, en los que la eliminación de malas hierbas ocasiona gastos cuantiosos. Se ha objetado que la introducción de plantas resistentes a herbicidas puede aumentar el consumo de estos productos. Sin embargo, esto no responde a la realidad porque la posibilidad de usarlos después de haber nacido la planta cultivada permite un tratamiento más eficaz y con menos cantidad que la que se necesita cuando el tratamiento se hacía con anterioridad a la siembra. Por otra parte, estos herbicidas son más compatibles con el medio ambiente que los que habitualmente se usan en presiembra.

La mejora de la calidad nutritiva de los productos agrícolas y de sus propiedades tecnológicas relacionadas con la recolección mecánica, la distribución y el procesamiento industrial ha sido desde antiguo uno de los objetivos de la mejora genética. La ingeniería genética ofrece múltiples oportunidades de incidir sobre estos aspectos. El retraso de la maduración de los frutos o de la senescencia de las flores, la alteración de la composición nutritiva de los alimentos o la alteración de sus propiedades organolépticas son fines posibles a medida que vamos teniendo un mejor conocimiento de sus fundamentos moleculares.

El tomate ha sido la cosecha que ha servido para romper el hielo en esta vertiente debido a su importancia económica y a la facilidad con que se presta a la nueva tecnología. Algunas de las modificaciones que se han comercializado tienen que ver con las propiedades del fruto. Una de éstas consiste en la introducción del gen antisentido apropiado que bloquea la enzima poligalacturonasa, responsable del reblandecimiento excesivo del fruto durante el transporte y la distribución. También el bloqueo de la síntesis del etileno, la hormona de la maduración, permite interrumpir este proceso durante el transporte y reanudarlo por tratamiento con etileno exógeno cuando el fruto va a ser puesto en el mercado.

Gran parte de la actividad agrícola está encaminada a la recolección de órganos y tejidos de reserva (granos de cereales o leguminosas, tubérculos de patata, raíces de remolacha, etc.) o, si se quiere, de las proteínas, hidratos de carbono y lípidos (grasas) contenidos en ellos. Las materias primas para fabricar estos productos finales son sintetizadas en el tejido foliar y transportadas al tejido de reserva. La nueva tecnología

permite cambiar el producto acumulado en dicho tejido: basta con bloquear la ruta de síntesis del producto habitual, p. ej. el almidón, e introducir los genes que codifican las enzimas necesarias para la síntesis de un producto alternativo.

Es sencillo producir proteínas foráneas de alto precio, tales como la albúmina de suero o la hormona del crecimiento, pero las proteínas de interés farmacológico deben ser purificadas y esto puede encarecer lo que de otra forma sería un método barato de producirlas. Bastaría expresar transgénicamente en el tejido foliar o en un tejido de reserva un gen artificial en el que la región codificante de la proteína de interés, bajo el control de un promotor, confiera un alto nivel de expresión en ese tejido. Sin embargo, si la proteína ha de inyectarse en su aplicación médica, sería necesario eliminar toda traza de proteínas vegetales, lo que puede ser costoso. Este problema no afecta a la producción de proteínas destinadas a vacunas, que al consumirlas por vía oral inmunizan contra el microorganismo patógeno correspondiente.

Se han hecho también avances importantes en la manipulación de la composición de los aceites vegetales, tanto para mejorar sus propiedades nutritivas como para adaptarlos a los más variados usos industriales. Esto se había conseguido de forma preliminar por los métodos de la genética clásica, pero la nueva tecnología ha ensanchado el repertorio de objetivos posibles. La sustitución de aceites minerales, los cuales no son ni biodegradables ni renovables, por aceites vegetales apropiados que tengan las mismas aplicaciones que los minerales es una posibilidad que puede ser de interés en algunas circunstancias.

Las plantas producen diversos tipos de biopolímeros entre los que cabe destacar como los más abundantes la celulosa, que es biodegradable pero no digerible por el hombre, y el almidón, que es la principal fuente de las calorías de nuestra dieta. Ahora se puede hacer que las plantas produzcan biopolímeros no vegetales de interés industrial. Una especie bacteriana (*Alcaligenes eutrophus*) fabrica un tipo de polímero de reserva (polihidroxibutirato y otros polihidroxiácidos; PHAs) cuyo interés radica en que sirven como materia prima para la fabricación de envases y utensilios de un plástico biodegradable. Se ha visto que la expresión transgénica en plantas de los genes bacterianos que determinan la síntesis de PHAs confiere a éstas la capacidad de acumular dicho plástico. Además, se ha podido restringir dicha acumulación a los compartimentos donde se almacena el almidón en los tejidos de reserva, donde no tiene efectos deletéreos para la planta y donde la recolección es fácil, y también, en la planta de algodón, se ha logrado incorporar los PHAs a las propias fibras.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto que ciertas plantas pueden ser utilizadas para regenerar suelos contaminados, aplicación a la que se suele denominar "fitorremediación". El uso de plantas transgénicas para este fin es todavía incipiente, pero ya se tienen algunos resultados esperanzadores. Dentro de este tipo de aplicación, pueden citarse unas plantas transgénicas de *Arabidopsis* que contienen el gen de una enzima que transforma el ión mercúrico y que parecen ser eficaces en la recuperación de suelos contaminados por mercurio. También se han obtenido plantas que expresan genes que

codifican enzimas que son capaces de degradar compuestos orgánicos nitrogenados (p.ej. nitroglicerina) y clorados (p.ej. cloroformo).

4.- UNA REVOLUCIÓN EN LA INDUSTRIA

La aplicación del nuevo arsenal tecnológico a la satisfacción de las demandas de la población ha generado un rápido proceso de cambio en el ámbito industrial, el cual se ha hecho patente de un modo especial en los últimos dos años. Las industrias agroquímicas, las empresas de semillas y las nuevas compañías biotecnológicas han sufrido en poco tiempo una verdadera epidemia de compraventas, alianzas, absorciones y pactos de colaboración para hacer frente a los nuevos tiempos. Las grandes compañías químicas han generado capital para el desarrollo de su actividad en el sector de la biotecnología, cediendo paquetes mayoritarios de acciones de sus industrias de síntesis, y han aportado su estructura comercial y sus redes de distribución. Las empresas de producción de semillas, con su larga experiencia en la obtención de variedades productivas, han suministrado la "percha" donde colgar las innovaciones aportadas por la creatividad de las jóvenes y pequeñas compañías biotecnológicas, carentes de infraestructura y experiencia productiva.

Empresas como Novartis, resultado de la fusión de Ciba-Geigy y Sandoz, o la reorganizada Monsanto han abierto el camino tanto en el proceso de conversión como en el de comercialización de productos transgénicos. Otras empresas, tales como Zeneca (Imperial Chemicals) y AgrEvo (Hoetsch/Schering), siguen sus pasos a muy poca distancia. Aunque algunos gigantes de la química - de la talla de Dupont, Dow o Bayer - no han dado todavía señales de cambio, es probable que pronto las den. No se trata sólo de la introducción de nuevos productos en el mercado sino de la creación de nuevos segmentos industriales. Esto implica un cambio de enfoque de la *protección vegetal* a la *producción vegetal* en un sentido integral. El nuevo producto es en realidad un paquete o conjunto que incluye a la variedad transgénica, a la semilla pretratada y a los tratamientos que deben realizarse durante el cultivo, así como información y asistencia técnica y comercial. Una importante consecuencia de este cambio es que, para el año 2010, se estima que será posible reducir los tratamientos posteriores a la siembra hasta un tercio de los niveles actuales como resultado de las siguientes innovaciones: a) plantas transgénicas más resistentes a factores adversos, b) nuevas técnicas de protección por tratamientos previos de las semillas y c) productos más selectivos y más activos (aplicaciones menores de 1 gramo/hectárea frente a dosis de kg/hectárea). Gracias a las técnicas modernas de síntesis combinatoria, que permiten obtener de un golpe gamas muy amplias de compuestos relacionados en su estructura, y a los nuevos métodos rápidos de cribado, en el año 1996 se han evaluado por su posible utilidad más compuestos químicos que en toda la historia precedente.

El mercado mundial de productos agroquímicos genera unos 4,5 billones de pesetas anuales, de los que más de 900.000 millones de pesetas corresponden a los Estados Unidos (65% herbicidas; 25% insecticidas; 10% fungicidas). En comparación, el mercado de semillas, que está protagonizado por las semillas de maíz, soja y algodón, es más reducido. Este último mercado debe crecer de forma notable en detrimento del de productos

agroquímicos ya que la semilla va a ser el vehículo de la innovación genética y el receptáculo de los nuevos métodos de tratamiento previo, lo que debe conducir a una reducción sustancial de los tratamientos durante el cultivo. Resulta difícil estimar con precisión la magnitud del crecimiento económico de la biotecnología vegetal, pero se manejan cifras aproximadas de ventas anuales de entre 300.000 y 600.000 millones de dólares para el año 2.000 y de unos 4 billones de pesetas para el año 2.010.

Los tipos de plantas transgénicas que se han adelantado en su camino hacia el mercado son aquellos para los que existe mayor demanda y cuya obtención es más fácil, tales como las plantas tolerantes a herbicidas o las resistentes a insectos. Sin embargo, el número y variedad de las aplicaciones en camino es considerable

5.- LA PROPIEDAD INTELECTUAL

Hace años oí contar que la variedad española de trigo *Dimas* era en realidad un trigo francés. Al parecer, un director general español, en visita oficial a una estación experimental francesa, había robado un puñado de granos, los había reproducido y había tenido la osadía de registrar en nuestro país la nueva variedad con un nombre tan delator y, al mismo tiempo, exculpatorio. Sea o no fidedigna, esta anécdota nos plantea el problema de la propiedad intelectual de las obtenciones vegetales. Desde tiempo inmemorial, el agricultor ha comercializado no sólo con sus cosechas sino también con sus semillas y hace ya siglos que este último comercio es objeto de una actividad empresarial especializada. El carácter internacional creciente de este mercado ha ido forzando a la formalización de convenciones internacionales que protegen los derechos de obtención de variedades como un caso particular de propiedad intelectual.

El trabajo y la creatividad del autor de un libro deben ser y son protegidos legalmente para que un editor desaprensivo no pueda hurtarle sus legítimos beneficios y, del mismo modo, la inversión, el trabajo y la creatividad que hay detrás de una variedad vegetal más productiva o de mejor calidad deben recibir protección. De lo contrario no se producirían innovaciones comerciales por falta de incentivo. Sobre un nuevo producto que aparece en el mercado gravita no sólo un esfuerzo concreto de investigación y desarrollo sino también una considerable inversión económica que abarca desde los costes sin fruto de productos similares - que ha sido necesario probar y descartar - hasta los enormes gastos que comporta la aprobación oficial de su uso. La industria tiene dos alternativas para rentabilizar esa inversión: el secreto o la protección legal de la propiedad industrial. No cabe duda que, entre las dos opciones, la segunda es la única que ofrece una información transparente.

En 1957 se convocó en París una conferencia internacional para llegar a un acuerdo sobre la protección de nuevas variedades vegetales. Se redactó la Convención de la UPOV (Unión Internacional para la Protección de Nuevas Variedades de Plantas), que fue firmada por 17 países en 1961, entró en vigor en 1968 - con posterioridad al robo del trigo *Dimas* - y fue modificada en 1978. El propósito del acuerdo era "reconocer y asegurar al mejorador de una nueva variedad vegetal el derecho a un título especial de protección o de una patente".

Según es normal en este tipo de convenciones, el acuerdo solo obligaba a los países firmantes, ninguno de los cuales era un país en desarrollo y, por tanto, no excluía el uso sin licencia de las nuevas variedades por los países no firmantes.

La eclosión posterior de la biotecnología tuvo como consecuencia que las aportaciones de la ingeniería genética a la producción vegetal fueran incluidas en el marco general de la legislación de patentes en su aplicación a los sistemas biológicos. En principio, no se patenta el descubrimiento sino la invención, no el hallazgo de una variante natural con propiedades excepcionales sino la obtención deliberada y artificial de una variante genética determinada. El inventor no *crea* una nueva planta sino que introduce una diferencia útil y la patente cubre al organismo modificado porque la diferencia no es utilizable de modo independiente. No se patentan genes sino sus aplicaciones prácticas, del mismo modo que no se patenta un producto natural, cómo por ejemplo el ácido acetil salicílico, pero sí sus aplicaciones clínicas como analgésico. Se patentan los procesos de manipulación del ADN cuando son fruto de la inventiva y no cuando son conocidos de modo general.

La legislación sobre patentes y su aplicación están sufriendo un proceso de cambio inevitable ya que tienen que afrontar los problemas inherentes a los productos y procesos de índole biológica. Aparte del debate legal que éste conlleva, se ha suscitado también un debate en el campo de la Ética, del cual nos ocuparemos en el último capítulo.

6.- EL RIESGO Y SU EVALUACIÓN

Existen marcadas discrepancias entre la importancia objetiva de un riesgo - por ejemplo, cuando se conoce ésta a partir de datos estadísticos - y su percepción subjetiva. El origen de estas discrepancias es variado: el riesgo voluntario causa menos temor que el impuesto, el de origen natural menos que el de origen industrial, el que se produce en un entorno familiar menos que el que lo hace en un escenario exótico, el que es difuso en el tiempo o en el espacio menos que el que se concreta en hora y lugar, etc.

No existe el riesgo cero. Toda actividad humana conlleva un cierto riesgo - probabilidad de que ocurra una determinada consecuencia multiplicada por la gravedad o cuantía de ésta - que ha de ser siempre evaluado en función de los beneficios que dicha actividad reporta: la vacuna de la viruela causó problemas serios a algunos individuos, pero salvó millones de vidas. Las aplicaciones de los nuevos avances biológicos comportan algunos riesgos, pero éstos no son distintos de los derivados de otras prácticas que la opinión pública acepta sin recelo ni escándalo moral. No hay nada en la generación de dichos riesgos que apoye una repulsa tan generalizada de la biología moderna como la que se está produciendo. No hay razones para aplicar la ley de Lynch.

No es preciso recurrir al ejemplo de la cicuta para mostrar que no todo lo natural es inocuo, basta mencionar que la grasa natural de una buena chuleta o el azúcar que añadimos al té son causas de muchas muertes anuales en países donde se consumen en exceso.

Tampoco todo lo artificial es nocivo: el uso de aditivos en la industria alimentaria es un ejemplo de avance de índole biológica que es objeto de minusvaloración y cuya apreciación popular está bastante desenfocada. El uso de la mayoría de estos aditivos tiene un origen casero o artesanal y no es fruto de la investigación científica. El principal papel de los científicos ha sido en este caso el de racionalizar y censurar el uso, identificando riesgos y proponiendo limitaciones a las dosis y a las aplicaciones, así como depurando de las listas de compuestos admitidos aquéllos que son peligrosos o inútiles. No sólo la ciencia ha sentado las bases del buen uso - con un margen tolerable de riesgo - sino que ha desarrollado la maquinaria y la tecnología necesarias para controlar el mal uso. El empleo de un aditivo se justifica cuando a cambio de unos ciertos riesgos marginales se obtienen unos beneficios considerables para la generalidad de la población (en términos de una nutrición sana, equilibrada y asequible, y en términos de esperanza y calidad de vida). Uno de los grandes logros de las sociedades desarrolladas es el de hacer asequibles los alimentos de una forma continua y segura. Esto sería imposible sin la industria alimentaria moderna y ésta sería inviable sin el uso racional de los aditivos. Una vez establecidas las bases de utilización y control, los poderes públicos y, en último término, los ciudadanos deben ser responsables de su cumplimiento. Es de subrayar que, en el ejemplo que nos ocupa, los riesgos y los beneficios inciden en una misma cuenta - la de la salud pública - y resulta fácil discernir que los beneficios son muy superiores a los riesgos.

Los aditivos tienen una injustificada mala imagen, mientras que lo "natural" está en auge. Sin embargo, ninguno de los conservantes autorizados puede llegar a ser tan peligroso como las toxinas naturales que pueden producir las bacterias y hongos que el conservante evita. Por otra parte, numerosos alimentos comunes tienen como componentes naturales ciertas sustancias que serían descartadas de forma inmediata si fueran propuestas como aditivos. Por citar algunos ejemplos de mutágenos y cancerígenos presentes en alimentos comunes: el safrón y algunas sustancias relacionadas con él, presentes en la pimienta negra, las hidrazinas que se encuentran en algunas setas consideradas como comestibles, o los derivados del psoraleno que son componentes del apio, los nabos, los higos, y del ahora popular perejil.

La manipulación genética de las plantas cultivadas ha tenido como uno de sus objetivos, desde el neolítico hasta la actualidad, la eliminación de productos tóxicos: la cereza silvestre o los ya citados tubérculos de la patata primitiva poseen alcaloides y otras sustancias nocivas que fueron eliminadas por selección gracias a que el mal sabor asociado a ellas o su toxicidad manifiesta permitían detectar su presencia sin recurrir al análisis bioquímico. Por otra parte, en algunos casos se ha seleccionado a favor de la presencia de sustancias nocivas: en muchas variedades de pimiento - algunas muy apreciadas - se encuentran concentraciones altas de capsaicina, una sustancia citotóxica que destruye las membranas celulares empezando por las de las papilas gustativas. Entre los posibles riesgos que puedan derivarse de la producción y consumo de productos vegetales transgénicos hay que distinguir los que incidirían de un modo directo en el hombre y los que afectarían de distintas formas al medio ambiente.

Es evidente que las proteínas codificadas por los genes ajenos que se introducen en una planta transgénica - o las sustancias cuya síntesis pueda depender de dichas proteínas -

deben carecer de toxicidad para el hombre. Si expresamos en el tomate el gen de la enterotoxina de la bacteria *Salmonella typhimurium*, que tantas celebraciones de bodas y bautizos ha estropeado, incurrimos en un riesgo cierto y de graves consecuencias. De aquí que la aprobación de productos transgénicos deba hacerse caso por caso y que la carencia de toxicidad del producto transgénico se deba averiguar en los antecedentes bibliográficos e investigar según ensayos bien establecidos.

Otro aspecto a considerar es la posible alergenicidad de las plantas transgénicas. Aparte del polen de muchas plantas, es bien sabido que los alimentos naturales, sean vegetales o animales, conllevan riesgos inmunológicos diversos que no afectan a la totalidad de la población sino a individuos sensibles. El polen del ciprés o del chopo, la harina de trigo o de soja, las almendras, los mariscos y tantos otros alimentos naturales con los que estamos en contacto pueden causar reacciones alérgicas. La introducción de genes ajenos implica añadir nuevos componentes que se irán a sumar a las decenas de miles que ya componen cualquier alimento. Algunos de estos componentes ajenos pueden poseer propiedades alergénicas notables y en ese caso debe evitarse su incorporación por expresión transgénica.

El riesgo que las plantas transgénicas podrían suponer para el medio ambiente tiene tres vertientes principales: a) la dispersión incontrolada de la descendencia de la planta transgénica, b) la transferencia de los genes introducidos de una especie a plantas de otras especies afines y c) la inducción de resistencia a los productos transgénicos por parte de los patógenos y de las plagas que se quieren controlar con dichos productos.

Se ha observado que algunas especies cultivadas que tienen su pasado evolutivo como malas hierbas demasiado reciente son capaces de asilvestrarse fuera de su hábitat nativo. Se suele citar al rododendro en Inglaterra entre los pocos ejemplos que se conocen de este fenómeno. Se piensa que la especie cultivada se asilvestra porque en el nuevo hábitat deja de ser contrarrestada por sus herbívoros y patógenos habituales. Una planta transgénica a la que se introdujeran genes de resistencia a plagas y a patógenos podría en hipótesis dar lugar a una situación análoga a la descrita para plantas cultivadas normales. Este hipotético peligro no es, por tanto, específico de las plantas transgénicas y no parece muy probable en especies muy domesticadas, cómo el maíz o la soja, mientras que debe ser y es tenido en cuenta en el caso de especies menos evolucionadas como la colza.

Una vez que un gen foráneo es introducido en el genoma de una planta, su destino queda ligado al de los genes que componen dicho genoma. La probabilidad de que sea transferido a especies afines es la misma que la de los otros genes, y esta probabilidad es distinta para las distintas especies cultivadas, según las especies afines con las que compartan el hábitat y la fertilidad o esterilidad de los híbridos espontáneos que se formen con esas especies. La evaluación del riesgo puede realizarse en experimentos de campo, usando marcadores genéticos de la especie cultivada para seguirles la pista en las especies silvestres próximas. Por ejemplo, se ha visto que algunos genes del girasol cultivado pueden transferirse, aunque con baja frecuencia, al girasol silvestre. Aún en el caso de que se produzca la transferencia de los nuevos genes, la mayor parte de ellos sólo conferirían desventajas a la planta silvestre receptora.

No hay más que leer los textos bíblicos para comprobar que la capacidad de plagas y agentes patógenos de llegar a superar las barreras que se les interponen es un problema tan viejo cómo el invento de la agricultura. Este problema ha mantenido en estado de creatividad permanente a los mejoradores genéticos tradicionales y a los productores de agentes fitosanitarios porque no admite soluciones definitivas, aunque sí soluciones temporales cuyo éxito indudable ha permitido, a su vez, el de la práctica agrícola. La resistencia a plagas y enfermedades obtenida por ingeniería genética no escapa a las limitaciones arriba esbozadas, pero supone un gran avance en este terreno: la capacidad para inventar con rapidez nuevos modos de defensa y para hacerla más selectiva, más diversificada y menos dañina para el medio ambiente es enorme. Esta aportación no suplanta a las otras aproximaciones al problema, pero las complementa y permite planear estrategias integradas en las que el uso de productos agroquímicos quede reducido.

Los dos primeros productos transgénicos comercializados que han llegado a Europa, un maíz resistente a un insecto y una soja resistente a un herbicida, han suscitado una encendida controversia. Estas dificultades en la introducción de la nueva tecnología en nuestro entorno puede dar lugar a una pérdida de competitividad.