

tema 37

## BIOLOGÍA Y GEOLOGÍA

**37. Biotecnología. Tecnología del ADN recombinante.  
Transgénicos u organismos modificados  
genéticamente. Terapias génicas.  
Bioseguridad y medio ambiente.  
Aspectos éticos y sociales  
de las nuevas tecnologías.**

- 37.1. Biotecnología. Tecnología del ADN recombinante.
- 37.2. Transgénicos u organismos modificados genéticamente.
- 37.3. Terapias génicas. Bioseguridad y medio ambiente.
- 37.4. Aspectos éticos y sociales de las nuevas tecnologías.



## SIMBOLOGÍA UTILIZADA EN EL TEMARIO

### NOTA ENLACE

---



Link con otros temas del temario oficial. Para que aproveches al máximo tu tiempo de estudio y para que tengas en cuenta en todo momento los bloques de contenido del temario.

### CONSEJO

---



Indicaciones, consejos y pequeños trucos que, al margen del desarrollo expositivo del tema, pueden ayudarte en tu preparación.

### PREGUNTA CLAVE

---



Preguntas de respuesta abierta, situadas al final de un epígrafe o fragmento del tema, cuya respuesta te da las claves para saber si has asimilado o no el fragmento que acabas de estudiar o leer.

### RECORDANDO CONCEPTOS

---



Recordatorio de conceptos básicos o previos, que has de tener en cuenta para un óptimo estudio del tema. Nociones aclaratorias vinculadas con el tema tratado.

### NOTA

---



Una aclaración o nota al margen de la exposición del tema. Sólo la encontrarás en casos excepcionales.

### CONSULTA EN EL ANEXO

---



Remisión al apéndice o al anexo del temario o del tema en concreto para que amplíes la información legislativa de tu Comunidad o sobre cualquier otro aspecto relevante.

## **1. BIOTECNOLOGÍA. TECNOLOGÍA DEL ADN RECOMBINANTE**

---

- 1.1. BIOTECNOLOGÍA. DEFINICIÓN Y VISIÓN HISTÓRICA
- 1.2. APLICACIONES DE LA BIOTECNOLOGÍA
  - 1.2.1. Aplicaciones médico-farmacéuticas
  - 1.2.2. Aplicaciones en agricultura y ganadería
  - 1.2.3. Aplicaciones en la industria agroalimentaria
  - 1.2.4. Aplicaciones medioambientales
  - 1.2.5. Otras aplicaciones industriales
- 1.3. INGENIERÍA GENÉTICA
- 1.4. HERRAMIENTAS EMPLEADAS EN INGENIERÍA GENÉTICA
  - 1.4.1. Enzimas utilizadas en ingeniería genética
  - 1.4.2. Vectores
  - 1.4.3. Hospedadores
- 1.5. TÉCNICAS EMPLEADAS EN INGENIERÍA GENÉTICA
  - 1.5.1. Hibridación
  - 1.5.2. Secuenciación del ADN
  - 1.5.3. PCR
  - 1.5.4. Librerías de ADN
  - 1.5.5. Electroforesis

## **2. TRANSGÉNICOS U ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE**

---

## **3. TERAPIAS GÉNICAS. BIOSEGURIDAD Y MEDIO AMBIENTE**

---

- 3.1. TERAPIAS GÉNICAS
  - 3.1.1. Definición y aspectos generales
  - 3.1.2. Tipos de terapia génica
  - 3.1.3. Metodología
  - 3.1.4. Perspectivas de la terapia génica
- 3.2. BIOSEGURIDAD Y MEDIO AMBIENTE

## **4. ASPECTOS ÉTICOS Y SOCIALES DE LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS**

---

- 4.1. BIOÉTICA
- 4.2. INGENIERÍA GENÉTICA Y SUS ASPECTOS ÉTICOS



## INTRODUCCIÓN

Durante muchos años se han utilizado organismos vivos para la elaboración de alimentos y otros productos de utilidad para la humanidad. Con el desarrollo de la ingeniería genética se ha tratado de aplicar esta metodología a la agricultura, ganadería y a la moderna biotecnología para la elaboración de alimentos y otros productos industriales. A su vez, el conocimiento adquirido en los últimos años sobre el genoma nos ha permitido comprender mejor las limitaciones y expectativas de vida, las bases moleculares de algunas enfermedades, los mecanismos de la diferenciación celular, la regulación de la expresión de los genes, la biodiversidad de los individuos y las especies en la naturaleza. Estos conocimientos, sumados a los derivados del Proyecto Genoma Humano, tendrán una repercusión directa sobre las nuevas terapias basadas en la utilización de elementos génicos, constituyendo los cimientos de la medicina molecular del siglo XXI.

Pero la aplicación de todos estos descubrimientos no está exenta de problemas éticos y sociales, y en algunos casos plantean dilemas sobre su utilización e impacto en el medio ambiente.

## 1. BIOTECNOLOGÍA. TECNOLOGÍA DEL ADN RECOMBINANTE

### 1.1. BIOTECNOLOGÍA. DEFINICIÓN Y VISIÓN HISTÓRICA

La biotecnología moderna constituye una ciencia multidisciplinar, que podríamos definir como la aplicación de organismos, sistemas y procesos biológicos en la industria y en los servicios.

La biotecnología como ciencia aplicada se alimenta de numerosas áreas científicas, como la bioquímica, microbiología, farmacología, biofísica, citología, química orgánica, zootecnia, fitotecnia, entre otras, y más recientemente de la ingeniería genética, la informática y la electrónica.

La definición anterior puede extenderse y comprender cualquier proceso en el que se utilicen organismos, tejidos, células, orgánulos o enzimas aislados para convertir materias primas de tipo biológico en productos de mayor valor, así como ciertos aspectos de la ganadería, agricultura y silvicultura en los que se utilizan técnicas de propagación o manipulación genética *in vitro*.

La biotecnología ha evolucionado históricamente hasta producir un gran impacto actual en la industria, la medicina, la agricultura, la ganadería y el medio ambiente.

Los aspectos microbiológicos de la biotecnología han evolucionado durante siglos como una habilidad artesanal, más que como aplicación científica. Cabe destacar la antigua fabricación de la cerveza, el vino, el queso y otros alimentos lácteos fermentados. Durante siglos los métodos de producción se conocían bien, pero los mecanismos microbiológicos y bioquímicos pasaron desapercibidos. De hecho hasta los siglos XVII y XVIII no fueron identificados los microorganismos como responsables de los procesos biotecnológicos. Con la base del conocimiento científico, a los anteriores productos se añadieron antibióticos, proteínas, enzimas, vacunas, etc.

Pero, sin duda, el gran empuje científico producido dentro del campo de la biotecnología ha sido el descubrimiento y desarrollo de la tecnología del ADN recombinante, que con otros avances de la biología molecular y celular han constituido el fundamento de la biotecnología moderna. Ellos han permitido manipular el material genético de determinadas células de manera directa para adquirir una mejor comprensión y control de los productos biotecnológicos, así como la transferencia de genes entre diferentes organismos.

La investigación actual y futura en genética molecular aplicando la tecnología del ADN recombinante pasa por el desarrollo de los últimos avances de la genómica y proteómica para su aplicación biomédica<sup>1</sup>.



Figura 1. La biotecnología.

<sup>1</sup> Para más información sobre esto, consulta el tema 47.

## 1.2. APLICACIONES DE LA BIOTECNOLOGÍA

La biotecnología moderna está ligada al desarrollo de la ingeniería genética; entre los campos de aplicación figuran:

### 1.2.1. Aplicaciones médico-farmacéuticas

En medicina una importante proporción de las inversiones en biotecnología van dirigidas a la salud humana y específicamente al descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos. Sin duda, el área de mayor aplicación de la ingeniería genética es la industria farmacéutica, que ha creado numerosos laboratorios y equipos de investigación que trabajan en este campo.

Por otro lado, existe un número considerable de desórdenes patológicos que tienen, más o menos directamente, una causa genética. La secuenciación del genoma humano abre nuevas expectativas en este ámbito, y enfermedades como el párkinson, alzhéimer, hemofilia, síndrome de Down, multitud de patologías cardíacas, infecciosas y diversos tipos de cáncer, etc., podrían beneficiarse directamente del conocimiento del genoma humano.

Las sustancias terapéuticas que se fabrican o que se espera pronto fabricar, gracias a bacterias transformadas, en condiciones económicas ventajosas son muy variadas.

La primera proteína sintetizada por un gen de mamífero en bacteria fue la hormona somatostatina, a la que le han seguido hormonas humanas como la insulina o la hormona del crecimiento, moléculas como el interferón, que son usadas por el organismo como medio de defensa, o la eritropoyetina, que se administra a pacientes con insuficiencia renal. Actualmente ya se producen una elevada cantidad de antibióticos por fermentación utilizando microorganismos modificados genéticamente.

Entre las biotecnologías empleadas en biomedicina, cabe destacar:

- Elaboración de pruebas o test de diagnóstico médico de enfermedades como el utilizado para la anemia falciforme o la fibrosis quística.
- Terapia génica, mediante la cual se inserta un gen funcional a un paciente humano para corregir un defecto genético o para dotar a las células de una nueva función<sup>2</sup>.
- Las llamadas vacunas génicas, que evitan la utilización de las vacunas clásicas, que pueden desencadenar otras reacciones inmunológicas. Es el caso del virus de la hepatitis B, cuya proteína antigénica ha sido producida por ingeniería genética.
- Investigaciones en inmunoquímicas para la producción de anticuerpos monoclonales obtenidos por manipulación genética, que asociados al marcaje radiactivo o la inmunofluorescencia han permitido rápidos progresos en el conocimiento de los receptores de las membranas celulares en el sistema nervioso y las glándulas endocrinas. Estos descubrimientos han llevado a modificar la concepción de ciertas enfermedades, poniendo en juego a los mediadores químicos, y un día podrán determinar nuevas terapias.
- Producción de anticuerpos, pues la ingeniería genética permite, después de la identificación de un anticuerpo, producirlo en cantidades apreciables. La síntesis de inmunoglobulinas antitóxicas (tétanos, botulismo) ha sido realizada en el laboratorio, conduciendo a la sustitución de los sueros actuales, que contienen una gran cantidad de proteínas equinas alergénicas, por soluciones de inmunoglobulinas específicas.
- Investigación en técnicas de clonación celular y obtención de células madre pluripotentes inducidas que, obtenidas mediante reprogramación de células adultas de mamíferos, evitan utilizar o destruir embriones para obtener células que se encuentran en un estado similar al embrionario.
- Técnicas de reproducción asistida, como transferencia intratubárica de gametos, fecundación in vitro e inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

<sup>2</sup> Esta técnica se estudia más ampliamente en el apartado 4 de este tema.

### 1.2.2. Aplicaciones en agricultura y ganadería

La nueva biología molecular ha permitido, utilizando cultivos de células vegetales y animales, la obtención de plantas y animales transgénicos que portan genes exógenos de utilidad, importante contribución al desarrollo de la ingeniería genética de plantas y animales.

#### ► Ingeniería genética en plantas

Las técnicas de biología molecular aplicadas al campo de la agricultura han revolucionado la **mejora genética** clásica por diversos motivos. Por un lado, permiten crear nuevos alelos (mutagénesis) sin esperar a que estos se produzcan de manera natural. Por otro, permiten introducir en una planta aquellos genes que nos interesen incluso de otros organismos; este mecanismo acorta significativamente el tiempo de muchas investigaciones.

Algunas de las ventajas que aporta y se esperan de la ingeniería genética de plantas son el aumento en productividad, reduciendo los costes, las innovaciones y mejoras en los alimentos y las prácticas agrícolas que podrían ser más ecológicas.

Algunas de las aplicaciones de las plantas transgénicas son:

- Plantas resistentes a determinados virus, como el mosaico del tabaco, al producir proteínas que inhiben la infección.
- Plantas resistentes a herbicidas, como la soja.
- Plantas resistentes a plagas de insectos, al producir toxinas letales para ellos.
- Plantas con coloraciones diferentes, utilizadas en ornamentación.

Se está estudiando la posibilidad de que, mediante manipulación genética, se introduzcan genes de la fijación del nitrógeno atmosférico en las células de las plantas para evitar el abono de nitrógeno de los campos cultivados.

#### ► Ingeniería genética en animales

Uno de las razones de aplicar la ingeniería genética a los animales es mejorar la calidad de la especie animal, o hacerlos crecer más rápidamente, o con menos requerimientos en su alimentación. En la actualidad la clonación es la técnica más utilizada para la obtención de animales transgénicos.

Entre los animales utilizados con estos fines están las vacas, para obtener una mayor producción de leche y carne, ovejas, cerdos, peces, entre otros.

Utilizar estos animales como biorreactores es una de las posibles aplicaciones. Muchas sustancias de interés biológico se podrían obtener en grandes cantidades junto con la leche de animales transgénicos.

Otro uso de interés con animales es el de facilitar a los investigadores el tratamiento de enfermedades graves, como es la utilización de ratones transgénicos denominados *knock-out*. En la investigación médica sirven como modelos de enfermedades de origen genético o de infecciones virales.

### 1.2.3. Aplicaciones en la industria agroalimentaria

Las plantas transgénicas se emplean en su mayoría en la alimentación para producir los llamados **alimentos modificados genéticamente**, que en la Unión Europea deben ir perfectamente identificados con una etiqueta y han supuesto una gran controversia.

El conocimiento que se tiene de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* como microorganismo industrial ha abierto el camino a la mejora de las levaduras por ingeniería genética, al conseguir que este sea capaz de fabricar proteínas de alto valor añadido, destinadas a la industria farmacéutica, veterinaria y agroalimentaria.

Otro ejemplo es la renina, utilizada en la industria para la fabricación de quesos, que es obtenida por ingeniería genética.

#### 1.2.4. Aplicaciones medioambientales

La aplicación más extendida y que conlleva un proceso natural y sin prácticamente intervención genética es el tratamiento de aguas residuales por medio de las depuradoras. En ellas se encuentran los digestores de lodo, en los cuales las bacterias descomponen la materia orgánica y la convierten en sustancias que pueden posteriormente ser utilizadas como abonos.

Se han podido codificar los genomas de levaduras y bacterias de forma que puedan utilizarse para **degradar los hidrocarburos** del petróleo, y ya se están realizando ensayos para emplearlos en la limpieza de vertidos accidentales de petróleo y otras labores de biorremediación.

Asimismo la investigación para **eliminación de metales pesados**, como por ejemplo el plomo y el mercurio, está muy avanzada. El plomo resulta venenoso para la mayoría de los microorganismos, pero hay algunos que se dedican a extraerlo de su entorno. Estos podrían ser manipulados genéticamente para aumentar su eficiencia y, cultivados en grandes charcas, utilizarse para la eliminación de metales peligrosos que hayan contaminado suelos, después de lo cual se desecharían en vertederos especiales.

Otra posibilidad futura de su aplicación medioambiental consiste en diseñar genéticamente microorganismos especiales que sean capaces de eliminar ciertos tipos de contaminantes, como por ejemplo herbicidas o pesticidas, que persisten durante mucho tiempo en el medio ambiente.

En el campo de la conservación de la biodiversidad, la biotecnología moderna puede ayudar a **recuperar especies amenazadas** o en peligro de extinción utilizando técnicas de clonación animal y de fecundación in vitro, por ejemplo.

#### 1.2.5. Otras aplicaciones industriales

Un producto energético es el alcohol, que se obtiene por medio de la fermentación de las levaduras. La ingeniería genética puede ayudar en este proceso biotecnológico buscando cepas de levaduras manipuladas genéticamente que aumenten la producción de alcohol y que el proceso sea lo más eficaz posible.

Además, la biotecnología moderna se utiliza para:

- Obtención de enzimas, como en la industria de fabricación de papel, en la que ya se están utilizando celulasas producidas por ciertos hongos para degradar la celulosa.
- Obtención de aminoácidos: L-glutamato, L-lisina, L-treonina, L-fenilalanina, etc.
- Obtención de ácidos orgánicos: ácido cítrico, glucónico, láctico, etc.

### 1.3. INGENIERÍA GENÉTICA

---

El año 1970 marca un momento importante en el desarrollo de la genética molecular<sup>3</sup>; es el comienzo de la manipulación enzimática del material genético y, por consiguiente, la aparición de la ingeniería genética, que constituye la más reciente evolución de la manipulación genética. Los procedimientos y técnicas que se utilizan reciben el nombre de **tecnología del ADN recombinante** o clonación molecular del ADN. Denominaremos **ADN recombinante** a una molécula de ADN producida a partir de fragmentos que provienen de organismos diferentes o que en el organismo original se encuentran en diferente ordenación.

3 Para más detalles sobre genética molecular, consulta el tema 36.

La ingeniería genética comprende la totalidad de las técnicas dirigidas a alterar o modificar el material hereditario de algunas especies, y ha supuesto un avance extraordinario en la comprensión del genoma de células eucariotas y del genoma humano en particular.

Estos avances han permitido, entre otras cosas, el diagnóstico de muchas enfermedades hereditarias, y es probable que posibiliten un tratamiento con éxito de estas mediante terapia génica.

La ingeniería genética utiliza una serie de **herramientas moleculares**, como ADN, enzimas, vectores y hospedadores, y una serie de **técnicas para manipular el ADN**, como hibridación, secuenciación de ADN y PCR.

Estas técnicas están encaminadas a la **clonación molecular** y posterior expresión de los genes para su aplicación en diversos campos de la biotecnología moderna: estudios de regulación génica, expresión de proteínas recombinantes, animales y plantas transgénicas (Figura 2).

Clonar consiste en producir un elevado número de copias de un mismo sistema; en nuestro caso, genes o secuencias de ADN. La clonación de ADN requiere los siguientes pasos:

1. Ruptura con enzimas específicas de un ADN original en fragmentos y posterior aislamiento de los fragmentos o genes que sean de interés.
2. Un vector de ADN que pueda multiplicarse en el huésped, y una técnica para unir el ADN de interés con dicho vector y formar ADN recombinante.
3. Un mecanismo para introducir la combinación ADN-vector en el huésped. Mediante transformación si es a bacterias, o mediante transfección si es a células eucariotas.
4. Un organismo huésped en donde se realice la multiplicación, para obtenerse un clon. También se puede realizar in vitro mediante la PCR.
5. Una manera de seleccionar de entre todos los huéspedes que contienen ADN-vector clonado aquellos que tienen el ADN que nos interesa.

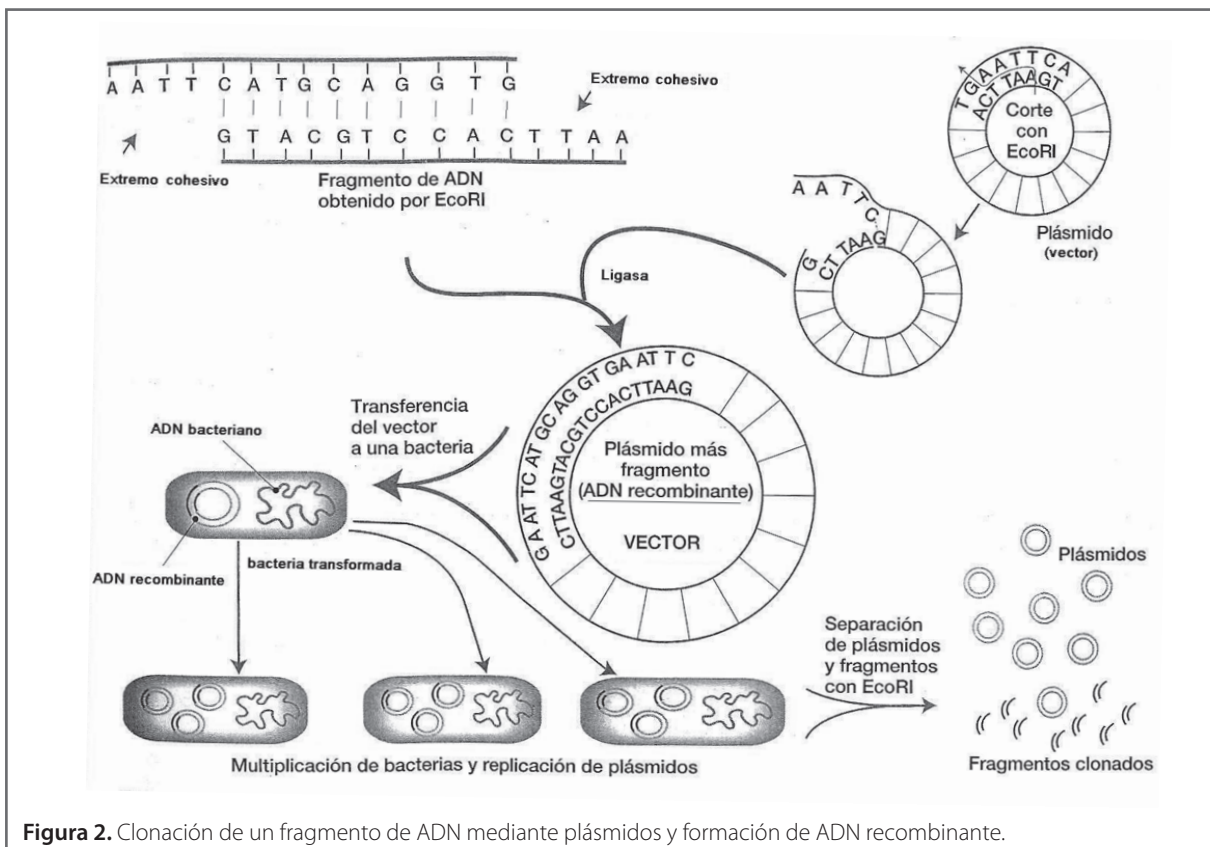


Figura 2. Clonación de un fragmento de ADN mediante plásmidos y formación de ADN recombinante.

## 1.4. HERRAMIENTAS EMPLEADAS EN INGENIERÍA GENÉTICA

Entre las herramientas que utiliza la ingeniería genética, tenemos:

### 1.4.1. Enzimas utilizadas en ingeniería genética

Las técnicas de ingeniería genética se basan en técnicas de manipulación de moléculas de ADN. Para realizarlas se utilizan distintos tipos de enzimas que modifican de una u otra manera la molécula de ADN, o de ARN en algunos casos. Las enzimas más utilizadas son:

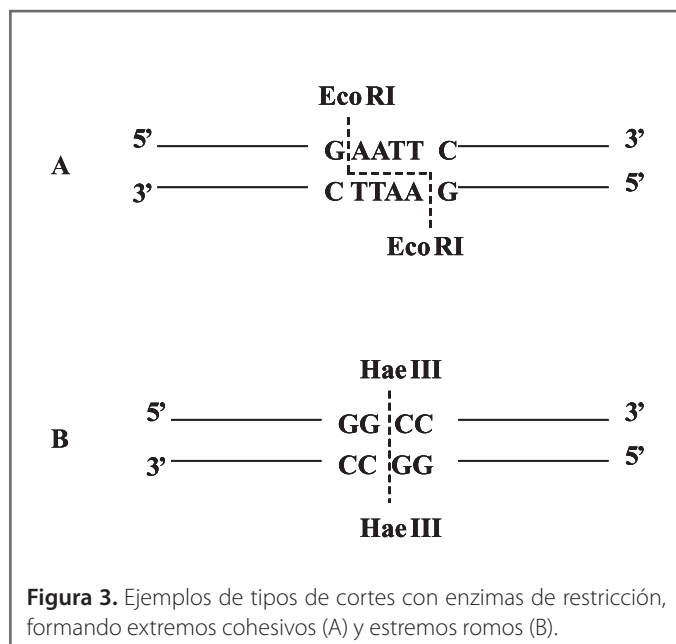
#### ► Enzimas de restricción

Son endonucleasas que se caracterizan por reconocer secuencias específicas de corte, actuando sobre las uniones fosfodiéster entre nucleótidos.

Las enzimas de restricción se aislaron a partir de bacterias, y protegen a estas de ADN extraños. La característica más importante es que reconocen y cortan el ADN en una secuencia específica de nucleótidos, por lo general de cuatro a ocho pares de bases, llamadas **secuencias de reconocimiento**, cuya propiedad más importante es que las dos cadenas complementarias de la secuencia son idénticas, es decir, son iguales si se leen en una dirección o en la dirección contraria, y se denominan **secuencias palindrómicas**.

Según la manera en que corte la enzima, se distinguen dos tipos de enzimas de restricción, que cortan un amplio número de secuencias diferentes (Figura 3):

- Aquellas que dejan **extremos cohesivos** (por ejemplo, *Eco R 1*). Estos extremos tienden a aparearse entre sí al formar puentes de hidrógeno entre bases complementarias.
- Aquellas que dejan **extremos romos** (por ejemplo, *Hae 111*).



#### ► Polimerasas

Son enzimas que catalizan la unión de nucleótidos tomando un ADN como molde; las más frecuentes son las ADN polimerasas bacterianas de *Escherichia coli*, y *Thermus aquaticus*, que es la utilizada en las técnicas de PCR.

#### ► ADN Ligasas

Las ADN ligasas catalizan la formación de un enlace fosfodiéster entre el extremo 5' de un fosfato y el extremo 3' de un nucleótido. Se usan para unir covalentemente fragmentos de ADN. La ligasa usada más habitualmente es la obtenida en bacterias al ser infectadas por el fago T<sub>4</sub> (T<sub>4</sub>-ADN ligasa), que requiere ATP como cofactor. La unión de moléculas de ADN puede realizarse de múltiples maneras. Por ejemplo:

- Entre dos cadenas o fragmentos distintos de ADN.
- Entre los dos extremos de la misma cadena de ADN, dando lugar a una molécula circular.

En principio, la unión se producirá o bien entre extremos romos, o bien entre extremos cohesivos o «pegajosos» de los ADN cortados con la misma enzima de restricción y que, por tanto, pueden aparearse.

#### ► Transcriptasa inversa

Es una enzima que sintetiza moléculas de ADN tomando como molde moléculas de ARN, realiza la transcripción pero a la inversa, y es exclusiva de los retrovirus. Se utiliza como herramienta en la ingeniería genética al poder obtener ADN de doble cadena a partir de ARN obtenidos de cualquier célula.

Las moléculas de ADN sintetizadas a partir de un ARN se conocen como **ADN complementario** (ADNc o DNAc). Se debe resaltar que normalmente se utilizan como molde ARN mensajeros maduros y, por tanto, si proceden de células eucariontes carentes de intrones, por lo que los ADN complementarios producidos son más cortos que los del genoma original.

### 1.4.2. Vectores

Un vector es un ADN de pequeño tamaño que contiene insertada una secuencia de ADN, o gen de interés, capaz de autorreproducirse (formando un clon) y de perpetuarse en células huésped donde se procesa la información genética introducida.

Los vectores de clonaje deben ser de pequeño tamaño, para facilitar su aislamiento, tener un origen de duplicación que les posibilite reproducirse en la célula huésped y contener **marcadores de selección** que permitan comprobar su presencia en las células hospedadoras. Como marcadores suelen insertarse genes que produzcan proteínas que confieran a las bacterias resistencia frente a un determinado antibiótico. Solo las bacterias transformadas podrán crecer en un medio selectivo con ese antibiótico.

Los **tipos** de vectores más frecuente utilizados son: plásmidos, bacteriófagos, cósmidos, YAC, etc.

- **Plásmidos bacterianos:** constituidos por ADN circular extracromosómico. El fragmento que se desea clonar y el plásmido son cortados enzimáticamente con la misma enzima y unidos. El ADN así producido se introduce en bacterias que no contienen plásmido mediante transformación, que es favorecido con diversas técnicas. Admiten insertos de 10 kb (kilobases) de ADN.
- **Bacteriófago  $\lambda$**  (lambda): admite fragmentos más grandes de ADN, hasta 15 kb. El ADN del fago se puede integrar en el genoma de *Escherichia coli*. El fragmento insertado se multiplica junto al genoma viral a medida que el virus realiza sus ciclos normales de infección vírica.
- **Cósmidos:** son una mezcla de plásmido y fago; permiten la inserción de fragmentos de ADN de gran tamaño (35-50 kb). Entran en la célula bacteriana por transducción, como los fagos; sin embargo, en el interior de la célula se multiplican como si fueran plásmidos.
- **Cromosomas artificiales de levaduras** (YAC, *Yeast Artificial Chromosome*): contienen las señales necesarias para ser utilizados en células de levadura. Pueden contener insertos de hasta 1.400 kb.
- **Otros:** si se utilizan células vegetales como huésped, suelen emplearse como vectores fragmentos de ADN provenientes del virus del mosaico del tabaco. Si son células de mamíferos las hospedantes, se utiliza ADN viral extraído de virus como papilovirus, retrovirus, adenovirus, entre otros.

### 1.4.3. Hospedadores

Existen muchos tipos de células hospedadoras utilizadas en la manipulación genética. La elección de una u otras depende del tipo de análisis o del tipo de producto que se quiera obtener.

Tradicionalmente, como huéspedes se han usado bacterias; la más utilizada es *Escherichia coli*, por el amplio conocimiento que se tiene de ella, fácil cultivo y bajo coste. Entre las células eucariotas, se utilizan las levaduras de la especie *Saccharomyces cerevisiae* y células CHO (de ovario de hámster chino).

## 1.5. TÉCNICAS EMPLEADAS EN INGENIERÍA GENÉTICA

### 1.5.1. Hibridación

Las técnicas de hibridación de ADN se emplean para **localizar fragmentos de ADN** o ARN que luego se quieran manipular genéticamente (clonar, secuenciar, etc.).

Las técnicas de hibridación aprovechan las propiedades de los ácidos nucleicos sobre complementariedad y apareamiento de las bases, haciendo que puedan aparearse (hibridarse) dos cadenas que contengan secuencias total- o parcialmente complementarias provenientes de moléculas de ADN de distinta procedencia. Para ello se tiene que producir la desnaturalización del ADN y formar sondas moleculares.

Las moléculas de un ADN bicatenario pueden separarse por calentamiento, en cuyo caso se rompen exclusivamente los puentes de hidrógeno que unen las dos cadenas, perdiéndose su estructura. También pueden separarse a temperatura ambiente cambiando las condiciones del pH del medio; a estos procesos se les conoce como **desnaturalización**. Si el ADN calentado se enfría lentamente, la doble cadena vuelve a formarse y el ADN se renaturaliza.

Asimismo se pueden construir artificialmente **sondas moleculares** de ADN o ARN. Están constituidas por fragmentos cortos de cadena simple de desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos marcados radiactivamente, o unidos a moléculas detectables mediante anticuerpos o moléculas fluorescentes, etc.

Para localizar genes o secuencias de interés en un ADN (o incluso ARN), se desnaturaliza este y se expone a una sonda molecular de secuencia conocida, complementaria de parte o todo el ADN de interés. Ambas hibridarán, y si la sonda es radiactiva, la posición de las cadenas hibridadas pueden detectarse directamente en un contador de radioactividad, o bien indirectamente por autorradiografía.

Existen diversas técnicas de hibridación, que reciben diferentes nombres dependiendo de las moléculas implicadas.

### 1.5.2. Secuenciación del ADN

Otra técnica propia de la ingeniería genética es la determinación de la secuencia de nucleótidos de un ADN. El método más usado para la secuenciación es el conocido como **método de Sanger**, basado en métodos enzimáticos.

Como la técnica se basa en la síntesis de la cadena complementaria del ADN que se pretende secuenciar, para hacer la reacción de secuenciación se necesita:

- Como «molde» un fragmento de cadena simple de ADN de secuencia desconocida y que se quiera secuenciar.
- Un cebador marcado radiactivamente para iniciar la síntesis; un corto oligonucleótido complementario del extremo de la cadena.
- Una ADN polimerasa que catalice la síntesis.
- Los cuatro nucleótidos trifosfato (dATP, dGTP, dTTP y dCTP).
- Didesoxinucleótidos (ddATP, ddGTP, ddCTP, ddTTP) que han perdido su grupo OH del carbono 3', y que actuarán como **nucleótidos terminadores** de la síntesis de la nueva cadena.

En esta técnica deben prepararse cuatro tubos con la mezcla anterior, pero cada uno con un didesoxinucleótido distinto. Con la polimerasa comienza la síntesis en el cebador, pero cesa al incorporarse un didesoxinucleótido terminador. Los fragmentos resultantes en cada uno de los tubos donde se realiza la síntesis se separan por tamaño mediante electroforesis, se autorradiografían, y la sucesión de bandas de cada una de las cuatro reacciones, comparándolas entre sí, dan la secuencia del ADN.

Una variante del método de Sanger es el método automático. Se basa en el mismo principio que el anterior, pero en este caso el marcaje se realiza mediante fluorocromos y la detección de los fragmentos generados se lleva a cabo al mismo tiempo que la electroforesis.

### 1.5.3. PCR

Este método se denomina **reacción en cadena de la polimerasa** (PCR) y permite obtener millones de copias, o **amplificar in vitro** un fragmento dado de ADN, por poca cantidad que exista, siempre que se conozca la secuencia de los extremos que rodean dicho fragmento para poder diseñar los cebadores que iniciarán la síntesis (Figura 4).

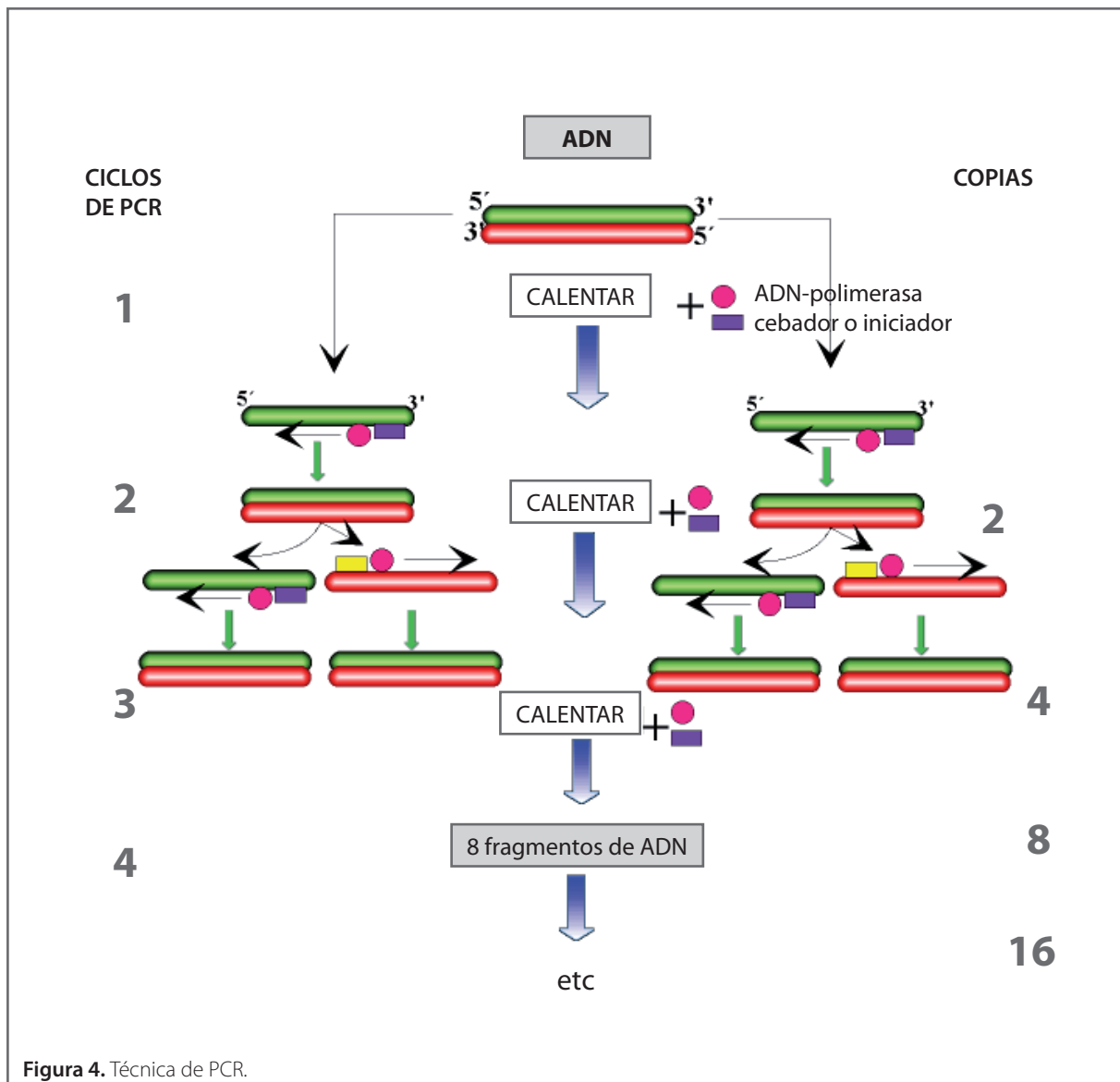


Figura 4. Técnica de PCR.

Para llevarla a cabo se necesita el ADN que se quiera amplificar, los cebadores, los nucleótidos y la enzima **Taq ADN polimerasa**. Esta enzima fue aislada de la bacteria *Thermus aquaticus*, y su diferencia respecto a otras polimerasas es que actúa a altas temperaturas sin desnaturalizarse.

El sistema se mezcla en un medio con sales adecuadas para llevar a cabo la síntesis. La reacción se repite, cíclicamente, entre 30 y 40 veces para obtener una gran cantidad de copias del fragmento deseado, y consta de tres pasos:

- Desnaturalización del ADN a amplificar separándose las dos cadenas. Para ello se aumenta la temperatura de la reacción a 98 °C.
- Apareamiento de los cebadores en su secuencia complementaria. Para ello la temperatura se disminuye.
- Elongación del fragmento a amplificar mediante la Taq ADN polimerasa. Para ello la temperatura se vuelve a subir hasta la temperatura óptima de actuación de la enzima, y de esta forma los nucleótidos se van añadiendo por complementariedad de bases.

Estos tres pasos se repiten. Algunas de las aplicaciones de este método son: detección de antígenos para diagnóstico inmunológico, detección de secuencias específicas de agentes infecciosos, estudios de identidad y filiación, así como estudios de análisis evolutivo y taxonómico, entre otros.

#### 1.5.4. Librerías de ADN

Constituyen una colección de clones de vectores que contienen fragmentos de ADN, diseñada de tal manera que, mediante un determinado sistema de selección, se pueden llegar a separar los clones de interés.

Estas librerías de ADN podrían ser una colección de fagos que contienen una muestra representativa de fragmentos de un genoma, o una colección de bacterias que contienen plásmidos en los que se han clonado una muestra significativa de los genes que se transcriben en un determinado tejido. Según sea el objetivo del estudio, existen diversos tipos de librerías:

- **Bibliotecas genómicas o genotecas**

Se elaboran a partir de ADN genómico de una especie que se digiere enzimáticamente hasta un tamaño suficientemente pequeño para ser clonado en el vector de una manera más o menos al azar. La detección se realiza mediante hibridación de sondas.

- **Librerías de cromosomas específicos**

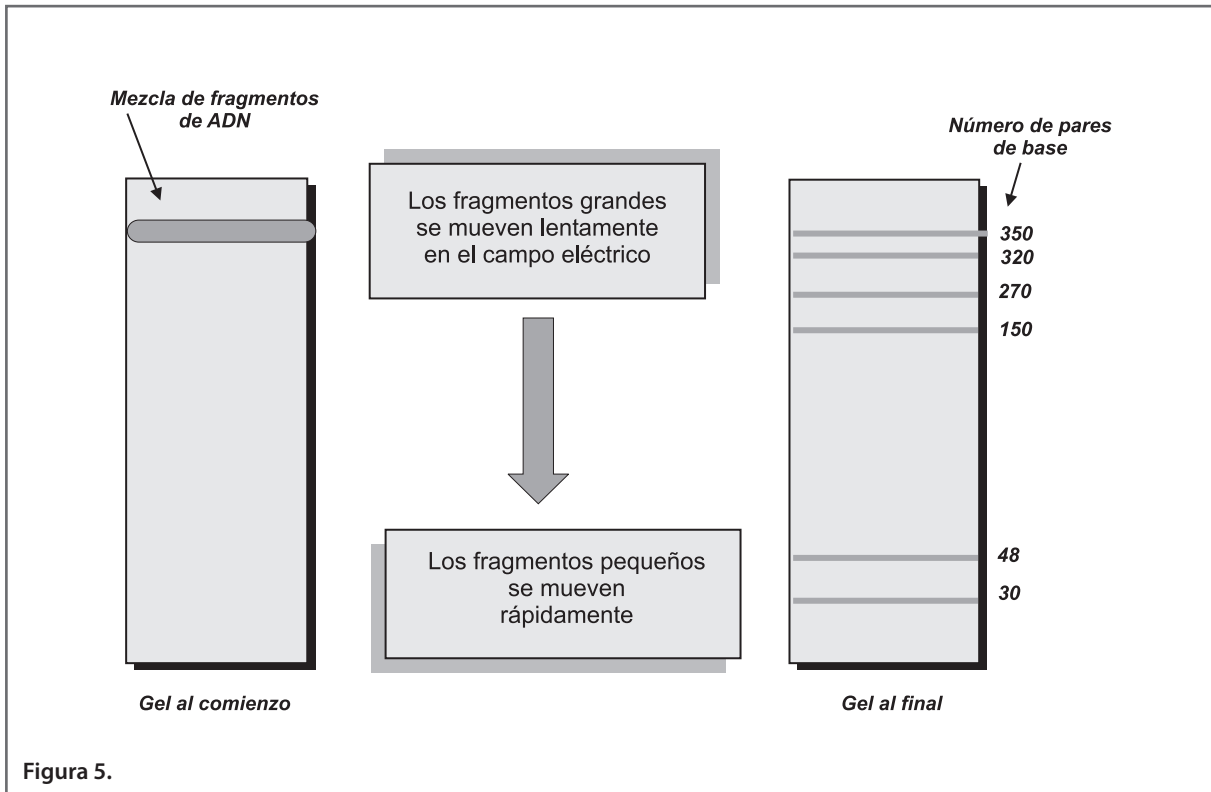
Como las anteriores, pero a partir de ADN de determinados cromosomas purificados. La detección se realiza mediante hibridación de sondas.

- **Librerías de ADN complementario (cADN)**

Se realizan a partir de mARN de un tejido particular. La detección se realiza mediante hibridación de sondas. La construcción de una librería de cADN comienza con la extracción de mARN de un determinado tejido y la formación del ADN complementario mediante la transcriptasa inversa. De esta manera se obtienen colecciones de fragmentos de ADN complementarios a los mARN de un tejido (cADN), pero solo de los genes que se expresan en ese tejido.

#### 1.5.5. Electroforesis

En cualquiera de las técnicas anteriores es necesaria la separación de fragmentos de ADN o ARN; la técnica más utilizada, como hemos visto, es la electroforesis. Este método se basa en hacer pasar por un material de gel, sometido a un campo eléctrico, las moléculas que se quieren separar.



Muchas de las moléculas orgánicas, como las proteínas o los ácidos nucleicos, están cargadas eléctricamente. El ADN tiene carga negativa debido a los grupos fosfato. El gel sirve como soporte de la separación; los fragmentos de ADN más pequeños se desplazan más rápido que los grandes y por ello será fácil su separación (Figura 5).



Explica los pasos necesarios para la realización del clonaje de fragmentos de ADN.

## 2. TRANSGÉNICOS U ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE

Una de las primeras aplicaciones de las nuevas tecnologías genéticas fue la obtención de organismos transgénicos u organismos modificados genéticamente (OGM). Llamamos organismo transgénico a aquel al que se le ha introducido un gen foráneo o **transgén**. El objetivo es que adquieran una capacidad nueva de la que antes carecían al introducirle el gen responsable de la misma.

Los primeros organismos transgénicos fueron las bacterias y levaduras, que en un primer momento se utilizaron como organismos hospedadores para clonación de ADN.

Como ya hemos visto, entre las aplicaciones de estos microorganismos está la llamada biorremediación, por la cual las bacterias transgénicas son capaces de utilizar productos tóxicos e incorporarlos a su metabolismo. También son utilizados para la producción industrial de sustancias terapéuticas, como vacunas, hormonas, antibióticos, o de enzimas, aminoácidos, etc. Pero seguramente los organismos transgénicos más conocidos son las **plantas transgénicas** empleadas para obtención de alimentos y derivados, así como los **animales transgénicos** utilizados en ganadería (Figura 6).

En 1996 comenzó a cultivarse en EE.UU. una variedad de soja resistente a su herbicida (glifosato); pronto se distribuyó a muchos países, incluidos los europeos. En España, desde 1998 se cultiva una variedad de maíz transgénico que lo hace resistente al ataque del taladro, larva que destruye los tallos. El primer animal transgénico para consumo humano (aunque todavía no se comercializa) fue una variedad de salmón patentado en 2001 y que posee la propiedad de crecer varias veces más que uno normal.

La aceptación y el uso de plantas modificadas genéticamente está generalizándose en América y Asia; lo contrario de lo que ocurre con Europa, donde los elementos transgénicos están teniendo una fuerte oposición y un fuerte rechazo por parte de los consumidores. A pesar de ello el cultivo de plantas transgénicas en la Unión Europea ha ido aumentando año tras año, y España es el mayor productor europeo.

Entre las principales **ventajas** de la biotecnología de los transgénicos figuran:

- Rendimiento superior. Mediante los OGM el rendimiento de los cultivos aumenta, al obtenerse más alimento con menos recursos, y disminuyen las cosechas perdidas por enfermedad o plagas, así como por factores ambientales.

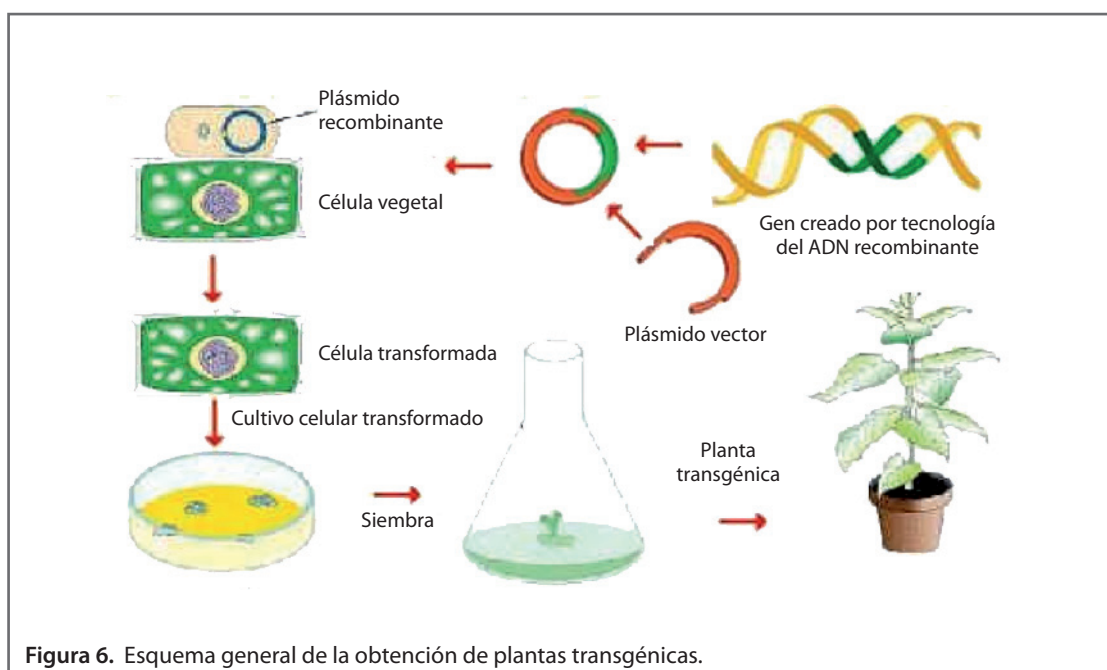


Figura 6. Esquema general de la obtención de plantas transgénicas.

- Reducción de pesticidas. Cada vez que un OGM es modificado para resistir una determinada plaga se está contribuyendo a reducir el uso de los plaguicidas asociados a la misma, que suelen ser causantes de grandes daños ambientales y a la salud.
- Mejora en la nutrición. Se puede llegar a introducir vitaminas y proteínas adicionales en alimentos, así como reducir los alérgenos y toxinas naturales. También se puede intentar cultivar en condiciones extremas, lo que auxiliaría a los países que tienen menos disposición de alimentos.

La aplicación de esta tecnología presenta también **riesgos**, que pueden clasificarse en dos categorías diferentes: los efectos en la salud humana y de los animales, y las consecuencias ambientales. Además, existen riesgos de un uso éticamente cuestionable de la biotecnología moderna.

- Riesgos para la salud humana. Existen riesgos de transferir toxinas de una forma de vida a otra, de crear nuevas toxinas o de transferir compuestos alergénicos de una especie a otra, lo que podría dar lugar a reacciones alérgicas imprevistas. Además, bacterias y virus se pueden escapar de los laboratorios y afectar a la población humana y animal.
- Entre los riesgos para el medio ambiente cabe señalar: la pérdida de biodiversidad, como consecuencia del desplazamiento de cultivos tradicionales por un pequeño número de cultivos modificados genéticamente; la posibilidad de polinización cruzada, por medio de la cual el polen de los cultivos genéticamente modificados se difunde a cultivos normales de campos cercanos, por lo que pueden dispersarse de forma incontrolada ciertas características, como resistencia a los herbicidas de plantas GM a sus parientes silvestres; también se puede desarrollar una resistencia al gen productor de toxinas insecticidas en poblaciones de insectos expuestas a cultivos GM, del mismo modo que a los antibióticos que se utilizan como marcadores en ingeniería genética.

## 3. TERAPIAS GÉNICAS. BIOSEGURIDAD Y MEDIO AMBIENTE

### 3.1. TERAPIAS GÉNICAS

#### 3.1.1. Definición y aspectos generales

Uno de los campos de aplicación de la ingeniería genética que ha suscitado mayores expectativas en los últimos años es el de la terapia genética. El desarrollo de esta terapia ha ido paralelo al del Proyecto Genoma Humano, y el conocimiento de este supone un claro impulso para la investigación en terapia génica. Con el desarrollo de las nuevas tecnologías genéticas, los investigadores no tardaron en darse cuenta de que ciertas enfermedades hereditarias (principalmente las monogénicas recesivas) podrían curarse mediante la introducción de genes sanos en pacientes utilizando técnicas de ingeniería genética y cultivos celulares.

Actualmente hay que indicar que la terapia génica tiene todavía un marcado carácter experimental y que, salvo excepciones, los ensayos y tratamientos realizados por el momento han supuesto únicamente mejorías temporales y no curación de enfermedades.

Aunque no existe una **definición** precisa, podríamos decir que la terapia génica es una intervención médica mediante manipulación genética. Asimismo, una definición más amplia y explicativa diría que la terapia genética es una técnica terapéutica mediante la cual se inserta un gen (trasgén) funcional en las células de un paciente humano para corregir un defecto genético o para dotar a las células de una nueva función (Lacadena, 2002). Esta segunda definición dejaría la posibilidad a tratamientos que no son propiamente terapéuticos, aunque puedan ser disfrazados como tales. Una definición genérica de terapia génica podría ser: aquella que modifica genéticamente las células de un paciente a fin de combatir alguna enfermedad. De acuerdo con ello los fines de la terapia génica serían estrictamente terapéuticos, dejando aparte utilidades diagnósticas preventivas o eugenésicas no propiamente curativas, como dice Soutullo (2006).

Esta técnica solo debe aplicarse cuando no hay otra alternativa terapéutica o cuando las alternativas disponibles presentan mayores riesgos o menos beneficio potencial.

El primer caso de utilización de estas técnicas fue con una niña norteamericana de origen hindú en 1990. Había heredado una enfermedad grave, como es la inmunodeficiencia congénita producida por la carencia de la adenosín desaminasa (ADA), lo que se conoce como «niños burbuja», ya que obligaba a mantenerlos en cámaras estériles. La técnica utilizada fue la transfusión de linfocitos del propio paciente, que se insertaron en genes sanos que fabrican la enzima. Tras sucesivas transfusiones se pudo corregir la enfermedad.

#### 3.1.2. Tipos de terapia génica

Según el tipo de células a las que se aplique, podemos distinguir entre terapia génica en células somáticas y en células germinales.

La **terapia en células somáticas** se refiere a la modificación genética en cualquiera de los tejidos de un paciente (cardíacos, pulmonares, nerviosos, etc.). Este tipo de terapia nunca se transmite a la descendencia.

Por el contrario, la **terapia de células germinales** iría encaminada a las células precursoras de la línea germinal o a las embrionarias en las primeras etapas del desarrollo. Por tanto, su aplicación afectaría a toda la progenie y no al individuo sobre la que se realiza.

Hasta ahora la terapia génica solo es realizada en células somáticas, ya que su aplicación a células germinales, al implicar a la descendencia, podría plantear problemas éticos y sociales; además, por el momento, la terapia en células germinales no está autorizada en ningún país.

### 3.1.3. Metodología

Como ya se ha dicho, la terapia génica trata de transformar genéticamente las células o tejidos involucrados en la enfermedad e incorporarlos al paciente. El **procedimiento** estándar más utilizado en terapia génica implica:

1. Identificar el gen alterado.
2. Identificación, síntesis o clonación de genes normales.
3. Extracción y cultivo in vitro de células a tratar del paciente.
4. Introducción mediante vectores en las células defectuosas o, en algunos casos, al paciente de forma directa.

Hay que tener en cuenta que los genes normales transferidos deben llevar una región promotora para asegurar la expresión y algún marcador para identificar las células que han incorporado el gen correctamente, normalmente un gen que dé resistencia a algún fármaco.

La mayoría está en fase experimental o de ensayos clínicos, y entre los problemas para su aplicación se encuentran los relativos a los vectores y a la expresión de los genes.

La terapia génica puede ser aplicada utilizando varios **métodos**:

- Insertar una copia sana de un gen en la célula del paciente; de esta manera se puede compensar el gen defectuoso. Se llama terapia de aumento genético. No es necesario que el gen insertado se una a ningún cromosoma, sino que sobreviva y se exprese correctamente. Este tipo de técnica es aplicada a enfermedades hereditarias recesivas que no requieren un control en la regulación del producto. Es el método más ampliamente utilizado en los ensayos de terapia humana.
- Otras líneas de investigación actuales, dentro del campo de la terapia génica, consisten en introducir un gen diseñado en laboratorio para que confiera una nueva propiedad a las células. Por ejemplo, la terapia dirigida a la supresión de células específicas, como insertar genes «suicidas» o genes estimuladores de la respuesta inmune. También insertar genes dirigidos a inhibir la expresión genética de ciertas células, lo que se puede conseguir con la terapia llamada de ADN-antisentido, que consiste en la introducción de fragmentos de ADN sintético que, uniéndose a transcritos de ARNm, impiden, por ejemplo, la traducción de proteínas de genes defectuosos.
- Algunos de estos métodos han sido empleados experimentalmente contra el cáncer, tratando de introducir en los tumores genes que codifiquen proteínas tóxicas contra las células cancerosas, o bien provocar una enérgica respuesta en el sistema inmune.

Las **técnicas** utilizadas en terapia génica para introducir el material genético con los vectores seleccionados son las siguientes:

- **Terapia ex vivo** (= in vitro): en la que se extraen células del paciente afectadas por genes defectuosos, se cultivan y se les introduce el gen normal, para posteriormente reincorporarlas al organismo. Es utilizada en terapias con células sanguíneas, pero su duración es limitada, por lo que se está intentando utilizar células madre existentes en la médula ósea.
- **Terapia in vivo**: se trata de introducir con vectores los genes sanos que circulan por la sangre e interaccionan solamente con células diana que poseen receptores específicos. Una vez fijados, transfieren su contenido a dichas células, donde se ejerce su acción terapéutica. Un caso particular de este tipo de terapia es la **terapia in situ**, en la que los genes normales con vectores apropiados se introducen directamente en los tejidos donde los genes están defectuosos. Algunos protocolos que aplican este tipo de terapia se han dirigido a la lucha contra tumores cerebrales.

Uno de los mayores problemas planteados en la tecnología de la terapia génica es el de seleccionar el vector adecuado. Los **vectores** empleados para la transferencia de genes son:

- Virus: los más utilizados hasta ahora son los retrovirus y adenovirus atemperados, en los que se ha destruido su actividad patogénica. Los adenovirus presentan una alta eficacia en la transferencia; pueden transportar genes grandes de hasta 35 kb, infectar células que no se dividan y pueden transferirse directamente a los tejidos del paciente (terapia in vivo). Sin embargo, el ADN no lo integran en el cromosoma, y por tanto los genes se pierden al dividirse la célula; además, suelen provocar serias respuestas inmunológicas. Los retrovirus también presentan altas tasas de transferencia, pero solo sirven para genes de hasta 8 kb; integran el ADN en los cromosomas, pero la integración se realiza al azar, lo que puede producir problemas y trastornos, por ejemplo al ser insertado en genes sanos.
- Liposomas, unidos a plásmidos. Son menos nocivos, pero poseen una menor eficacia en la transmisión.

### 3.1.4. Perspectivas de la terapia génica

Dado el amplio catálogo de técnicas experimentales en terapia génica, el número de enfermedades que pueden ser tratadas también es muy amplio. Destacan no solamente las enfermedades hereditarias, tanto recesivas como dominantes, sino también las enfermedades infecciosas, cánceres, enfermedades del sistema inmune, como alergias o autoinmunes.

En los últimos años se han realizado ensayos de terapia génica en algunas enfermedades hereditarias, como la fibrosis quística, hipercolesterolemia familiar, enfermedad de Gaucher y la distrofia muscular de Duchenne, aunque los que más proporcionalmente han aumentando han sido los ensayos dirigidos a tratar diversas formas de cáncer y también el sida.

En el campo de la terapia génica dirigida al cáncer, parece lógico indicar que pasarán aún varios años hasta que las técnicas que se vayan experimentando demuestren su eficacia y sobre todo se limiten sus riesgos y aumenten los niveles de seguridad.

A pesar de los avances teóricos y prácticos en los ensayos de terapia génica, los resultados hasta ahora son bastante modestos, y, como ya se ha dicho, existen aún muchos problemas técnicos relacionados con vectores, mecanismos de expresión, eficacia en la elección del tratamiento, problemas de inmunidad, etc. Uno de los mayores problemas planteados es la falta de control en la inserción de los genes sanos o correctores, que podrían tener lugar en una zona del genoma de forma que se produjera alguna alteración con consecuencias negativas para el paciente.

Por otro lado, algunos de los ensayos realizados han provocado efectos secundarios no previstos, y muchos de ellos se podrían haber evitado si hubiera habido más información y transparencia científica. Es necesario por ello que los ensayos y tratamientos de terapia génica sean tratados con transparencia y control estricto por parte de instituciones y empresas, de forma que prevalezcan una información clara y las precauciones oportunas.

## 3.2. BIOSEGURIDAD Y MEDIO AMBIENTE

Podríamos definir *bioseguridad medio-ambiental* como la aplicación de conocimientos, técnicas y equipamientos para preservar a los seres vivos y en general al medio ambiente de la exposición a agentes potencialmente infecciosos o considerados de riesgo biológico.

El desarrollo de la biotecnología moderna debe llevar aparejado un desarrollo en cuanto a seguridad en el manejo, uso y transferencia de OGM. La ingeniería genética, y su aplicación para la obtención de organismos modificados genéticamente destinados a la alimentación, ha suscitado desde finales del siglo pasado una fuerte reacción en su contra por gran parte de la población, canalizada a través de numerosas organizaciones ecologistas y defensoras del medio ambiente. Existe un debate mundial sobre el tema de la seguridad de las cosechas de plantas GM y de los productos derivados de ellas destinados al consumo.

Entre las razones esgrimidas para esta crítica se encuentra el fuerte impacto que se cree pueden producir en el medio ambiente y en el libre comercio en los países más pobres del mundo al aumentar su dependencia de los países ricos<sup>4</sup>.

El 20 de enero de 2000, 130 países acordaron en Cartagena el Protocolo sobre Seguridad de la Biotecnología del Convenio sobre la Diversidad Biológica, que les da derecho, atendiendo al principio de precaución, a rechazar las importaciones de transgénicos; este protocolo fue acordado con la oposición de países como Estados Unidos y Canadá, que se encuentran entre los mayores productores de transgénicos.

El objetivo del llamado Protocolo sobre Bioseguridad es «contribuir a garantizar un nivel adecuado de protección en la esfera de la transferencia, manipulación y utilización seguras de los organismos vivos modificados resultantes de la biotecnología moderna que puedan tener efectos adversos para la conservación y la utilización sostenible de la diversidad biológica, teniendo también en cuenta los riesgos para la salud humana, y centrándose concretamente en los movimientos transfronterizos».

Este protocolo insta a las partes que lo suscriben a velar por que el desarrollo, la manipulación, el transporte, la utilización, la transferencia y la liberación de cualquier organismo vivo modificado se realice de forma que se eviten o se reduzcan los riesgos para la biodiversidad, incluyendo los riesgos para la salud humana.

Cuando los alimentos o los ingredientes derivan de plantas GM, deben ser vistos como tan seguros como sus homólogos tradicionales, o incluso más. Actualmente existe un marco regulador global en la Unión Europea con el objetivo de proteger la salud humana y el medio ambiente de las actividades adversas que suponen los organismos transgénicos.

Uno de los controles eficientes en el uso de alimentos transgénicos es el etiquetado correcto de los alimentos. En 2004 entró en vigor la normativa europea que obliga a indicar en los envases los productos que contienen OGM o ingredientes que hayan sido elaborados a partir de ellos. Una excepción a lo anterior se encuentra en el caso de alimentos procedentes de fermentación con microorganismos transgénicos, como el queso elaborado con enzimas procedentes de estos organismos, siempre que estos no figuren en el producto final.



Describe las técnicas utilizadas en terapia génica.

4 Algunos de estos riesgos han sido comentados en el apartado 2 de este mismo tema.

## 4. ASPECTOS ÉTICOS Y SOCIALES DE LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS

Para algunos científicos son tres las áreas que están generando distintos niveles de discusión y debate en la población. Una son los riesgos potenciales del uso de los alimentos genéticamente modificados o de los productos biofarmacéuticos en salud; otra, los avances relacionados con la reproducción humana, y finalmente las cuestiones éticas o morales que derivan del creciente aumento y uso de información sobre genética humana a nivel individual.

De igual modo, se han planteado problemas éticos asociados con el desequilibrio ecológico, que produce pérdida de biodiversidad y posibles interacciones entre especies silvestres y sus homólogos transgénicos.

### 4.1. BIOÉTICA

La bioética es una disciplina que estudia de manera sistemática la conducta humana en el área de las ciencias de la vida y de la atención de la salud, hasta donde esa conducta pueda examinarse a la luz de los valores morales. El desarrollo de la bioética se ha incrementado con las nuevas técnicas de reproducción asistida, la prolongación de la vida en estado de coma, la eutanasia, el trasplante de órganos, los ensayos clínicos en humanos, la ingeniería genética y la clonación de mamíferos.

Los nuevos avances en el conocimiento genético han propiciado numerosos debates públicos en temas éticos. Los cultivos genéticamente modificados, la terapia génica, la nueva farmacogenética o las nuevas tecnologías reproductivas suponen cambios sociales complicados, y por tanto tienen implicaciones éticas.

Lo importante no es saber cada vez más, sino tener en cuenta hacia dónde se dirigen esos conocimientos, qué fines pretenden, cuáles son sus efectos y, especialmente, cuál va a ser el uso y el control de la información genética. Pero el problema ético más serio se concentra en torno a la posible, o probable, modificación de seres humanos mediante las nuevas tecnologías genéticas.

### 4.2. INGENIERÍA GENÉTICA Y SUS ASPECTOS ÉTICOS

El desarrollo de la biotecnología moderna, auspiciado por un importante incentivo económico, hace de la ingeniería genética una de las candidatas para resolver algunos de los principales problemas del mundo, como la malnutrición, el cáncer, algunas enfermedades infecciosas, aumento de población, cambio climático, disminución de las tierras agrícolas, disponibilidad y costo de la energía, aumento de productos tóxicos y la polución. La ingeniería genética aporta las herramientas para la lucha contra estos problemas, pero también introduce otros nuevos, tanto técnicos como éticos y sociales que deben ser considerados por la sociedad.

La capacidad para manipular el genoma de organismos procariotas y eucariotas ha alcanzado niveles insospechados en las últimas décadas. La ingeniería genética ha extendido su influencia fuera del ámbito de los laboratorios de investigación, de tal forma que hoy alcanza a nuestra vida cotidiana.

Por otro lado, es significativo el número creciente de críticas que han surgido en torno al monopolio científico y la competitividad por el control de la biotecnología moderna, y el grave problema ético a escala mundial que lleva aparejado, consistente en la aparición de una nueva fórmula de colonialismo: el **neocolonialismo científico y técnico**. Como consecuencia de la sofisticación cada vez más compleja de las técnicas moleculares y su costo económico creciente, los países más o menos industrializados se distancian cada vez más unos de otros, de tal forma que puede llegar el momento en que toda la tecnología molecular de vanguardia quede en poder de unos pocos países.

Además, se debe destacar que entre importantes fines económicos derivados de la moderna tecnología genética está la posibilidad de patentar los genes o las aplicaciones médicas de estos nuevos hallazgos. El desarrollo de nuevos fármacos basados en la información derivada del genoma abre,

pues, un nuevo espacio donde los conceptos bioéticos deberán aportar luz o límites a la hora de regular el posible conflicto entre los beneficios a la humanidad y los intereses privados de empresas o grupos comerciales.

Ya en 1974 un grupo de científicos, expertos en la nueva tecnología molecular, encabezado por el premio Nobel Paul Berg, establecían una moratoria a sus propias investigaciones publicando un manifiesto en el que se hacían una serie de recomendaciones sobre el riesgo potencial de las moléculas de ADN recombinante, y aplazaban determinados tipos de experimentos, al tiempo que aconsejaban la supervisión de este tipo de experiencias a institutos nacionales de salud.

Desde el inicio del Proyecto Genoma Humano ha habido una preocupación cada vez mayor por aspectos éticos, sociales, legales e incluso psicológicos que pueden surgir de los estudios de investigación relacionados con las pruebas genéticas, las bases de datos genéticas, terapia de células germinales, clonación, xenotransplantes y el uso de las células madre embrionarias. Por todo ello, en 1997 la Conferencia General de la Unesco aprobó la **Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos**, en la que se trata de salvaguardar la dignidad humana y prevenir la utilización indebida de estos avances.

Con el desarrollo en investigación de las pruebas genéticas, en poco tiempo se podrá diagnosticar a los individuos problemas médicos futuros, para asesorar sobre el posible tratamiento. Actualmente se lleva a cabo diagnóstico prenatal en algunas enfermedades hereditarias cuando existen antecedentes familiares.

Uno de los aspectos que más discusión suscita es la posibilidad de que la información de pruebas genéticas pueda ser utilizada por empresas dedicadas a seguros o hipotecas, máxime cuando el riesgo o problema genético potencial identificado no llega a manifestarse en el individuo. Generalmente los comités éticos proponen que las compañías de seguros y financieras no requieran al individuo ni tengan acceso a sus pruebas genéticas en el caso de solicitar seguros o hipotecas.

En lo que se refiere a la manipulación genética humana, existen muchas formas de enfocarla desde un punto de vista ético, ya que las técnicas presentan una doble dirección. Así, la manipulación de células somáticas humanas no tiene, desde esta perspectiva, una relevancia significativa y está universalmente aceptada. Por el contrario, sí existen problemas en cuanto a la manipulación genética de células germinales, pues estas pueden dar lugar a un nuevo ser humano. También preocupa la posibilidad de manipular los gametos humanos para, mediante el aislamiento selectivo de espermatozoides, elegir, entre otras características, el sexo de la descendencia en los programas de fecundación artificial, lo que podría abrir una vía para la eugenesia. Por ello, la problemática de las técnicas de fecundación in vitro (FIV) y de la manipulación de embriones ha sido abordada por la Unión Europea, que ha prohibido la terapia genética germinal, es decir, la modificación artificial del genoma humano que sea transmisible por descendencia. Los países, por tanto, deben regular mediante leyes y normas las nuevas investigaciones científicas, sus métodos y sus aplicaciones, garantizando la protección de los derechos de las personas y la dignidad humana.

Partimos de la base de que la bioética, su temática, su metodología y sus fines vienen siendo objeto de estudio, investigación y enseñanza en diversos ámbitos académicos y profesionales. En la práctica institucional, los comités de bioética son una realidad con clara conciencia de su razón de ser y de su cometido. Asimismo, los principios bioéticos y los postulados que de ellos se derivan vienen obteniendo una categórica recepción legal y jurisprudencial.

En España se aprobó en 2007 la **Ley de Investigación Biomédica**, que ofrece un marco legal para la regulación de los aspectos científicos y ético-jurídicos de los últimos avances en esta materia, y por la que se crea el Comité de Bioética.

Vivimos en un mundo multicultural, con un alto pluralismo de opciones éticas y diversidad de proyectos de vida. El panorama es complejo y requiere una urgente reflexión bioética que sirva de guía para la elaboración de normas que encaucen toda actividad hacia el objetivo del bien común.

Estas normas no pueden ser el producto de uno u otro grupo de presión, sino de una maduración profunda sobre el tema a partir del consenso de la comunidad debidamente informada sobre los postulados básicos que se intenta proteger.



¿Qué aplicaciones medico-farmacéuticas tiene la ingeniería genética y qué problemas éticos y sociales pueden plantear?

## BIBLIOGRAFÍA

### BIBLIOGRAFÍA COMENTADA

---

ALBERTS, B. y col. (2004): *Biología molecular de la célula*. Barcelona: Omega.

Tratado sobre biología molecular de la célula. Aporta muchísima información sobre genética molecular (capítulo 1 y capítulos 4 al 8).

ANDERSON, L. (2001): *Transgénicos. Ingeniería genética, alimentos y nuestro medio ambiente*. Madrid: Gaia Proyecto 2050.

En manifiesta oposición a los alimentos transgénicos, realiza una crítica científica de la experimentación e investigación con ingeniería genética. Recoge el Protocolo de Cartagena sobre Bioseguridad, y un anexo sobre recursos con páginas web, referencias sobre organizaciones internacionales, revistas, etc.

JOUBE, N. (2008): *Explorando los genes: del big bang a la nueva biología*. Madrid: Encuentro.

Obra con trece capítulos dedicados a distintos aspectos del saber científico que nos van acercando a la nueva genética. A pesar de la complejidad de algunos, el libro se hace ameno, al aportar multitud de ejemplos y referencias cercanas.

LACADENA, J. R. (2003): *Genética y bioética*. Madrid: Universidad Pontificia de Comillas/Bilbao: Desclee De Brouwer.

Libro que hace hincapié en el planteamiento científico de los temas genéticos tratados, con referencia a sus posibles consecuencias éticas. Está escrito en un lenguaje divulgativo, sin menoscabo del rigor científico.

RATLEDGE, C. y KRISTIANSEN, B. (2006): *Biotecnología básica*. Zaragoza: Acribia.

Aborda los aspectos básicos de la biotecnología en sus diferentes facetas. Se trata de un clásico que desde su primera edición ha ido incorporando los distintos avances producidos en este campo. Aunque dedica su mayor parte a las diferentes tecnologías utilizadas en biotecnología, atiende también aspectos éticos y sociales de las aplicaciones biotecnológicas.

SOUTULLO, D. (2006): *Las células madre, el genoma y las intervenciones genéticas. Ensayos sobre las implicaciones sociales de la biología*. Madrid: Talasa Ediciones.

Libro de ensayos que se adentra en cuestiones de biología humana enfocadas desde la perspectiva de la bioética, tratando de mantener siempre un compromiso entre el rigor científico y la divulgación expositiva.

V.V. A.A. (2007): *La Bioética en la Educación Secundaria*. Aulas de Verano. Instituto Superior de Formación del Profesorado. Ministerio de Educación y Ciencia.

Libro con seis capítulos entre los que destacan, con relación al tema, problemas bioéticos en el inicio de la vida: ingeniería genética y clonación, y bioética ecológica.

## WEBGRAFÍA

---

*<http://data.iucn.org/dbtw-wpd/edocs/PGC-001-Es.pdf>*

Documento elaborado por la Unión Mundial para la Naturaleza (UICN), de interés sobre el debate de bioseguridad y medio ambiente referido a los organismos transgénicos.

*[www.biotecnologica.com](http://www.biotecnologica.com)*

Portal dedicado a la biotecnología, con artículos de actualidad, diccionario técnico, boletín de noticias, bases de datos y servicios de utilidad.



## RESUMEN

### 37. Biotecnología. Tecnología del ADN recombinante. Transgénicos u organismos modificados genéticamente. Terapias génicas. Bioseguridad y medio ambiente. Aspectos éticos y sociales de las nuevas tecnologías.

- 37.1. Biotecnología. Tecnología del ADN recombinante.
- 37.2. Transgénicos u organismos modificados genéticamente.
- 37.3. Terapias génicas. Bioseguridad y medio ambiente.
- 37.4. Aspectos éticos y sociales de las nuevas tecnologías.

## 1. BIOTECNOLOGÍA. TECNOLOGÍA DEL ADN RECOMBINANTE

### 1.1. BIOTECNOLOGÍA.

#### DEFINICIÓN Y VISIÓN HISTÓRICA

La biotecnología moderna constituye una ciencia multidisciplinar, que podríamos definir como la aplicación de organismos, sistemas y procesos biológicos en la industria y en los servicios. Se alimenta de numerosas áreas científicas, como la bioquímica, microbiología, farmacología, biofísica, citología, química orgánica, zootecnia, fitotecnia, entre otras, y más recientemente de la ingeniería genética, la informática y la electrónica.

Los aspectos microbiológicos de la biotecnología han evolucionado durante siglos como una habilidad artesanal, más que como aplicación científica. El gran empuje científico producido dentro del campo de la biotecnología ha sido el descubrimiento y desarrollo de la tecnología del ADN recombinante, que con otros avances de la biología molecular y celular han constituido el fundamento de la biotecnología moderna.

### 1.2. APLICACIONES DE LA BIOTECNOLOGÍA

#### 1.2.1. Aplicaciones médico-farmacéuticas

- Terapia génica.
- Test diagnósticos de enfermedades hereditarias.
- Obtención de anticuerpos específicos puros por manipulación genética.
- La primera proteína sintetizada por un gen de mamífero en bacteria fue la hormona somatostatina; a esta le han seguido: hormonas humanas como la insulina o la hormona del crecimiento, moléculas como el interferón o la eritropoyetina, y antígenos que sirvan de vacunas génicas.
- Clonación celular y obtención de células madre pluripotentes inducidas.
- Técnicas de reproducción asistida.

#### 1.2.2. Aplicaciones en agricultura y ganadería

- Ingeniería genética en plantas. Algunas de las ventajas que aporta son: aumentar productividad y reducir costes, innovaciones y mejoras en los alimentos y prácticas agrícolas más «ecológicas». Las plantas transgénicas tienen diferentes finalidades: resistentes a determinados virus, a herbicidas, a plagas de insectos, u obtención de plantas ornamentales con diferentes coloraciones.
- Ingeniería genética en animales. Trata de mejorar la calidad de la especie animal, hacerlos crecer más rápidamente, o con menos requerimientos en su alimentación. En la actualidad la clonación es la técnica más utilizada para la obtención de animales transgénicos. Una de las posibles aplicaciones es como biorreactores, o como animales modificados genéticamente para facilitar a los investigadores el tratamiento de enfermedades graves.

#### 1.2.3. Aplicaciones en la industria agroalimentaria

Obtención de proteínas de alto valor añadido de la levadura. Uso de plantas transgénicas para producir los llamados alimentos modificados genéticamente. Obtención de la renina, utilizada en la industria quesera.

#### 1.2.4. Aplicaciones medioambientales

- En el tratamiento de aguas residuales.
- Para degradar los hidrocarburos del petróleo y otras labores de biorremediación.
- Eliminación de metales pesados, herbicidas o pesticidas.
- Recuperar especies amenazadas o en peligro de extinción.

#### 1.2.5. Otras aplicaciones industriales

Obtención de aminoácidos, alcohol y celulosas.

### 1.3. INGENIERÍA GENÉTICA

Los procedimientos y técnicas que se utilizan reciben el nombre de tecnología del ADN recombinante o clonación molecular del ADN. Comprende la totalidad de las técnicas dirigidas a alterar o modificar el material hereditario de algunas especies. Utiliza una serie de herramientas moleculares, como ADN, enzimas, vectores y hospedadores, y una serie de técnicas para manipular el ADN, como hibridación, secuenciación de ADN y PCR.

La clonación de ADN requiere los siguientes pasos: 1. Ruptura con enzimas específicas de un ADN original en fragmentos y posterior aislamiento. 2. Un vector que pueda multiplicarse en el huésped. 3. Un mecanismo para introducir la combinación ADN-vector en el huésped. 4. Un organismo huésped en donde se realice la multiplicación. 5. Una manera de seleccionar de entre todos los huéspedes que contienen ADN-vector clonado.

## 1.4. HERRAMIENTAS EMPLEADAS EN INGENIERÍA GENÉTICA

---

### 1.4.1. Enzimas utilizadas en ingeniería genética

Las enzimas más utilizadas son: enzimas de restricción, polimerasas, ADN ligasas y transcriptasa inversa.

### 1.4.2. Vectores

Un vector es un ADN de pequeño tamaño que contiene insertada una secuencia de ADN o gen de interés. Los tipos más comúnmente utilizados son: plásmidos bacterianos, bacteriófagos  $\lambda$  (lambda), cósmidos, cromosomas artificiales de levaduras o YAC, etc.

### 1.4.3. Hospedadores

Tradicionalmente se han usado bacterias, como *Escherichia coli*. Entre las células eucariotas: levaduras y células CHO.

## 1.5. TÉCNICAS EMPLEADAS EN INGENIERÍA GENÉTICA

---

### 1.5.1. Hibridación

Las técnicas de hibridación de ADN se emplean para localizar fragmentos de ADN o ARN que se pretenda manipular genéticamente. Aprovechan las propiedades de los ácidos nucleicos sobre complementariedad y apareamiento de las bases.

### 1.5.2. Secuenciación del ADN

Determinación de la secuencia de nucleótidos de un ADN. El método más usado para la secuenciación es el conocido como método de Sanger, basado en métodos enzimáticos mediante la síntesis de la cadena complementaria del ADN que se pretende secuenciar.

### 1.5.3. PCR

Este método se denomina reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y permite obtener millones de copias de un fragmento dado de ADN o amplificarlo in vitro, por poca cantidad que exista. Para llevarlo a cabo se necesita el ADN que hay que amplificar, los cebadores, los nucleótidos y la enzima Taq ADN polimerasa, que actúa a altas temperaturas sin desnaturizarse.

### 1.5.4. Librerías de ADN

Constituyen una colección de clones de vectores que contienen fragmentos de ADN. Según el estudio, existen diversos tipos de librerías:

- Bibliotecas genómicas o genotecas.
- Librerías de cromosomas específicos.
- Librerías de ADN complementario (cADN).

### 1.5.5. Electroforesis

Para la separación de fragmentos de ADN o ARN. Este método se basa en hacer pasar por un gel, sometido a un campo eléctrico, las moléculas que se quiere separar. Los fragmentos se separan por su diferente carga y tamaño.

## 2. TRANSGÉNICOS U ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE

Una de las primeras aplicaciones de las nuevas tecnologías genéticas fue la obtención de organismos transgénicos u organismos modificados genéticamente (OGM). Llamamos organismo transgénico a aquel al que se le ha introducido un gen foráneo o transgén. El objetivo es que adquieran una capacidad nueva de la que antes carecían al introducirle el gen responsable de la misma.

Los primeros organismos transgénicos fueron las bacterias y levaduras. Pero seguramente los más conocidos son las plantas transgénicas utilizadas para obtención de alimentos y derivados, así como los animales transgénicos empleados en ganadería.

En 1996 comenzó a cultivarse en Estados Unidos una variedad de soja resistente a su herbicida. En España, desde 1998 se cultiva una variedad de maíz transgénico que lo hace resistente al ataque del taladro. El primer animal transgénico para consumo humano fue una variedad de salmón patentada en 2001.

Entre las principales ventajas de la biotecnología de los transgénicos figuran: rendimiento superior de las cosechas, reducción de pesticidas y mejora en la nutrición. La aplicación de esta tecnología presenta también riesgos que pueden clasificarse en dos categorías diferentes: los efectos en la salud humana y de los animales, y las consecuencias ambientales. Además, existen riesgos de un uso éticamente cuestionable de la biotecnología moderna.

## 3. TERAPIAS GÉNICAS. BIOSEGURIDAD Y MEDIO AMBIENTE

### 3.1. TERAPIAS GÉNICAS

---

#### 3.1.1. Definición y aspectos generales

Uno de los campos de aplicación de la ingeniería genética que ha suscitado mayores expectativas en los últimos años es la terapia genética, aunque todavía tiene un marcado carácter experimental y, salvo excepciones, los ensayos y tratamientos realizados hasta el momento han supuesto únicamente mejoras temporales y no curación de enfermedades.

La terapia génica puede definirse como una intervención médica mediante manipulación genética. Así mismo, tomando una definición más amplia y explicativa, diríamos que es una técnica terapéutica mediante la cual se inserta un gen (transgén) funcional en las células de un paciente humano para corregir un defecto genético o para dotar a las células de una nueva función.

#### 3.1.2. Tipos de terapia génica

Según el tipo de células a las que se aplique, podemos distinguir entre terapia génica en células somáticas y en células germinales. La terapia en células somáticas nunca se transmite a la descendencia. Por el contrario, la terapia de células germinales iría encaminada a las células precursoras de la línea germinal o a las embrionarias en las primeras etapas del desarrollo. Hasta ahora la terapia génica solo es realizada en células somáticas, ya que su aplicación a células germinales no está autorizada en ningún país.

### 3.1.3. Metodología

El procedimiento estándar más utilizado en terapia génica implica: 1. Identificar el gen alterado. 2. Identificación, síntesis o clonación de genes normales. 3. Extracción y cultivo in vitro de células a tratar del paciente. 4. Introducción mediante vectores en las células defectuosas o, en algunos casos, al paciente de forma directa.

La terapia génica puede ser aplicada utilizando varios métodos:

- Insertar una copia sana de un gen en la célula del paciente. De esta manera se puede compensar el gen defectuoso. Se llama terapia de aumento genético.
- Otra línea de investigación actual, dentro del campo de la terapia génica, es introducir un gen diseñado en laboratorio para que confiera una nueva propiedad a las células.

Las técnicas utilizadas en terapia génica para introducir el material genético con los vectores seleccionados son las siguientes:

- Terapia ex vivo (= in vitro): sobre células extraídas del paciente.
- Terapia in vivo: se trata de introducir con vectores los genes sanos que circulan por la sangre e interaccionan solamente con células diana que poseen receptores específicos. Un caso particular de este tipo de terapia es la terapia in situ, en la que se introducen los genes normales directamente en los tejidos.

Los vectores empleados para la transferencia de genes son: virus como los retrovirus y adenovirus atemperados, y liposomas.

### 3.1.4. Perspectivas de la terapia génica

El número de enfermedades que pueden ser tratadas es muy amplio. Destacan no solo las enfermedades hereditarias, tanto recesivas como dominantes, sino también las infecciosas, cánceres, enfermedades del sistema inmune, como alergias, o autoinmunes.

A pesar de los avances teóricos y prácticos en los ensayos de terapia génica, los resultados hasta ahora son bastante modestos y, como ya se ha dicho, existen aún muchos problemas técnicos relacionados con vectores, mecanismos de expresión, eficacia en la elección del tratamiento, problemas de inmunidad, así como problemas por la falta de control en la inserción de los genes sanos que podrían provocar alguna alteración con consecuencias negativas para el paciente.

## 3.2. BIOSEGURIDAD Y MEDIO AMBIENTE

Podríamos definir bioseguridad medioambiental como la aplicación de conocimientos, técnicas y equipamientos para prevenir a los seres vivos y en general al medio ambiente de la exposición a agentes potencialmente infecciosos o considerados de riesgo biológico.

El desarrollo de la biotecnología moderna debe llevar aparejado un desarrollo en cuanto a la seguridad en el manejo, uso y transferencia de OGM. Existe un debate mundial sobre el tema de la seguridad de las cosechas de plantas GM y de los productos derivados de ellas destinados al consumo.

En 2000, 130 países acordaron en Cartagena el Protocolo sobre Seguridad de la Biotecnología del Convenio sobre la Diversidad Biológica, que les da derecho, según el principio de precaución, a rechazar las importaciones de transgénicos.

Uno de los controles eficientes en el uso de alimentos transgénicos es el etiquetado correcto de los alimentos; en 2004 entró en vigor la normativa europea.

## 4. ASPECTOS ÉTICOS Y SOCIALES DE LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS

### 4.1. BIOÉTICA

La Bioética estudia de manera sistemática la conducta humana en el área de las ciencias de la vida y de la atención de la salud, hasta donde esa conducta pueda examinarse a la luz de los valores morales. Se ha incrementado con los nuevos avances en el conocimiento genético y las nuevas tecnologías reproductivas, que suponen cambios sociales complicados, y por tanto tienen implicaciones éticas. El problema ético más serio probablemente sea la modificación de seres humanos mediante las nuevas tecnologías genéticas.

### 4.2. INGENIERÍA GENÉTICA Y SUS ASPECTOS ÉTICOS

La ingeniería genética aporta las herramientas para la lucha contra muchos problemas para la humanidad, pero también introduce otros nuevos, tanto técnicos como éticos, que deben ser considerados por la sociedad.

El control de la biotecnología moderna puede provocar un grave problema ético a escala mundial, el neocolonialismo científico y técnico.

Desde el inicio del Proyecto Genoma Humano ha habido una creciente preocupación por aspectos éticos, sociales, legales e incluso psicológicos. Por todo ello, en 1997 se aprobó la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, para salvaguardar la dignidad humana y prevenir la utilización indebida en la especie humana.

La manipulación genética humana tiene muchas formas de ser enfocada desde un punto de vista ético, pues las técnicas presentan una doble dirección. Así, la manipulación de células somáticas humanas no tiene, desde esta perspectiva, una relevancia significativa.

Por el contrario, sí existen problemas en la manipulación genética de células germinales, pues podrían dar lugar a una vía para la eugenesia. La manipulación de embriones en la terapia genética germinal ha sido prohibida por Unión Europea. Las nuevas investigaciones científicas, sus métodos y sus aplicaciones, se deben regular mediante leyes y normas, para garantizar la protección de los derechos de las personas y la dignidad humana. En España se aprobó en 2007 la Ley de Investigación Biomédica. Estas normas no pueden ser producto solo de los diferentes grupos de presión, sino de una maduración profunda con el consenso de toda la comunidad, debidamente informada sobre los postulados básicos que se intenta proteger.



## AUTOEVALUACIÓN

1. Una de las aplicaciones de la biotecnología moderna es la producción de sustancias terapéuticas. Para ello se utilizan principalmente:
  - a. Plantas transgénicas en cultivos extensivos.
  - b. Animales transgénicos.
  - c. Cultivos de células vegetales.
  - d. Microorganismos modificados genéticamente.
2. ¿Cuáles de las siguientes enzimas no son utilizadas en las técnicas básicas de ingeniería genética?
  - a. Polimerasas.
  - b. Enzimas de restricción.
  - c. Ligasas.
  - d. Peptidasas.
3. Las técnicas de hibridación de ADN se emplean para:
  - a. Localizar fragmentos de ADN o ARN que luego se quieran manipular genéticamente.
  - b. Clonar fragmentos de ADN.
  - c. Unir fragmentos de ADN y formar ADN recombinante.
  - d. Secuenciar fragmentos de ADN
4. ¿Cuál de los siguientes riesgos del uso de organismos transgénicos no es considerado como tal para la salud humana?
  - a. Transferir compuestos alergénicos.
  - b. Transferir toxinas.
  - c. Polinización entre plantas transgénicas y plantas silvestres.
  - d. Infección por bacterias y virus que puedan escapar de los laboratorios.
5. Indica cuál de los siguientes vectores no se utiliza en la transferencia de genes en terapia génica:
  - a. Liposomas.
  - b. Plásmidos de levaduras.
  - c. Retrovirus atemperados.
  - d. Adenovirus atemperados.

6. Indica el orden correcto del procedimiento estándar más utilizado en terapia génica:
- a. 1. Identificar el gen alterado, 2. extracción y cultivo in vitro de células a tratar del paciente, 3. identificación, síntesis o clonación de genes normales, 4. introducción mediante vectores en las células defectuosas o, en algunos casos, al paciente de forma directa.
  - b. 1. Identificar el gen alterado, 2. extracción y cultivo in vitro de células a tratar del paciente, 3. introducción mediante vectores en las células defectuosas o, en algunos casos, al paciente de forma directa, 4- identificación, síntesis o clonación de genes normales.
  - c. 1. Extracción y cultivo in vitro de células a tratar del paciente, 2 identificar el gen alterado, 3. introducción mediante vectores en las células defectuosas o, en algunos casos, al paciente de forma directa, 4. identificación, síntesis o clonación de genes normales.
  - d. 1. Identificar el gen alterado, 2. identificación, síntesis o clonación de genes normales, 3. extracción y cultivo in vitro de células a tratar del paciente, 4. introducción mediante vectores en las células defectuosas o, en algunos casos, al paciente de forma directa.
7. ¿Cuál de las siguientes frases sobre la bioética crees que no es correcta?
- a. Estudia la conducta humana en el área de las ciencias de la vida y de la atención de la salud, hasta donde esa conducta pueda examinarse a la luz de los valores morales.
  - b. Estudia los valores éticos y morales en el campo de la biología.
  - c. Desarrolla los principios correctos de la conducta humana con relación al hombre, los seres vivos y el medio ambiente.
  - d. Estudia el comportamiento de los animales y sus valores a preservar.
8. En las técnicas de clonaje de ADN:
- a. Al dividirse la bacteria huésped, no se reproduce el plásmido vector.
  - b. Las enzimas de restricción se emplean solamente para fragmentar ADN que se desea clonar.
  - c. El vector puede introducirse en la bacteria huésped por transfección.
  - d. Las enzimas de restricción son endonucleasas que se caracterizan por reconocer secuencias específicas de corte.
9. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es correcta?
- a. Por ingeniería genética se pueden obtener antígenos que sirvan de vacunas génicas.
  - b. Los test diagnósticos de enfermedades hereditarias humanas pueden ser realizados por la tecnología del ADN recombinante.
  - c. Una aplicación de la ingeniería genética es la obtención de plantas transgénicas resistentes a determinados virus.
  - d. Las plantas transgénicas no pueden emplearse para producir los llamados alimentos modificados genéticamente.
10. Uno de los problemas éticos relacionado con la manipulación genética humana es:
- a. El neocolonialismo científico y técnico.
  - b. La manipulación genética de células germinales.
  - c. La manipulación genética de microorganismos para bioterrorismo.
  - d. Las técnicas de fecundación in vitro.