
AGROFÒRUM

José Ignacio Cubero Salmerón**

1. ANTECEDENTES

En la estructura actual de la agricultura, el mejorador obtiene productos para que los cultive el agricultor, que, a su vez, los produce para el consumidor. Es preciso que la información fluya adecuadamente para que tanto el agricultor como el consumidor sepan las características de lo que se les ofrece: caracteres agronómicos, rendimientos, resistencias, etc., de una parte, y sabores, posibilidades culinarias, tiempos de conservación, etc., de otra. No sería mala cosa que cada variedad trajera una etiqueta identificadora con tales caracteres, como en realidad se hace con algunos productos novedosos que se quieren introducir en un mercado que los desconoce. A causa de la invasión de los mercados actuales con toda clase de productos de las más diversas procedencias, tal manera de actuar parece lógica.

Pero tal necesidad de información nunca fue necesaria a lo largo de la mayor parte de la historia de la agricultura. Desde el origen de ésta hasta épocas bien recientes (hasta la actualidad en la agricultura de subsistencia), no había necesidad de tal información porque los tres componentes de esta faceta varietal de la agricultura se encarnaba en una sola persona: el agricultor era al mismo tiempo consumidor de sus productos y mejorador (consciente o inconsciente) de sus variedades. Lo malo o lo bueno de lo que obtenía repercutía directamente en él, lo que le permitía utilizar esa información (o, mejor, esa vivencia) para modificar sus criterios, conscientes o no, de selección.

La primera ruptura de tal estado de cosas se realizó con la llegada de los primeros estados agrícolas: la división de la sociedad en distintos estamentos (sacerdotal, militar, funcionarios, comerciantes, luego otros más) creó

* Article basat en la conferència «Mejora vegetal en producción integrada: biotecnología» impartida per l'autor en la jornada sobre Protecció Vegetal Integrada organitzada per la ICEA, en el marc de la Fira del Ram a Vic, el 23 de març de 1999.

** Departamento de Genética, ETSIAM, Universidad de Córdoba.

sectores no productores de alimentos pero sí consumidores. Las grandes ciudades de los imperios agrícolas (Mesopotamia, Egipto, China, etc.) aumentaron el problema. Así, pues, la «trinidad» inicial se fragmentó en el consumidor y la persona dual mejorador-agricultor para otro. Así siguió la situación durante miles de años.

El siglo XVIII produjo otro cambio. En él tiene lugar la llegada de la agricultura que hoy conocemos en el mundo desarrollado por medio de la aplicación del método científico (que en otro campo acababa de permitir la revolución industrial) a las técnicas agrícolas tradicionales. Lo mismo que la primera fase de la agricultura-mejora dispuso de métodos sencillos, elementales, de selección (lo que hoy llamamos selección masal y sus variantes más simples), aptos para producir las variedades requeridas, ahora la nueva agricultura incorpora una técnica independiente: la del cruzamiento artificial, esto es, hecho por el hombre y no por la naturaleza, entre variedades y especies distintas (la separación de unas y otras no era fácil en aquella época). Tal posibilidad se basaba en la demostración de que las plantas tienen sexo, realizada a finales del XVII sin ninguna intención práctica en principio, aunque muy pronto, en 1717, se realizó el primer cruzamiento consciente entre dos variedades de clavel.

Pero la separación del agricultor y del mejorador no se debió directamente a la llegada casi simultánea de la agricultura y de la mejora científicas, sino a un hecho aparentemente intrascendente: la creación de casas comerciales productoras de semilla de siembra (la primera, la Vilmorin en 1727). Al principio lentamente, nuevas casas se fueron incorporando al mundo agrícola. Ofrecían un gran servicio: quitaban al agricultor el almacenamiento, siempre peligroso, de la semilla de siembra que él había seleccionado en el año anterior y le proporcionaban una semilla garantizada en sus caracteres y en su calidad. Pero se quitó al agricultor su función de mejorador. A partir de entonces no fue totalmente independiente en su elección de variedades, pues, lógicamente, las casas comerciales eliminaron drásticamente las variedades de su región de actividad, quedándose con las de mayor valor comercial o con las de más fácil multiplicación.

La «trinidad» mejorador-agricultor-consumidor quedó rota, en nuestra agricultura, para siempre. Y la información necesaria entre las tres funciones, gravemente dañada o eliminada.

Pero la especialización condujo al éxito; a las nuevas variedades se les añadieron elementos técnicos como el abonado, los plaguicidas, la mecanización, la industria de conserva o transformación, etc. Cada uno de dichos elementos produjo una pequeña «revolución verde», aunque la verdadera revolución agrícola fue el cambio de mentalidad producido en el siglo XVIII que permitió el paso de la agricultura tradicional de subsistencia a la cientí-

fica. Además, cada uno de los susodichos elementos obligó a una revisión continua de los objetivos de mejora, que produjo así variedades adaptadas a las nuevas condiciones de cultivo.

2. LA PRODUCCIÓN INTEGRADA

Esa interacción perpetua entre técnicas de cultivo y mejora ha caracterizado siempre a la agricultura, desde sus primeros pasos en la Tierra hace unos diez mil años. Para un mejor «ambiente agrícola» se necesitan nuevas variedades que lo aprovechen mejor, que a su vez obligarán a nuevos avances técnicos que desarrollen al máximo las capacidades genéticas de las plantas. Este ciclo involutivo tiene como consecuencia la *producción integrada*, que no es otra cosa que la optimización de todos los elementos que forman parte de la producción en la agricultura moderna.

3. LA BIOTECNOLOGÍA EN LA PRODUCCIÓN INTEGRADA

Este largo preámbulo ha estado destinado a mostrar el origen y la naturalidad del concepto; el resto de la presente exposición tratará de fundamentar la necesidad de los avances en biología, especialmente en la llamada *biotecnología*, en la agricultura que necesitaremos en el futuro.

El éxito de la agricultura nacida en la *segunda revolución verde* ha sido tremendo: junto con la medicina, ha sido la causante del incremento demográfico desde finales del XIX. Tan grande ha sido el éxito que está produciendo su propio fin: el aumento exponencial de excedentes agrícolas ha llevado a un fondo de saco del que parece difícil salir si no es con un nuevo cambio de agricultura, es decir, con una nueva *revolución verde*. Y, como hasta ahora el nacimiento de cada agricultura ha estado acompañado de una nueva técnica de mejora (selección masal al comienzo, cruzamiento en el siglo XVIII) que ha permitido «dar el salto» para producir nuevas variedades y, con ellas, iniciar nuevos ciclos de selección, ahora se necesita una nueva metodología para iniciar una nueva agricultura. Como en el caso del XVIII, esa tecnología fue desarrollada con independencia de las necesidades prácticas, y es lo que se conoce globalmente como *biotecnología*, aunque con mucha frecuencia se hace referencia a expresiones como *ingeniería genética*, *ADN recombinante*, etc.

Como tantas otras expresiones de éxito periodístico («revolución verde», «agricultura ecológica», etc.), la palabra *biotecnología*, lo mismo que otras expresiones más o menos equivalentes («ingeniería genética», etc.), además de suscitar sentimientos encontrados desde múltiples puntos de vista, resume en sí misma no pocas definiciones, todas las cuales podrían ser exactas.

En principio, podemos entender por biotecnología el conjunto de técnicas por medio de las cuales se consigue la modificación de estructuras biológicas preexistentes. Un cruzamiento lo es: un injerto es biotecnología; la modificación de caracteres morfológicos (sexo incluido) por vía hormonal, por ejemplo, también es biotecnología. En cierto sentido, las labores agrícolas son biotecnología. Y, por supuesto, un cruzamiento entre variedades o especies lo es: crea nuevas estructuras genéticas, introduce genes de una especie en otra, revoluciona lo natural.

Pero lo que normalmente se entiende por *biotecnología*, y es en este sentido que se ha creado el término, hace referencia a que la modificación de estructuras biológicas ha de hacerse a través de las estructuras genéticas, pero actuando *desde el exterior del portador de la misma* (la simple selección en poblaciones vegetales o animales ya no sería biotecnología) *con elementos extracelulares* (la mejora mediante cruzamiento ya no lo sería tampoco) *y a nivel celular*, lo que obliga a utilizar medios de cultivo de laboratorio, de tal forma que se garantice la capacidad de conseguir el objetivo perseguido (el empleo de la mutagénesis en la obtención de cepas microbianas a duras penas encontraría cabida aquí).

Este último es el concepto más popularizado de *biotecnología*, el más defendido por sus practicantes y casi el único al que prestan atención los medios de comunicación. Pero el término podría ser utilizado en un sentido más amplio y, incluso en su aceptación más restringida, cabrían en él técnicas biológicas ya clásicas.

La puesta a punto de este espectacular paquete de métodos se realizó a principios de los setenta y ha representado una auténtica ruptura en el techo de posibilidades que ofrecía la biología tradicional. Muchos resultados ya han saltado al gran público; otros tardarán aún. Pero no cabe duda que las nuevas técnicas (o, si se quiere, los nuevos paquetes tecnológicos) han respondido a las esperanzas suscitadas.

3.1. La forma de operar en biotecnología

El objetivo de la biotecnología, que tiene por objeto obtener plantas transgénicas, es conseguir fragmentos concretos de ADN (genes) e injertarlos en lugares concretos de un cromosoma de una especie elegida. Es como recortar con tijeras una cierta palabra de una página escrita, modificarla si parece conveniente y colocarla en el lugar deseado en la página de otro texto. El lector del nuevo texto leerá correctamente la palabra en él insertada cada vez que lo lea; las copias que de él se hagan también la llevarán. El procedimiento es de absoluta precisión, y puede llevarse a cabo cuantas veces se quiera con tal de que las tijeras corten exactamente por donde quere-

mos y que el procedimiento de unión en la nueva página no produzca daños en las palabras vecinas.

Aunque esta exposición no está destinada a tratar de los métodos, sino de los resultados y de su recepción, se dará una muy breve descripción de las operaciones básicas que se llevan a cabo. La exposición será esquemática en exceso. Al lector interesado no le faltará bibliografía abundante donde documentarse.

3.1.1. *Los pasos fundamentales*

Son dos: 1) clonación de ADN y 2) transferencia del ADN clonado al organismo receptor. El objetivo del primero es conseguir un elevado número de copias de un gen cualquiera por medio de su incorporación al patrimonio hereditario de un microorganismo, normalmente una bacteria, *Escherichia coli*, material excelente a causa de su rápido crecimiento. Ese gen, así multiplicado, puede servir para su estudio, para obtener un producto de interés práctico (antibióticos, productos farmacéuticos, industriales etc) o bien para transferirlo a un organismo que no lo posee, que es el objetivo del segundo paso y con el que conseguiremos una planta transgénica.

Supóngase que vamos a operar con el gen Bt que produce resistencia a insectos. Las etapas son: extracción del ADN que contiene el gen Bt (ADN donante) a partir del cromosoma que lo porta (en este caso, de *Bacillus thuringiensis*), identificación y aislamiento del gen, integración en *E. coli*, multiplicación de ésta, con lo que conseguimos que también se multiplique (esto es, que se «clone» el gen Bt), nueva extracción del gen Bt (ahora de *E. coli*), inclusión en un «vehículo» apropiado para transferirlo a su destino definitivo y, por último, integración del gen Bt en el organismo receptor.

Cada uno de esos pasos, que ahora se describen sucintamente, tiene realmente una tremenda complejidad de operaciones de laboratorio que se omiten obviamente aquí.

3.1.2. *Extracción a partir del ADN donante*

Una vez purificado el ADN donante, es fragmentado con las «tijeras» (enzimas de restricción) adecuadas, las cuales son enormemente específicas: cada una de ellas corta en puntos perfectamente bien definidos, por lo que distintas enzimas producen fragmentos de distinta longitud. Así, pues, para obtener fragmentos de un cierto tamaño han de utilizarse con frecuencia varias enzimas en tratamientos sucesivos o bien han de controlarse los tiempos de digestión cuidadosamente, o ambas cosas a la vez. Sólo después de

múltiples ensayos se puede obtener un trozo de ADN que contenga íntegramente el gen que nos interesa y nada más que aquél.

3.1.3. *Clonación de ADN*

Ya tenemos un gen absolutamente limpio. Ahora hay que injertarlo en ADN bacteriano. En la bacteria existen varias estructuras formadas por ADN. La más importante es, obviamente, el cromosoma. Para nuestro propósito es excesivamente largo; cualquier enzima lo rompería en un número tal de fragmentos que haría imposible su reconstrucción. Acompañando al cromosoma principal existen otros mucho más pequeños: son los *plásmidos*; estos cromosomas son estructuras ideales para ubicar en ellos a nuestro gen. Su pequeñez hace que las enzimas de restricción los corten tan sólo en uno o dos sitios; cuantos menos, mejor. La investigación en este campo ha producido un buen número de plásmidos con características apropiadas para un sinfín de casos.

Los que se utilizan no son ya plásmidos «naturales» (recuérdese que, junto con las enzimas de restricción, son las piezas esenciales de esta revolución en la técnica biológica), sino modificados en laboratorio para conseguir un manejo más fácil; se les han colocado, mediante las mismas técnicas en las que ellos son elementos básicos, ciertas «señales» (esto es, marcadores genéticos que permiten al científico reconocer la célula en la que están) y «dianas» (esto es, lugares de anclaje y acción) específicas para diversas enzimas de restricción. Se utilizan preferentemente, como tales señales, resistencias a antibióticos, con lo que se consigue detectar las bacterias portadoras del plásmido en cuestión cultivándolas en un medio al que se agrega el mismo antibiótico.

Estos plásmidos son cortados con la misma enzima con la que se obtuvo el fragmento a insertar. Dado lo específico del corte, con ello se consigue que los extremos de ambas cadenas de ADN, la que se va a insertar y la que lo va a recibir, presenten el mismo «enganche»; es como cortar una figura en una plancha de madera para incrustarla en otra pieza: si ambos cortes se realizan con la misma plantilla, el encaje será perfecto. Esta es la labor de las enzimas de restricción.

El plásmido ha recibido así una pieza de un ADN extraño que, a partir de ahora, va a comportarse como si siempre lo hubiera llevado. La estructura resultante es una recombinación de dos elementos diferentes: de ahí el nombre de *ADN recombinante* con el que también se conocen estas técnicas.

El paso siguiente es incluir el nuevo plásmido en *E. coli*. Ello requiere sus técnicas especiales. Para saber qué bacterias han incorporado el plásmido en el que hemos insertado nuestro gen, se utilizan las propiedades de las

marcas o señales que antes se han mencionado. Un plásmido que contenga un gen de resistencia a un determinado antibiótico hará que la bacteria que lo incorpore, y toda la colonia que ésta origine, sea asimismo resistente a dicho antibiótico; bastará, pues, cultivar todas las bacterias hipotéticamente transformadas en un medio que contenga tal antibiótico para hacer que sólo sobrevivan las portadoras del plásmido que nos interesa como portador, a su vez, del gen que le hemos insertado.

Es preciso identificar, por supuesto, la colonia que contiene nuestro gen. Al conjunto de todas las colonias que han integrado trozos diferentes (idealmente genes) del ADN de un organismo determinado se le denomina *biblioteca genómica* o *genoteca*. Así, pues, lo que hemos conseguido con los pasos anteriores es obtener una biblioteca de *Bacillus thuringiensis* en *E. coli*. Sólo una cepa bacteriana de entre todas las obtenidas será capaz de producir la proteína codificada en el gen Bt del organismo original, cosa relativamente fácil de detectar ya que *E. coli* no produce dicha proteína. Un análisis relativamente simple nos señalará la cepa que contiene lo que buscamos, y con ella proseguimos.

3.1.4. Los pasos finales

El uso de nuestra cepa de *E. coli* depende ahora de lo que queramos conseguir: si es producción industrial de la proteína Bt como insecticida, no hay más que cultivarla, extraer de ella la proteína, purificarla, etc. Si lo que se desea es estudiar el gen Bt en sí mismo, hay que repetir el proceso de extracción del ADN en sentido inverso: esta vez se rompen las bacterias, se obtienen los plásmidos por los procedimientos de extracción y purificación pertinentes y se cortan con las *mismas* enzimas de restricción que sirvieron para formarlos; así se separarán los dos elementos integrantes del plásmido artificialmente formado. No hay más que separar el trozo que nos interesa para disponer de grandes cantidades de copias del gen cuyo estudio pretendemos. Pero aquí lo vamos a usar para transferir el gen a una planta con objeto de dotarla de resistencia a insectos.

3.1.5. Transferencia a plantas

Hemos obtenido un gran número de copias del gen en cuestión a partir del ADN bacteriano donante; lo insertamos en un vehículo apropiado (que puede ser otro plásmido, un virus vegetal desprovisto de su virulencia, inyección directa por el «cañón de ADN», etc.) y hacemos que éste penetre en una célula de la planta que queremos convertir en resistente a insectos; obtenemos de esta célula una planta entera, que ya podrá ser propagada para obtener la variedad buscada.

Sólo se describirán aquí, tan esquemáticamente como antes, los pasos necesarios. Estos son dos: 1) la inclusión del vehículo portador del ADN recombinante en la célula vegetal y 2) el desarrollo de un individuo completo a partir de ésta.

3.1.6. Integración en la célula vegetal

Las células de los organismos superiores están fuertemente protegidas por barreras tanto físicas como químicas. Los virus específicos de cada tipo celular son capaces de penetrar con facilidad en ellas (por eso, claro está, son parásitos). Si se les elimina la virulencia, pueden resultar excelentes para la integración del ADN extraño. La ingeniería genética ha producido excelentes vehículos formados sobre una base de virus y plásmidos con el objetivo fundamental de que el vehículo portador del ADN que queremos introducir reconozca a la célula, penetre y se integre en ella. Es evidente que el gen introducido ha de expresarse en su nuevo ambiente. De otra forma no habremos conseguido nada.

Además de poseer un buen vehículo para el ADN que nos interesa introducir, es preciso utilizar unos métodos adecuados para hacer que la penetración tenga lugar. Para ello, utilizamos los «servicios» de una nueva bacteria, *Agrobacterium tumefaciens*, que de forma natural inyecta uno de sus plásmidos en un cromosoma de una célula receptora. Previamente, por supuesto, hay que incluir en ese plásmido el gen Bt. También se hace por disparo de microbolitas de oro (y de otros metales) impregnadas de gran cantidad de copias del gen que nos interesa; ese es el ya popular «cañón de ADN», que, en un principio, fue una pistola adaptada al efecto y que hoy, de forma más refinada, consta de un disparador de helio a presión. Con cualquiera de estas formas, hemos conseguido que el gen que nos interesa penetre en la célula vegetal. El que se integre o no depende de muchos factores y, salvo cuando se opera con *Agrobacterium*, el proceso es, por ahora, aleatorio. El uso de *Agrobacterium* garantiza la integración en el patrimonio hereditario del huésped.

3.1.7. Regeneración: obtención de una planta completa

Una vez se ha conseguido que el vehículo penetre en la célula receptora, es preciso obtener un individuo completo a partir de ella. Las células transformadas se multiplican en el medio de cultivo originando una masa amorfa denominada *callo*, que ocasionalmente produce brotes en algunos puntos de los que se pueden conseguir plantas enteras. Se ha obtenido regeneración (es decir, producción de planta completa) a partir de trozos de hoja, tallo, raíces, cotiledones, etc., lo que se consigue con más facilidad en

unas especies que en otras. Lo esencial es poner en contacto las células en medio artificial con los vehículos portadores y conseguir las condiciones en las que éstos penetren en aquéllas.

3.1.8. Comprobación de la integración

Una vez con la planta regenerada, es preciso demostrar que es portadora del gen que le hemos querido transferir; en nuestro caso, esto no es difícil: el gen Bt debe proteger a la planta del ataque de insectos cuando los pongamos en contacto con la planta. Ya podemos decir que hemos conseguido lo que nos proponíamos: una planta, cabeza de una posible variedad, que tiene ahora un gen en su patrimonio hereditario que no tenía antes y que le ha venido de otro organismo saltando por encima de la barrera del sexo: una planta transgénica.

4. LAS PLANTAS TRANSGÉNICAS

Plantas y variedades transgénicas no son otra cosa, pues, que variedades actuales a las que se ha introducido un *solo gen* de interés agronómico (resistencia a insectos, a herbicidas, mayor calidad, etc.) procedente —y este es el foco de la polémica— de organismos que nunca hubieran podido transferir el gen por vía sexual.

Se habrá podido percibir la dificultad del proceso. En realidad, los nuevos productos están obtenidos por mejoradores, pero el concepto *mejorador* es el de una cadena de profesionales. En efecto, se necesitará una auténtica cadena larga y complicada: el bioquímico identifica, corta y clona; otro especialista en cultivo de tejidos introduce el gen y regenera para obtener una planta completa; otros la cruzan por los procedimientos usuales para pasar el gen a variedades de interés comercial; otros estudian su estabilidad y su valor agronómico, seleccionan, registran, multiplican y venden. Y, si el gen procede de una raza primitiva, aún habrá que considerar un eslabón anterior, eslabón que está en el centro de una de las muchas polémicas que la biotecnología ha desencadenado.

Es procedente una observación sobre la expresión *plantas transgénicas*. Aunque tal expresión se utiliza abundantemente, no deja de ser una simplificación que puede ser inexacta. En efecto, al utilizarla se está suponiendo implícitamente que a la variedad que nos ocupa le ha llegado un gen *de fuera*, pero hay casos en que no ocurre tal cosa y, sin embargo, se sigue hablando de *transgénicas*. Un ejemplo claro es el tomate de maduración retrasada, puesto que lo que se ha hecho en él es *silenciarle* el gen de la galacturonasa, enzima cuyo efecto es destruir la ligazón entre las células

del fruto, provocando su descomposición. Pero el adjetivo *transgénico* está siendo sabiamente utilizado por los críticos fundamentalistas como arma arrojada contra todo nuevo producto procedente de la ingeniería genética y, en general, aprovechando la tremenda falta de información existente, contra todo producto del que se sospeche su obtención mediante una técnica biológica moderna.

Las técnicas descritas tienen un alcance teóricamente ilimitado. La transferencia extraespecífica salva todas las barreras: se han transferido genes de bacterias a plantas superiores, de hombre a ratón y a bacterias, etc. En la práctica de la mejora suponen el ideal de la *mutación dirigida* (sin ser mutación) puesto que se aíslan las secuencias queridas sin el azar de la mutación.

Debe indicarse que muchos casos en los que se han aplicado o se intentan aplicar métodos de ingeniería genética pueden ser resolubles por técnicas tradicionales de cruzamiento y selección; los nuevos métodos son *insustituibles* cuando la transferencia del gen de interés se realiza entre especies que no pueden en absoluto cruzarse entre sí (por ejemplo, transferencia desde bacterias a plantas superiores), y *recomendables* cuando, una vez puesto a punto el protocolo experimental, la obtención del material deseado es más rápida que con los tradicionales. Una importante limitación de las nuevas técnicas, al menos por ahora, es que, como ya se ha dicho, sólo se pueden transferir genes bien identificados, lo que deja fuera de órbita los sistemas poligénicos, responsables de multitud de caracteres del mayor interés agronómico: rendimiento, ciclos biológicos, resistencias duraderas y estables a plagas y enfermedades, etc.

Ha de tenerse en cuenta, asimismo, que el destino de los genes transferidos por estas técnicas es el mismo que el de los genes «naturales»: en los casos de genes de resistencia, por ejemplo, son tan sensibles a ser vencidos por los de virulencia del patógeno como los demás. Los de resistencia a herbicidas pueden causar un mayor uso de los fitoquímicos, pero no necesariamente si se les maneja con el conocimiento técnico adecuado. La ingeniería genética es poderosa al salvar todas las barreras, pero el cuidado a tener con sus productos es el mismo que el que ha de tenerse con cualquier obtención de la mejora.

El campo de aplicación de estas técnicas crece de día en día, aunque la consecución de un buen resultado diste mucho de ser el «llegar y vencer» de los biotecnólogos puros: cada logro implica un tremendo trabajo de equipos poderosos en lo material y en lo humano. Es frecuente que, una vez obtenida la planta transgénica, se vean modificados, sin haberlo querido por supuesto, muchos caracteres importantes (por ejemplo, en los primeros arroces transgénicos con un gen de resistencia a la kanamicina, las plantas

resultaron ser más pequeñas, de floración más tardía, con semillas de forma alargada, etc.); otras veces se aprecia la falta de expresión del gen introducido. Todo ello indica que el trabajo no se termina en el laboratorio.

En pocos casos, hoy en día, se ha alcanzado la fase de explotación comercial, lo que no impide que la superficie sembrada con variedades transgénicas pase de los quince millones de hectáreas en todo el mundo (básicamente de soja, maíz y algodón, siguiéndoles colza, patata y tabaco, y, en perspectiva, algunas otras).

Entre los casos de mayor interés pueden citarse los siguientes, que, en su mayoría, han pasado de la fase experimental a la de campo:

4.1. Resistencia a herbicidas

De gran repercusión en la prensa por las protestas de las organizaciones ecologistas es la obtención de plantas transgénicas con resistencia a varios herbicidas (principalmente glifosato, glufosinato y bromoxinil). Los genes transferidos han tenido, en general, origen bacteriano (en particular, para el glifosato, *Salmonella typhimurium* y, recientemente, *Agrobacterium tumefaciens*), pero también se les ha encontrado en petunia y *Arabidopsis*. Se han transformado muchas especies, pero son pocas por ahora las que han pasado ya a la explotación comercial (tabaco, soja, colza, maíz, remolacha y algodón). Debe indicarse que también se ha conseguido resistencia a herbicidas mediante selección *in vitro*, sin recurrir a ingeniería genética. Hay también numerosos programas de selección tradicional con el mismo objetivo.

4.2. Resistencia a plagas

Es el caso que nos ha servido para explicar el proceso. Como en el caso de los herbicidas, este campo ha registrado un gran éxito y no menor repercusión a causa de la transferencia a plantas superiores de genes de una bacteria (*Bacillus thuringiensis*), codificadores de las proteínas Bt que confieren resistencia a insectos, en particular contra lepidópteros, coleópteros y dípteros. Además de su eficacia como insecticida (las propiedades de tales proteínas eran conocidas desde principios del siglo xx, existiendo preparaciones comerciales de esporas de la bacteria que se utilizaban como insecticidas naturales), hay que señalar que las proteínas Bt no son tóxicas para otros organismos; de ahí su calificación periodística de *ecoinsecticida*. Existen en cultivo, experimentación y registro numerosas variedades transgénicas de diversos cultivos, especialmente algodón (al gusano de la cápsula), patata (al escarabajo) y maíz (al taladro); también en ensayo se pueden citar de tabaco, tomate, soja, remolacha, etc. Las dos primeras variedades trans-

génicas registradas en España (abril de 1998) lo han sido precisamente de maíz a taladro.

Los genes Bt son, sin duda, los más importantes entre los que tienen efectos insecticidas, pero no los únicos; se han descubierto otros en otras especies, a veces con efectos muy limitados (por ejemplo, en judías silvestres a un gorgojo, habiendo sido transferido por simple cruzamiento a variedades cultivadas), y otras con más amplio espectro de acción, como los encontrados en el caupí (*Vigna unguiculata*) o en la judía (*Phaseolus vulgaris*) contra el gorgojo común de la judía; este último ya ha sido transferido a guisante, existiendo ya material en ensayo comercial.

4.3. Resistencia a enfermedades

Los casos más avanzados son los de resistencias a virus en tabaco, patata, tomate, soja y alfalfa y albaricoquero, pero todavía con escasa repercusión comercial; existen ensayos de campo avanzados en patata (al enrollamiento de la hoja), trébol blanco y soja (a sendos mosaicos). En grandes superficies de China se han sembrado tomates transgénicos resistentes al virus del mosaico del pepino y de tabaco al virus del mosaico.

4.4. Silenciado de genes

Bien conocido es el caso del tomate *flavr-savr*, capaz de conservarse largo tiempo sin descomponerse. Se ha logrado su obtención introduciendo como gen la secuencia complementaria del gen que codifica la galacturonasa, una de las enzimas necesarias para la maduración al permitir que las células que forman el fruto se «despeguen» unas de otras (no es la única; por eso el tomate termina descomponiéndose, pero mucho más tarde que el normal). Se producen así dos ARNm con secuencias de nucleótidos complementarias, por lo que, cuando se encuentran en el citoplasma celular, se aparean el uno con el otro formando una doble hélice e inactivándose forzosamente el auténtico ARNm, esto es, el que lleva el código para fabricar la galacturonasa. Fue, como bien se sabe, el primer alimento «transgénico» (sin serlo realmente, pues, como se ha dicho antes, simplemente se le inactiva un gen por medio de ese mismo gen), lo que provocó una reacción en contra de las más diversas organizaciones tan tremenda como poco justificada científicamente.

La técnica es aplicable a cualquier otra especie siempre que se consiga aislar el gen que sintetiza alguna enzima crítica en la maduración o en la síntesis de alguna sustancia que se desea eliminar. Tal es el caso del café sin cafeína: a la planta de café se le silenció el gen que codifica la xantosina transferasa que dispara el comienzo de la síntesis de cafeína. Se espera que

estos primeros cafetos den sus primeros frutos en el año 2000; debe indicarse que también se siguen líneas paralelas de mejora por medio de cruza-
mientos con especies silvestres que no sintetizan cafeína.

4.5. Fijación de nitrógeno

Las bacterias fijadoras de nitrógeno que viven en simbiosis con las leguminosas han sido transformadas para hacer más eficaz la fijación. Los únicos ensayos conocidos que merezcan ya el nombre de extensivos se han realizado en China. Otra línea de trabajo, la transferencia a cereales de los genes de nitrificación de dichas bacterias, es enormemente compleja al estar implicados muchísimos genes, tanto de la leguminosa como del rizobio.

4.6. Resistencia a estreses abióticos

Hasta ahora no se han lanzado variedades transgénicas en auténticos ensayos de campo, pero hay multitud de equipos que trabajan en esa línea, en particular sobre tomate, buscando la transferencia de genes responsables de las *proteínas de estrés salino*. En menor grado, también se intenta la transferencia de genes que producen proteínas de respuesta a los estreses térmico e hídrico. Por el momento, se toman dichas proteínas como uno de los factores que determinan la respuesta global de la planta frente al estrés, pero no cabe duda que permitirán un mayor conocimiento de la genética de un carácter complejo y una ayuda en la selección.

4.7. Androesterilidad

Se han obtenido plantas de colza y tabaco androestériles por medio de un gen compuesto de dos partes: una que sólo se expresa en el tejido de la antera que rodea los granos de polen y otra que codifica la síntesis de una enzima que destruye el ARN en las células de dicho tejido. El procedimiento podría ser absolutamente general para cualquier especie, con lo que se lograría producir híbridos comerciales con la mayor facilidad.

4.8. Otros ejemplos

Muchos otros casos se podrían mencionar entre los que ya están en ensayos de campo. Entre ellos, puede citarse la transferencia de un gen de girasol que produce una proteína rica en aminoácidos azufrados y al menos dos leguminosas: guisante y altramuza. Asimismo, la transferencia a la rosa del gen de petunia responsable de la síntesis de delphinidinas para conseguir

rosas de color azul o la introducción en una variedad de clavel blanco de dos genes de antocianinas para los colores rojo y azul (el color rojo existe en clavel, por supuesto; se trataba de comprobar la eficacia del método). En estos últimos casos, el éxito de la introducción fue indudable, pero no lo fue tanto el resultado conseguido hasta el presente en lo que respecta a los colores. Ello se debe a que no basta un gen para producir el efecto deseado. Los genes funcionan coordinadamente con otros en complejas cadenas de síntesis que, por supuesto, han de tenerse en cuenta al transferir genes de una especie a otra: las cadenas de genes pueden no ser idénticas.

5. LA POLÉMICA SOBRE PLANTAS TRANSGÉNICAS

Lo que provoca la polémica, fundamentalmente, es la posibilidad de que bacterias portadoras de genes extraños puedan «escaparse» del laboratorio e instalarse y multiplicarse en el intestino humano, de donde su ADN, conteniendo los genes nocivos para el hombre, pudiera pasar al torrente sanguíneo humano, integrarse en algún cromosoma de alguna célula y transformarla en cancerosa. Tal sucesión de acontecimientos es inverosímil a causa de los numerosos pasos que requiere, cada uno de los cuales de pequeñísima probabilidad de ocurrencia: escape, entrada en el intestino, adaptación en él, rotura de la bacteria, pase de su ADN (sin ser digerido o, si lo es en parte, con mantenimiento del segmento que lleva el gen nocivo intacto) a otras bacterias intestinales o, atravesando las paredes intestinales, a la sangre, transporte en ésta sin ser destruido por nuestras defensas, paso a través de alguna pared celular, entrada en un citoplasma sin ser destruido por enzimas de restricción, paso por la membrana nuclear al núcleo, incorporación (todavía intacto) a un cromosoma, expresión correcta de su información. Es, en conjunto, un *suceso de probabilidad nula* (se llaman así en estadística los sucesos de probabilidad prácticamente nula pero de los que no se puede decir que *no* pueden ocurrir: por ejemplo, que al lector le caiga en la cabeza un meteorito al terminar de leer este párrafo).

5.1. El uso e ingestión de nuevos productos («transgénicos»)

No se comprende, por supuesto, qué peligro puede haber en utilizar ropas de algodón resistente a insectos aunque sea transgénico: el ADN no pasa a la fibra, que es pura celulosa. Lo mismo se puede decir de un aceite obtenido de plantas transgénicas: el ADN se quedó en la prensa. No parece, tampoco, que colocar en casa un ramo de claveles «violeta transgénico» nos produzca daño.

Así, pues, el problema para los críticos reside principalmente en la ingestión de los propios órganos con ADN *extraño* por ingeniería genética, esto

es, semillas, frutos, hojas. Ello debería eliminar de la crítica algunos organismos como el tomate *flavr-savr*, de maduración retardada, puesto que lo que se ha hecho es silenciar un gen propio, el que permite la descomposición del fruto; no tiene, pues, nada de fuera. Sin embargo, es bien sabido el rechazo que provocó y aún provoca su comercialización. Vale la pena comentar que la expresión *alimento transgénico* sólo se utiliza en España; en los países de nuestro entorno tales productos se denominan sencillamente *nuevos alimentos*. En todo caso, para tales alimentos se han establecido una cantidad exhaustiva de pruebas, siguiendo el principio de la *equivalencia sustancial* aceptado por la Organización Mundial de la Salud en 1995 y por la FAO en 1996. No es otra cosa que admitir como equivalentes dos alimentos, uno de ellos el de partida y el otro su «transgénico», cuando los análisis pertinentes indiquen, dentro de los márgenes estadísticamente admisibles de variación, la igualdad de caracteres biológicos.

Pero pensemos en un organismo auténticamente transgénico: una patata resistente a insectos, por ejemplo. Cuando ese nuevo ADN entra en nuestro aparato digestivo, lo digerimos, como hacemos con la carne y el pan; de igual forma que la digestión de proteínas produce aminoácidos (sus componentes elementales), el ADN, transgénico o tradicional, se descompone en nucleótidos sin que ninguno de ellos lleve la marca de «transgénico». Sólo hay que pensar en la cantidad de ADN no transgénico que ingerimos diariamente en todos los alimentos y en que todavía no se ha oído ningún caso en que el ADN de la carne de vacuno, cordero, etc., haya tenido efecto alguno sobre el mensaje hereditario del hombre o en su expresión.

5.2. La resistencia adquirida a antibióticos

Los críticos más preparados no insisten sobre la ingestión de productos transgénicos *per se*, sino sobre un aspecto más técnico: los genes de resistencia a antibióticos que se utilizan como marcadores en los vectores del gen que queremos transferir. Los críticos mantienen que estos genes pueden pasar de la planta transgénica a una bacteria cualquiera (ese proceso se llama *transferencia horizontal*); ésta podría pasar el gen a otras bacterias y, finalmente, una de ellas podría penetrar en el aparato digestivo humano con el consiguiente peligro para el hombre, según se ha dicho más arriba. Es, evidentemente, otro suceso de probabilidad nula, aunque nadie puede *asegurar* que no ocurra.

Ahora bien, en primer lugar, nunca se ha demostrado la transferencia horizontal de ADN de planta a bacteria; se estima que la probabilidad de que tal suceso ocurra debe ser inferior a 10^{-18} (es decir, una cantidad más de cien veces inferior a la probabilidad de dos plenos seguidos en la lotería primitiva española). También hay que decir que aspiramos e ingerimos gran

cantidad de bacterias a través del aire, de las bebidas y de los alimentos, bacterias de las cuales un buen porcentaje son *naturalmente* resistentes a antibióticos, como lo son una cierta proporción de las existentes en nuestros intestinos. Todo esto se sabe desde mucho antes de que apareciera la ingeniería genética (en realidad, desde poco tiempo después de que se difundiera el uso de antibióticos), y no es nada extraño que así sea: lo mismo que hay plantas y animales resistentes a un buen número de enfermedades, hay bacterias que lo son a los elementos que las atacan. Todo ello es, obviamente, fruto de la selección natural. Pues bien: con esas bacterias convivimos y no vemos que haya ocurrido ningún suceso nefasto como los imaginados para los productos de la ingeniería genética.

Veamos el caso de los dos antibióticos más usados como marcadores en ingeniería genética: la kanamicina y la ampicilina. El primero no tiene ninguna relación con el hombre. Que una bacteria, intestinal (*E. coli*) o no, adquiera resistencia a kanamicina, que se instale en cualquier órgano humano, etc., no tiene absolutamente ninguna repercusión ni para el hombre ni para ninguna colonia de bacterias, pues la kanamicina no llegará nunca al hombre por no usarse más allá de los límites del laboratorio. El caso de la ampicilina es distinto: este antibiótico sí se aplica contra enfermedades del hombre; pero supuesta una célula de *E. coli* transformada e instalada en el intestino, *si es que llega a esa situación*, no tendrá superioridad sobre las bacterias no portadoras del gen de resistencia *a menos que vivan en presencia del antibiótico*, por lo que habría que estarlo tomando de forma continua para favorecer la nueva cepa resistente. Y, mientras no se tomara, lo que produciría el gen de resistencia es una carga genética a las células portadoras por tener un gen fabricando proteínas que no sirve para nada. Su destino, en ausencia de ampicilina, sería semejante al de cualquier planta cultivada que quedara abandonada en un baldío o, aún mejor, en un terreno totalmente agreste.

Hay que añadir otro argumento más. No hay que pensar en las consecuencias tremendistas que tendrá la aparición de bacterias resistentes a antibióticos por ingeniería genética, puesto que mucho antes de que ésta apareciera ya teníamos tales bacterias. Dejando aparte la resistencia *natural* que, como se ha dicho, existe en todas las poblaciones bacterianas, han surgido muchas más cepas, y más peligrosas, porque el hombre creó el ambiente propicio para que se propagaran nuevas mutaciones: dicho ambiente no es otro que el uso masivo, constante e indiscriminado de todo tipo de antibióticos. Pocos hospitales en el mundo están libres de tal problema. Si se originara alguna nueva cepa bacteriana resistente por medio de la ingeniería genética, no sería sino una más, y por cierto bien débil para llevar una vida independiente a causa de su previa «domesticación» para servir en laboratorio, cosa que no sucede en las cepas originadas por mutación y filtradas por la selección natural a causa del mal manejo de antibióticos, cepas que son agresivas como un animal salvaje.

Finalmente, hay que recordar el origen de emplear genes de resistencia a antibióticos: son simples marcadores que nos señalan la presencia del gen que nos interesa. En la actualidad se preparan los vectores de tal forma que tales marcadores se inactivan tras la selección. Asimismo, podrían utilizarse otros marcadores para poder evitarlos. Serían perfectos como tales aquellos genes que fueran «neutros», inocuos desde el punto de vista funcional, para evitar problemas una vez transferidos al organismo superior que se quiere transformar. Se les busca activamente y se encontrarán, como de hecho ya se han encontrado (por ejemplo, tolerancia a metales pesados, o el gen *lacZ* y un medio de cultivo que produce fluorescencia en las células que lo llevan si se iluminan con luz ultravioleta), aunque, por el momento, los mejores marcadores sigan siendo, desde un punto de vista práctico, los de resistencia a antibióticos.

5.3. Los plaguicidas

Se dice que, si siembra variedades transgénicas resistentes a herbicidas, por ejemplo, el agricultor empleará mayores dosis de dichos productos, con consecuencias perjudiciales tanto para el hombre, si se alimenta del producto, como para el ambiente. Esto puede ser cierto, pero no depende del producto transgénico, sino de una *buena técnica agrícola* y, evidentemente, de un buen control de calidad del producto final, sea éste para alimentación humana o no. Pero este cuidado debe tenerse con cualquier producto, sea transgénico o no; no pocos cultivos están recibiendo cantidades ingentes de sustancias químicas y se venden y consumen prácticamente sin control a pesar de todas las regulaciones existentes.

Además, el abuso de un mismo plaguicida se volverá como un bumerán contra el agricultor, pues creará una presión de selección tan grande en fauna o flora que no tardarán en aparecer malas hierbas, plagas y enfermedades resistentes al plaguicida en cuestión (lo mismo que el excesivo uso de antibióticos, que no la biotecnología, originó toda una pléyade de bacterias resistentes), con el resultado de que habrá que abandonarlo en beneficio de otros. Es decir, por su propio bien, el agricultor deberá alternar cultivos y plaguicidas sin abusar de ninguno para no crear organismos resistentes, técnica agrícola por cierto bien antigua, bien eficaz, pero bien olvidada.

5.4. El escape de genes de resistencia

El peligro de que los genes de resistencia a insectos, herbicidas, etc., transferidos por ingeniería genética pasen por cruzamientos espontáneos a especies silvestres emparentadas con la cultivada es posible, pero no porque sean genes «especiales», sino porque eso puede ocurrir, y ocurre desde

que existe la agricultura, con todo gen existente en una especie cultivada siempre que se pueda cruzar con alguna otra especie.

5.5. La ingeniería genética y el subdesarrollo

Los críticos dicen que la ingeniería genética está sirviendo a los países desarrollados y no al llamado Tercer Mundo. Es cierto. La aplicación de estas técnicas es costosa, requiere una espléndida infraestructura material, personal bien preparado, y, en definitiva, todo lo que implica una organización que invierte grandes sumas de dinero en conseguir resultados prácticos.

Pero la crítica no es sólo aplicable a la biotecnología: la simple fabricación de abono nitrogenado cae fuera de las posibilidades de la mayor parte de los países en desarrollo, por indicar algo tan natural para la sociedad de países desarrollados; no existe, en realidad, una sola técnica que no haya sido creada para el beneficio de éstos, o, quizá mejor dicho, para servir al innovador en una sociedad capitalista. (Pero la «revolución verde» sí creó variedades para el Tercer Mundo, y, a pesar de todo, sufrió una crítica feroz: que había sido diseñada para incrementar aún más la dependencia de éste.) El problema no lo constituyen, pues, las técnicas, que siempre son políticamente neutras. El problema es el propio hombre cuando las aplica.

5.6. Las patentes de organismos vivos

La aparición de organismos transgénicos ha suscitado una polémica respecto a qué es lo que se debe patentar o registrar. No hay solución aceptable para todos, al menos por el momento.

6. LOS NUEVOS ORGANISMOS

Consciente o inconscientemente, el hombre domesticó, seleccionó, cruzó razas y aun especies; ha producido mutaciones artificiales, poliploides, nuevas especies para la agricultura como el triticale; ha transferido plantas y animales de un continente a otro, ocasionando como consecuencia una infinidad de mestizajes que nunca hubieran existido en la faz de la Tierra... Con todo ello, ha fundido sistemas genéticos de innumerables especies, los ha partido, amalgamado y reventado, pero todo ello parece no ser «modificación». Parece que lo es tan sólo la transferencia limpia y precisa de un *solo gen* de una especie a otra.

Los nuevos organismos son sólo eso: nuevos organismos necesarios para una nueva agricultura. Es una nueva revolución agrícola. No sabemos

cómo acabará, como nadie que esté viviendo una revolución de cualquier signo sabe cuál será el final. Pero los nuevos problemas necesitan nuevos métodos; así, hace diez mil años, la *selección automática* permitió el paso a un nuevo sistema económico, y hace unos trescientos, el cruzamiento llevó la mejora a una nueva frontera. Es el turno de una nueva técnica para una nueva y necesaria agricultura.