

**SEXTA CONFERENCIA DE EXAMEN
DE LOS ESTADOS PARTES EN LA
CONVENCIÓN SOBRE LA PROHIBICIÓN
DEL DESARROLLO, LA PRODUCCIÓN
Y EL ALMACENAMIENTO DE ARMAS
BACTERIOLÓGICAS (BIOLÓGICAS) Y
TOXÍNICAS Y SOBRE SU DESTRUCCIÓN**

BWC/CONF.VI/INF.4
28 de septiembre de 2006

ESPAÑOL
Original: INGLÉS

Ginebra, 20 de noviembre a 8 de diciembre de 2006

Tema 10 del programa provisional

**Examen de la aplicación de la Convención
según lo dispuesto en su artículo XII**

**DOCUMENTO INFORMATIVO SOBRE LOS NUEVOS ADELANTOS
CIENTÍFICOS Y TECNOLÓGICOS RELACIONADOS CON
LA CONVENCIÓN**

Preparado por la Secretaría

Introducción

1. En el párrafo 22 de su informe (BWC/CONF.VI/PC/2), la Comisión Preparatoria de la Sexta Conferencia de Examen decidió pedir a la Secretaría que preparase un documento informativo sobre los nuevos adelantos científicos y tecnológicos relacionados con la Convención, que se compilaría a partir de la información presentada por los Estados Partes así como la información proporcionada por organizaciones internacionales pertinentes. La Secretaría ha preparado el presente documento de conformidad con dicha petición.

2. Las Conferencias de Examen Segunda, Tercera y Cuarta¹, "conscientes de las aprensiones causadas por los adelantos científicos y tecnológicos pertinentes, entre otros, los realizados en las esferas de la microbiología, la biotecnología, la biología molecular y la ingeniería genética, y por las posibilidades de que sean utilizados para fines que no estén de acuerdo con los objetivos y las disposiciones de la Convención, reafirmaron que el compromiso asumido por los Estados Partes en el artículo I se aplicaba a todos esos adelantos". La Cuarta Conferencia de Examen complementó la lista de adelantos científicos y tecnológicos con la "biología molecular... y cualesquiera aplicaciones dimanantes de los estudios del genoma".

¹ BWC/CONF.II/13, BWC/CONF.III/23 y BWC/CONF.IV/9.

3. En el presente documento se examinan los avances importantes experimentados en esas esferas desde la Quinta Conferencia de Examen, así como la evolución de nuevas disciplinas. En el documento se contemplan: la biotecnología; la genómica; la proteómica; la bioinformática y la biología computacional; la biología de sistemas; el descubrimiento, diseño y suministro de medicamentos; la biología sintética y la ingeniería biológica; así como algunos otros adelantos importantes. Como anexos del presente documento figuran una reseña sobre la determinación de experimentos que son motivo de preocupación (anexo I) y la lista de experimentos reales que a menudo se afirma que revisten especial relevancia para la Convención (anexo II).

4. Presentaron información a la Secretaría para la preparación del documento los siguientes países: Australia, los Estados Unidos de América, los Países Bajos, Portugal, la República Checa, Suecia y el Reino Unido. El texto completo de la información presentada por esos Estados Partes, así como cualquier otra que se hubiera recibido demasiado tarde para figurar en el presente documento, puede consultarse en línea en la dirección <http://www.unog.ch/bwc>, sección relativa a la Sexta Conferencia de Examen. Para la redacción del presente documento se ha utilizado también información procedente de diversa documentación facilitada por organizaciones intergubernamentales, organizaciones internacionales y organizaciones profesionales de carácter científico.

5. Para determinar qué adelantos podían tener interés en relación con la Convención se ha adoptado un enfoque integrador. Aunque los avances que se examinan en el documento tienen aplicaciones evidentes con fines profilácticos, de protección u otros fines pacíficos, también es cierto que podrían aplicarse en contravención de los objetivos y disposiciones de la Convención. La inclusión de un avance en el presente documento no significa que la Secretaría haya emitido valoración alguna acerca de su permisibilidad o no con arreglo a la Convención.

Biotecnología

6. La biotecnología ha supuesto beneficios para la salud pública, la agricultura y la economía y ha aportado información a las ciencias de la vida para fomentar el desarrollo. Se han encontrado numerosas aplicaciones comerciales y en los últimos años se ha experimentado un aumento espectacular de la dependencia de esa tecnología. Cada vez son más los beneficios derivados de la biotecnología que pueden encontrarse en los países en desarrollo. En un informe presentado en el Simposio de Asociados Mundiales de la Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial celebrado en Austria en marzo de 2005 se recoge que tanto el número de artículos publicados como el número de patentes concedidas a diferentes Estados en desarrollo por adelantos en la esfera de la biotecnología aplicada a la salud aumentó espectacularmente entre en 1991 y 2002².

7. El alto ritmo de sustitución del personal en las pequeñas empresas de biotecnología, especialmente las vinculadas con instituciones universitarias, ha hecho aumentar el ritmo al que los nuevos adelantos se difunden entre las diferentes instituciones. Esas empresas a menudo dependen de un pequeño número de productos potenciales. Si sus esfuerzos tienen éxito, esas

² *Health Biotechnology Innovation in Developing Countries*, ONUDI, el Simposio de Asociados Mundiales, Viena (Austria), 3 y 4 de marzo de 2005. Puede consultarse más información en la siguiente dirección: http://www.unido.org/file-storage/download/?file_id=35240.

empresas (y su propiedad intelectual) tenderán a ser adquiridas por empresas mayores. Si fracasan, tenderán a desaparecer. Ese entorno de trabajo dinámico propicia la difusión del conocimiento (biotecnología intangible).

8. Hay indicaciones claras de que la biotecnología, tanto tangible como intangible, está difundiéndose realmente. Los reactores biológicos desechables son ejemplo de una tecnología que favorece esa difusión. Se trata de dispositivos de producción autónomos que se entregan con todos los elementos y accesorios necesarios y listos para su empleo. Su tamaño oscila entre 1 y 500 litros y después de su uso pueden desecharse, con lo que desaparece la necesidad de su limpieza, esterilización y validación.

Bioprospección

9. La *bioprospección* es la búsqueda de diversidad biológica presente en la naturaleza, y no detectada anteriormente, que pueda servir como fuente de material para la medicina, la agricultura o la industria. El material recogido en la bioprospección puede constar de secuencias genéticas, proteínas, compuestos biológicos complejos u organismos completos.

La bioprospección ha desembocado también en la identificación de muchas nuevas especies, especialmente microbios. En los últimos años, mediante la bioprospección se han encontrado candidatos para la producción de nuevos antibióticos, compuestos antivirales, agentes anticancerígenos, antioxidantes, agentes antidiabéticos, compuestos inmunosupresores, insecticidas y secuencias genéticas que codifican la estabilidad a altas y bajas temperaturas, la tolerancia ante un nivel alto o bajo de pH y la tolerancia a una alta o baja salinidad. También se han llevado a cabo campañas de búsqueda de agentes microbianos que puedan actuar como patógenos en el futuro. Se han examinado vectores y reservorios naturales en busca de patógenos anteriormente desconocidos o microbios emparentados con patógenos conocidos. Todo ello contribuye a mejorar los programas de gestión del riesgo, aporta un cierto grado de alerta para futuros brotes de enfermedades y mejora el conocimiento de la diversidad microbiana y de las funciones que realizan los microbios.

10. Varios adelantos han servido de base para el desarrollo de la bioprospección. Sin avances en los cultivos microbianos, los estudios serológicos, las técnicas de extracción y purificación, la capacidad de amplificar el material genético, las técnicas de la *genómica* y el *descubrimiento, diseño y suministro de medicamentos*, los esfuerzos de bioprospección que se llevan a cabo en la actualidad no hubieran sido posibles.

Selección de alto rendimiento

11. Desde la Quinta Conferencia de Examen se han producido avances considerables en la automatización y miniaturización de las tareas de laboratorio repetitivas necesarias para analizar los compuestos biológicamente activos en búsqueda de propiedades de interés. La aplicación de esos avances ha conducido a mejoras importantes de la eficiencia y la velocidad del procesamiento de muestras. Las tecnologías de *selección de alto rendimiento* permiten que pueda analizarse un gran número de compuestos (consúltese *bioquímica combinatoria* en las bibliotecas) en busca de actividades concretas, como un compuesto que se una a un receptor particular, o que inactive una encima específica. Esas tecnologías también permiten que un compuesto determinado pueda ser analizado en busca de numerosas posibles actividades. Ese tipo de capacidad se desarrolló para los chips de ADN (microestructuras de

oligonucleótidos) que se utilizan habitualmente en investigación básica y aplicada para vigilar los niveles de expresión de los genes, identificar las funciones de los genes, evaluar la variación genética y encontrar nuevos objetivos para los compuestos terapéuticos. Así pues, esos elementos facilitan la labor en otras muchas esferas de la investigación científica y tecnológica.

12. Los avances en las tecnologías de alto rendimiento se consiguieron gracias a la combinación de adelantos en un gran número de campos, entre los que se encuentran los sistemas de análisis miniaturizados, la manipulación de líquidos, la detección de señales, la robótica, la *bioinformática* y la realización de ensayos biológicos. Gracias a esos avances un usuario puede ahora examinar más de 100.000 compuestos en un sólo día en búsqueda de una actividad deseada. Como resultado, es habitual que en la actualidad en los proyectos de investigación se analicen más de 1 millón de compuestos, una tarea que, si se realizase a mano, supondría la inversión de millones de horas de laboratorio.

Microprocesamiento biológico

13. Los avances en la esfera de la miniaturización y la automatización se han aplicado también en la fabricación de dispositivos funcionales discretos capaces de realizar ensayos biológicos completos que antes tenían que hacerse en un laboratorio. Se han descrito como un "laboratorio en un chip". Los avances en esferas como la microfluidez y la microfabricación han permitido elaborar dispositivos con un tamaño que va desde el de un portaobjetos de microscopio hasta el de un disco compacto. Ya no es necesario trabajar a la escala tradicional, en una mesa de laboratorio con frascos y material. Los mismos procesos pueden ahora realizarse utilizando unos volúmenes de muestra que se miden en picolitros (10^{-12} litros) muestra y unos volúmenes de reactivos igualmente pequeños. Generalmente, esos dispositivos se fabrican para que realicen una actividad concreta, como un análisis de ADN, un ensayo inmunológico, un análisis celular o una medición de la actividad enzimática. Pueden automatizarse por completo y pueden realizar numerosos pasos para completar la actividad prescrita, como descomponer la muestra, diluirla, añadir reactivos, mezclar y detectar las reacciones.

14. Las formas más avanzadas del "laboratorio en un chip" pueden estar completamente integradas y realizar todas las etapas, desde la introducción de la muestra hasta la interpretación de los resultados. No obstante, lo más habitual es que se conecten a equipos normales de laboratorio, como detectores externos. La reducción de la cantidad de capacitación y equipo especializados necesarios para realizar esos ensayos permite diseñar dispositivos que puedan utilizarse en nuevos entornos. Esos dispositivos tienen un gran potencial en la epidemiología y, por tanto, en la detección, diagnóstico, caracterización y respuesta ante brotes de enfermedades (véase *tecnología de detección*).

Genómica

15. Si se define como gen una subunidad funcional de ADN que codifica un producto específico, como una proteína, el genoma sería la colección completa de genes de un organismo. Los avances tecnológicos han hecho aumentar espectacularmente la velocidad con que es posible identificar, caracterizar y manipular genes. Los adelantos en la secuenciación de genes sirven de base para muchos de los avances científicos y tecnológicos que revisten interés para la Convención. Debido a la gran cantidad de información genética que se está generando, actualmente es posible hablar de genomas en lugar de hacerlo de genes individuales.

Los progresos en la esfera de la *genómica* (el estudio de los genomas) se han visto facilitados por los esfuerzos concertados que se han hecho para que la información de esa naturaleza siga siendo del dominio público.

Secuenciación del ADN

16. La secuenciación es la identificación del orden de los nucleótidos que componen la información genética. En otras palabras, entraña la conversión del material físico en información abstracta. No se trata de una tecnología nueva. Los científicos experimentados han venido utilizando la secuenciación desde hace algún tiempo. Antes de la Quinta Conferencia de Examen se habían producido importantes avances en lo referente a la automatización y la eficiencia. Eso permitió la secuenciación de genomas completos: el primer genoma de un eucarionte (una levadura) en 1997; el primer genoma de un animal en 1998; y el genoma humano en 2001. Los progresos conseguidos durante la secuenciación del genoma humano sirven para ilustrar el impacto de esa tendencia hacia una automatización cada vez mayor. El proyecto del genoma humano (el esfuerzo internacional de colaboración emprendido para descifrar la secuencia) se puso como meta completar la tarea en 15 años utilizando un número relativamente grande de instalaciones altamente especializadas que empleaban a científicos experimentados. A medida que la tecnología avanzaba, el factor limitante pasó a ser el coste asociado del personal. La automatización y la miniaturización han permitido sustituir a los investigadores postdoctorales por estudiantes de licenciatura; a los estudiantes de licenciatura por estudiantes de diplomatura y a los estudiantes de diplomatura por técnicos con un nivel mínimo de estudios superiores. La utilización de los adelantos en la esfera de la secuenciación permitió a un competidor comercial publicar un proyecto del genoma humano al mismo tiempo que la coalición internacional, a pesar de haber empezado a trabajar en el proyecto casi diez años después.

17. La tecnología de secuenciación del ADN ha seguido evolucionando desde la última Conferencia de Examen, aumentando la capacidad de identificar y caracterizar organismos anteriormente desconocidos. La eficiencia y los niveles de automatización han seguido incrementándose en los últimos cuatro años. Los costes asociados se reducen a la mitad cada 12 a 18 meses. Los adelantos actuales, como las máquinas capilares de secuenciación y los chips de ADN, permiten realizar estudios de variación de secuencias dentro de una especie mediante la secuenciación en paralelo de gran número de cepas, incluidas las patógenas. También se trabaja para construir máquinas capaces de leer una sola copia de una secuencia. Con ello se reducirá significativamente el número de errores incorporados en una secuencia (en comparación con el procedimiento actual basado en la amplificación de múltiples copias), lo que permitirá leer de forma más precisa el genoma de una célula determinada y facilitará el avance de la genómica funcional y la *proteómica*.

Síntesis del ADN

18. La *síntesis del ADN* es el proceso inverso a la secuenciación del ADN. Consiste en volver a convertir la secuencia de datos en material palpable. La capacidad de generar ADN físico que se corresponda con una secuencia de información tampoco es nueva. Sin embargo, se han producido avances importantes en la eficiencia y la automatización de proceso. En el decenio de 1970 era posible generar secuencias de ADN a mano. Durante el decenio de 1980 se desarrollaron métodos avanzados que permitieron sintetizar cadenas de ADN mucho más

fácilmente. Durante el decenio de 1990 comenzaron a aparecer máquinas automáticas que hacían posible que un técnico introdujese los datos de secuencia en bruto por un extremo y obtuviese cortos fragmentos de ADN por el otro. Los avances conseguidos desde entonces han permitido aumentar hasta unos 40.000 pares de bases la longitud de las cadenas que pueden producirse, se ha reducido el tiempo necesario para producir las cadenas, se ha reducido el número de errores que aparecen en las cadenas obtenidas y se pueden unir las cadenas para formar genomas completos. Mediante experimentos realizados en 2002 y 2003 se demostró que era posible ensamblar genomas completos de virus partiendo de cero y que esos virus podían desenvolverse de la misma forma que los presentes en la naturaleza (véase, por ejemplo, el experimento con el virus de la polio que figura en el anexo II).

19. Actualmente, las máquinas semiautónomas de síntesis de ADN pueden producir largas cadenas con una tasa de errores que se ha reducido a uno de cada 10.000 pares de bases. Versiones más antiguas de esas máquinas ya se venden en subastas por Internet con un precio que oscila entre 5.000 y 10.000 dólares. Por unos 10.000 dólares pueden fabricarse secuenciadores de ADN sencillos a partir de componentes fáciles de conseguir y siguiendo instrucciones que pueden encontrarse en Internet. Los factores que actualmente restringen la síntesis de ADN son el coste y el tiempo necesario para producir las cadenas de ADN. Recientes análisis estadísticos de las tendencias del coste y el tiempo necesario indican que esos factores se reducen a la mitad cada 12 a 18 meses. Actualmente, el coste de los fragmentos de ADN es de unos 0,10 dólares por cada par de bases. Para establecer el contexto, si se quisiera producir toda la estructura del virus de la viruela (en numerosos segmentos) se necesitarían aproximadamente 18.600 dólares. Ese progreso se ha visto fomentado en parte por la comercialización de la tecnología. En todo el mundo han aparecido empresas que se dedican a la secuenciación de genes a las que se les pueden comprar por Internet fragmentos de ADN que se envían a domicilio. Una actividad cuya realización a mano en un laboratorio especializado hubiese necesitado un gran número de hombres-año en la época en que se celebró la Segunda Conferencia de Examen puede realizarse ahora por un precio módico y de forma casi inmediata.

Silenciación del ADN

20. Plantas, hongos y animales (incluidas las personas) comparten antiguas defensas contra ciertos tipos de virus. La presencia en una célula de determinada información genética viral (conocida como ARN de cadena doble o dsARN) pone en marcha un mecanismo (conocido como ARN de interferencia o ARNi) que se encarga de detener la replicación del dsARN interfiriendo el proceso mediante el cual el material genético se lee y se convierte en un producto. Ese proceso no se describió hasta 2001, y los investigadores pronto se dieron cuenta de que podría adaptarse para su utilización como instrumento de laboratorio. Mediante la creación de dsARN que correspondiese a una secuencia específica de ADN se podría engañar a un mecanismo de defensa para que detuviera el proceso de transformación de la secuencia en producto. En otras palabras, sería posible desconectar selectivamente el funcionamiento de una secuencia determinada. Esa capacidad adquirió cada vez más importancia a medida que la cantidad de información de la secuencia genética con funciones desconocidas aumentaba de forma espectacular gracias a los avances en la *secuenciación del ADN*. La capacidad de desconectar una secuencia o gen a voluntad permitió a los científicos observar los efectos de su ausencia en un sistema biológico. Con eso se puede determinar su función. Como ejemplo de la potencia de esa herramienta, para marzo de 2003 los investigadores habían utilizado ese procedimiento para determinar la función de 1.722 genes de una especie de gusano, muchas de

las cuales se desconocían anteriormente. Ya está en marcha un proyecto encaminado a utilizar esa tecnología para determinar la función de cada uno de los genes del genoma humano.

21. La *silenciación del ADN* tiene también aplicaciones terapéuticas. Los genes pueden ir asociados a enfermedades. La silenciación del ADN puede desconectar esos genes, con lo que se podrían aliviar los síntomas, evitar que apareciese la enfermedad o curarla. Se está trabajando para utilizar la silenciación del ADN en la lucha contra el VIH, la hepatitis y el cáncer. En un experimento realizado en 2004 se utilizaron también esas técnicas para reducir el colesterol en ratones. La forma de proporcionar el producto en el entorno clínico sigue siendo un problema. Las investigaciones más recientes parecen indicar que los científicos han avanzado mucho para superar ese obstáculo. Una posible forma de hacerlo sería utilizar un virus para introducir el ARNi.

Transposición de ADN

22. Para crear una secuencia con mejores propiedades, la ingeniería genética tradicional dependía de la posibilidad de cortar una secuencia de ADN de un lugar e insertarla en otro. Ello suponía un intento deliberado de combinar las propiedades de dos secuencias distintas para crear una tercera con mejores propiedades que cualquiera de las antecesoras. Ese proceso se conocía como evolución dirigida. Si se utilizaba la ingeniería genética, era necesario obtener las nuevas secuencias de una en una, combinarlas a mano y después seleccionar las combinaciones que tuviesen las características deseadas. El proceso se repetía varias veces con sucesivos conjuntos de descendencia para optimizar el proceso. Por otra parte, en la *transposición de ADN*, se parte de una biblioteca de versiones emparentadas de la misma secuencia (como los genes de una especie cercana), se descomponen y luego se recombinan en nuevas versiones de la secuencia básica. Lo que permite en realidad es el apareamiento simultáneo de numerosas especies. Ofrece un mayor rendimiento en cuanto al número de descendientes funcionales que el que podía conseguirse con el procedimiento utilizado anteriormente. La transposición de ADN mejora la eficiencia con la que puede obtenerse una amplia diversidad de secuencias genéticas.

23. La transposición de ADN se utilizó en 2002 para combinar secuencias procedentes de cuatro microbios y producir una nueva secuencia con una actividad de 270 a 540 veces mayor que la de la mejor secuencia original. Los resultados de la transposición de secuencias indican también que la mejor combinación de ascendientes puede no ser la de los que más se parecen a los descendientes (en contra de lo que parece indicar la intuición, es decir, que si se desea una secuencia con una buena parte A y una buena parte B, puede que lo mejor no sea comenzar con un ascendiente que tenga una buena parte A y otro con una buena parte B). Con ello se complica la realización del mismo proceso utilizando la evolución dirigida. Aun cuando sea posible obtener la secuencia optimizada utilizando las técnicas antiguas, la transposición de secuencias de ADN produce los mismos resultados más rápidamente.

24. La transposición de secuencias de ADN ha progresado hasta el punto en que ahora es posible transponer genomas enteros. Ya se han realizado experimentos utilizando bacterias emparentadas. Los resultados de una única transposición fueron comparables a los de 20 generaciones de evolución dirigida. Se han hecho trabajos sobre el mejoramiento de moléculas humanas. En 2003, unos investigadores consiguieron producir una citoquina humana (un grupo de moléculas que intervienen en la señalización y en el sistema inmunitario) con una actividad diez veces superior a la que se produce de forma natural. Esas técnicas también se han

empleado para optimizar virus con miras a su utilización en la *terapia génica*. El factor limitante de la transposición de ADN sigue siendo la capacidad de seleccionar y aislar los descendientes con la mayor potenciación de las propiedades deseadas. Los avances en la *selección de alto rendimiento* están contribuyendo poco a poco a superar esas dificultades.

Medicina genómica

25. Los avances en el conocimiento de la genómica han demostrado que las secuencias genéticas desempeñan un papel importante en las enfermedades, tanto para los organismos patógenos como para los infectados. El genoma del patógeno facilita información acerca de su infectividad, su virulencia y otros factores determinantes de la enfermedad. Ello da origen a nuevos medios de diagnóstico, tecnologías de detección y procedimientos profilácticos y terapéuticos. La secuencia genética de los organismos infectados les confiere una predisposición a padecer ciertas enfermedades y explica también por qué algunas terapias son menos eficaces en algunos individuos y por qué algunos pacientes padecen efectos secundarios extremos o inusuales. Este fenómeno ofrece la posibilidad de desarrollar procedimientos profilácticos o terapéuticos que se ajusten a la composición genética específica del paciente. La investigación necesaria ya está en marcha. Una condición previa para que la *medicina genómica* sea eficaz es un catálogo de la diversidad genética humana. Ese trabajo se está llevando a cabo bajo la forma del Proyecto HapMap³. La información generada por ese proyecto internacional se ofrece de forma gratuita al dominio público. Los avances en medicina genómica ya han permitido averiguar que algunos medicamentos son más eficaces en determinadas regiones geográficas, lo que ofrece la posibilidad de aprovechar la especificidad étnica o geográfica.

26. La medicina genómica no desarrollará por completo su potencial hasta que se reduzcan considerablemente los costos y el tiempo que se precisan para secuenciar un genoma. Pueden derivarse algunos beneficios a corto plazo de las observaciones basadas en rasgos étnicos o geográficos comunes. Ello permitiría optimizar los medicamentos para una subpoblación. Ya se están encontrando usos tangibles para la medicina genómica en la detección, diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades.

Proteómica

27. Si la *genómica* es el estudio de todos los genes de un organismo, la *proteómica* es el estudio de todas las proteínas codificadas por esos genes. Incorpora elementos tanto de su estructura como de su función, así como la forma en que interactúan para regular los sistemas biológicos. La proteómica está relacionada con la genómica funcional, por cuanto examina la función de los genes, concretamente los que codifican las proteínas. Las proteínas son la base de la mayoría de las funciones biológicas. Están estrechamente relacionadas con las enfermedades, bien porque las causan (por ejemplo, la toxina del ántrax está compuesta por tres proteínas), o porque son objeto de ataque en el organismo infectado (del mismo modo, el receptor al que las toxinas del ántrax se unen en las células humanas es una proteína). Se ha postulado que algunas proteínas pueden actuar como patógenos infecciosos, autorreplicantes, conocidos como priones. Se cree que los priones son la causa de diversos desórdenes neurodegenerativos en los animales y las personas.

³ Véase: www.hapmap.org.

28. Uno de los campos de la proteómica en rápida expansión es el de los estudios comparativos. Pueden etiquetarse y detectarse proteínas procedentes de distintas condiciones de crecimiento, cepas o especies. Ello permite la identificación de proteínas que desempeñan una función en la virulencia, en la interacción con el organismo infectado o con el entorno y en la resistencia a los antibióticos. La proteómica también ofrece información que puede utilizarse para mejorar los procedimientos de detección, los diagnósticos, las vacunas y la actuación terapéutica. Los estudios han conducido ya a la identificación de nuevos blancos para vacunas y medicamentos, incluso para el parásito que causa la malaria. También contribuyen a la caracterización de la patogenicidad, al estudio de las interacciones entre el organismo patógeno y el infectado, incluida la respuesta inmunológica, y la evaluación de los mecanismos de actuación para los productos antimicrobianos.

29. Tradicionalmente, la proteómica ha utilizado una combinación de la electroforesis de gel y la espectrometría de masas. Los avances en esos y otros campos, incluida la secuenciación de nucleótidos, el análisis de mezclas complejas, los enfoques basados en chips y los algoritmos, han potenciado la capacidad de la proteómica. Han aparecido nuevas herramientas que permiten estudiar el funcionamiento y las interacciones de las proteínas, entre los que cabe destacar los *reactivos ligantes de alta afinidad*. También se han conseguido avances considerables en el aislamiento de pequeñas moléculas presentes en medios complejos, incluso si aparecen en cantidades muy pequeñas. También se ha progresado en la manipulación de las proteínas procedentes de organismos peligrosos. Ahora es posible sintetizar químicamente el gen que interesa y expresarlo y purificarlo a partir de una célula que lo acoge sin que sea necesaria la presencia del propio organismo, con lo que se puede reducir el nivel de las medidas de seguridad necesarias. Pueden mencionarse también otros adelantos, como los progresos en las técnicas que no precisan geles para crear, separar y analizar mezclas de proteínas, incluso las que antes había sido difícil expresar. Ahora se pueden marcar proteínas con etiquetas tan pequeñas que no es necesario retirarlas posteriormente y se pueden recuperar proteínas secretadas directamente de la materia prima sin necesidad de centrifugación.

Reactivos ligantes de alta afinidad

30. Avances recientes han proporcionado la capacidad de inhibir o modular la expresión de proteínas blanco específicas. Actualmente se utilizan dos clases de estos reactivos ligantes de alta afinidad: los aptámeros y los renacuajos. Los aptámeros son elementos ligantes compuestos por una única cadena corta de ácido nucleico o péptidos. Se han utilizado en la validación de blancos, como reactivos de detección y como instrumentos funcionales en la proteómica. También se ha explotado su uso terapéutico. Se han ensayado en modelos animales para inhibir la formación de coágulos sanguíneos y para tratar alteraciones oculares degenerativas relacionadas con la edad. Los renacuajos están compuestos por una cabeza de proteína con una cola de ADN (oligonucleótido). Su capacidad para unirse a blancos concretos (como una de las tres proteínas que forman la toxina del ántrax) unida a su fácil cuantificación (debido a las colas de ADN) ha fomentado su desarrollo para su utilización en el diagnóstico de enfermedades, la vigilancia y la detección ambiental (véase *tecnología de detección*).

Bioinformática y biología computacional

31. Los adelantos en la *genómica* y en la *proteómica* han generado una enorme cantidad de información. Por ejemplo, en agosto de 2005 los tres mayores depósitos de información sobre secuencias genéticas contenían 100.000 millones de bases de datos de secuencias procedentes de 165.000 organismos. El contenido de uno de esos depósitos, Genbank, duplica su tamaño cada 18 meses. Los efectos sinérgicos entre el aumento de los conocimientos y el intercambio abierto de ideas e información está fomentando la aceleración de los avances en la medicina, la industria y la agricultura.

32. La cantidad de datos disponibles y la complejidad de las interacciones biológicas han llevado a que su tratamiento manual ya no sea viable. La reducción del costo y el aumento de la potencia de las computadoras, así como el desarrollo de plataformas específicas para el análisis y la gestión de datos han ofrecido un medio para manipular esa información. La aplicación de técnicas de análisis de datos en gran escala en ese campo ha dado en denominarse *bioinformática*. La bioinformática está ofreciendo nuevas posibilidades científicas y comerciales. La capacidad de combinar la bioinformática con las tecnologías de *selección de alto rendimiento* ofrece el potencial de reducir el tiempo necesario para la investigación, así como el tiempo que se necesita para convertir un descubrimiento en un producto comercial viable.

33. La *biología computacional* va más allá del análisis de los datos para ocuparse de la interfaz más amplia entre la informática y la biología. Se han encontrado cuatro puntos clave de superposición. En primer lugar están los instrumentos de computación (equipos o programas informáticos) que permiten a los biólogos adquirir, almacenar, gestionar, explotar y analizar datos biológicos para resolver problemas muy concretos y definidos de forma muy precisa. En segundo lugar están los modelos matemáticos que pueden utilizarse para poner a prueba teorías, realizar predicciones cuantitativas y ayudar a interpretar los datos experimentales. En tercer lugar, la abstracción o perspectiva computacional puede indicar formas bien conocidas que puedan utilizarse para caracterizar la función biológica de que se trate. En cuarto lugar, los científicos recurren cada vez más a centros avanzados de computación general; depósitos de datos bien gestionados y accesibles; bibliotecas digitales; redes de alta velocidad, y tecnologías de adquisición de datos, como los secuenciadores genómicos.

34. El tipo y la estructura de la información que se va obteniendo varía en gran medida: secuencias; gráficos; información geométrica; campos escalares y vectoriales; pautas de organización; limitaciones; imágenes; y prosa. Los avances en la bioinformática y la biología computacional han proporcionado instrumentos para abordar la cuestión, entre los que pueden citarse:

- i) Una mayor capacidad de almacenamiento y análisis de grandes cantidades de información en plataformas de bajo coste;
- ii) Una mayor eficiencia en la tecnología de las comunicaciones y la distribución de datos que permite el intercambio y el funcionamiento de grandes y complejas fuentes de datos con una amplia distribución geográfica;

- iii) Instrumentos basados en Internet que ofrecen fácil acceso a nivel mundial a la información biológica;
- iv) Estructuras de datos normalizadas que permiten la integración de múltiples corrientes de datos; y
- v) Mejores métodos de investigación que permiten abordar diferentes tipos de información almacenada en lugares geográficamente dispersos.

Biología de sistemas

35. Se ha descrito la *biología de sistemas* como la expansión de la fisiología a unos niveles de complejidad sin precedentes. En vez de estudiar cómo funciona el cuerpo a la escala visible, se ha llevado hasta la escala molecular. Se basa en la premisa de que el comportamiento biológico observable está causado por un complejo sistema de acontecimientos moleculares que interactúan de forma dinámica. Esas interacciones añaden otra capa de complejidad a un sistema biológico. Por ejemplo, el número de genes que se encuentran en las personas (como los delegados en la Conferencia de Examen) no es mucho mayor que el número de genes que se encuentran en organismos más simples (como los gusanos). ¿Cómo puede explicarse la evidente diferencia de complejidad entre un delegado en la Conferencia y un gusano si ambos tienen un número similar de genes y, por tanto, un número similar de componentes? La respuesta consiste en que se trata de una complejidad de regulación y no una complejidad de estructura. Se ha determinado que las interacciones entre los diversos componentes son más complejas en los humanos que en los gusanos. La biología de sistemas consiste en el estudio de las interacciones complejas entre redes de moléculas en un sistema biológico discreto.

36. Anteriormente, los científicos podían examinar una sola faceta de un sendero biológico, por ejemplo, el control de una respuesta celular ante la infección. La biología de sistemas les permite observar de una forma más amplia el efecto de un estímulo concreto en múltiples senderos diferentes como, por ejemplo, otras cascadas iniciadas por la respuesta celular ante la infección que, a su vez, tienen un efecto de contrarregulación en el que se había identificado primero. Esos estudios están demostrando que hay muchas interacciones moleculares que no se habían identificado previamente y que existen mecanismos regulatorios completamente nuevos que utilizan vías de señalización innovadoras.

37. La biología de sistemas consta de un proceso en cuatro etapas. En primer lugar se recoge información sobre el sistema mediante diversos instrumentos, incluida la tecnología de *selección de alto rendimiento*, los avances en la esfera de la *genómica*, dispositivos derivados de la *proteómica* y la explotación de los datos contenidos en las bases de datos de *bioinformática*. En segundo lugar, el volumen de información es demasiado grande para tratarla a mano y, por tanto, se manipula mediante técnicas de *biología computacional* en un intento por cuantificar todos los elementos moleculares que componen el sistema y representarlos en un único modelo de red geográfica. En tercer lugar, el modelo puede utilizarse para establecer cómo la manipulación del sistema afecta a su funcionamiento. Por último, las predicciones de la computación pueden contrastarse con la experimentación empírica y los datos obtenidos pueden utilizarse para mejorar el modelo. El objetivo final sería producir un modelo que reprodujese fielmente todo el sistema y permitiese simular los experimentos con precisión.

38. Así pues, la biología de sistemas contribuye al *descubrimiento, diseño y suministro de medicamentos*, especialmente mediante el *diseño racional de medicamentos*, al facilitar la modelización de los efectos de las moléculas que interactúan con el sistema. La biología de sistemas tiene también repercusiones médicas más amplias, ya que es posible contemplar casi todas las enfermedades como una manipulación de sistemas biológicos por factores genéticos, moleculares o ambientales. Estudiando la forma en que un sistema que padece una enfermedad difiere de uno saludable puede obtenerse información sobre cómo interactúan y se controlan los procesos relacionados con la enfermedad. Todo ello ofrece posibilidades para elaborar nuevos medios diagnósticos y terapéuticos y abre la puerta a una mejor *medicina genómica*.

39. La biología de sistemas plenamente integrados está todavía en su infancia. Aún hay dificultades en lo que se refiere a la capacidad de los medios informáticos para tratar de una forma eficiente la cantidad y la variedad de información de que actualmente se dispone. No obstante, se han conseguido avances importantes en lo que se refiere al examen de las interacciones de mecanismos regulatorios complejos en la *biorregulación*, especialmente en los campos de la neurobiología y la inmunología.

Biorregulación (neurobiología e inmunología)

40. En algunas publicaciones científicas se ha demostrado que las sustancias bioquímicas biológicamente activas y los péptidos biorreguladores pueden modular sistemas y procesos fisiológicos como el cerebro y el sistema inmunitario de maneras muy precisas. Existe un considerable interés comercial en esos compuestos biorreguladores, ya que brindan nuevas posibilidades para el alivio del dolor, la depresión y numerosos trastornos mentales. Hay indicios de que su utilización permitirá manipular la percepción, la sensación, la cognición, la emoción, el humor, la volición, el control corporal y la atención. Hasta hace poco tiempo, la utilización de biorreguladores se consideraba limitada porque los compuestos utilizados solían ser inestables en el entorno normal, pero los avances en la esfera de la *microencapsulación* están permitiendo elaborar esos agentes con fines comerciales.

41. Los intentos por identificar los circuitos moleculares y sistemas de control que regulan el funcionamiento del cuerpo, además de los estudios concebidos para demostrar qué perturbaciones causan las distintas alteraciones y estados de enfermedad, han servido para identificar un gran número de blancos para los biorreguladores. Se han hecho notables esfuerzos por estudiar qué productos se generan en diversos estados de enfermedad (determinación del perfil transcripcional). En esos estudios se analiza también cómo superan los agentes patógenos diversas respuestas o tratamientos inmunitarios (como los antibióticos). Una comprensión cada vez mayor de cómo afecta la estructura de los compuestos biológicamente activos a su afinidad y su reactividad con determinados blancos moleculares permite perfeccionar su desarrollo. Por ejemplo, cada vez queda más patente que el plegamiento tridimensional de los compuestos biológicamente activos es clave para su función. Los avances en la producción de esas moléculas permiten elaborar estructuras más complejas. La existencia de grandes catálogos de compuestos biológicamente activos permite la *selección de alto rendimiento*. Como consecuencia de ello, cada vez resulta más viable hallar un compuesto que perturbe un proceso biológico concreto. La industria ha generado gran parte de la información pertinente hasta la fecha y la considera información comercial protegida. Se está intentando hacer que una mayor parte de esa información sea de dominio público para ayudar a los investigadores de todo el mundo en su labor y en la identificación de nuevos objetivos farmacológicos.

Descubrimiento, diseño y suministro de medicamentos

42. Durante los cinco últimos años se han producido numerosos avances con respecto a la identificación, creación y utilización de sustancias biológicamente activas (medicamentos). Ello está llevando al descubrimiento de nuevos compuestos profilácticos, como vacunas, y terapéuticos, como agentes antimicrobianos. Se ha inyectado una notable cantidad de financiación en ese ámbito con el fin de potenciar el trabajo en la esfera de la defensa biológica. Recientemente se han conseguido también avances en relación con las vacunas subunitarias y de ADN.

Bioquímica combinatoria

43. El desarrollo de las tecnologías de *selección de alto rendimiento* ha permitido evaluar en un breve período de tiempo el posible uso de numerosas estructuras bioquímicas como medicamentos. Por lo tanto, era conveniente disponer de una capacidad paralela para producir gran número de sustancias bioquímicas diferentes para su selección. La bioquímica tradicional permitía crear proteínas aminoácido por aminoácido, en un proceso conocido como síntesis en fase sólida. Las nuevas técnicas recogen los elementos individuales en "bolsas de malla", lo cual permite combinar su contenido después de cada paso y aumentar significativamente la diversidad de la secuencia de aminoácidos (síntesis paralela en fase líquida). Ahora es posible también etiquetar cada elemento para interpretar fácilmente el orden de los aminoácidos y comprender su estructura. La síntesis paralela en fase líquida aumenta también el espectro de reacciones químicas que pueden realizarse, lo cual aumenta significativamente las variaciones de estructuras que pueden crearse. Los avances recientes han permitido también perfeccionar la pureza de los productos. Esos avances, combinados con la automatización, la miniaturización y la bioinformática, permiten crear rápidamente numerosos compuestos sintéticos (catálogos).

44. Los primeros descubrimientos en el diseño de medicamentos indicaron que, si se rastrea un catálogo lo suficientemente grande, se acabaría por encontrar una estructura bioquímica con las características buscadas. Los avances de la *bioquímica combinatoria* permiten disponer de catálogos de un tamaño sin precedentes. No obstante, las ventajas de ese enfoque parecen haber sido escasas y los últimos avances han llevado al abandono de los catálogos generales de gran tamaño y al uso de catálogos más específicos y menos diversos en los que se emplean las variaciones sobre un mismo tema para buscar el uso óptimo en relación con una característica específica. Ello ha resultado particularmente útil para seguir desarrollando compuestos prometedores (o "principales") en la investigación de medicamentos. Se puede evaluar la eficiencia y otras características específicas de las variaciones del compuesto principal. La información generada a partir de la *bioquímica combinatoria* describe eficazmente los efectos de la modulación química de los compuestos sobre la actividad biológica. Por lo tanto, también proporciona datos pertinentes para la *biología de sistemas* y el *diseño racional de medicamentos*.

Diseño racional de medicamentos

45. Los avances en el conocimiento de los sistemas biológicos, en especial en las interacciones de los diversos componentes, han puesto de manifiesto que hay varias moléculas que son importantes para el mantenimiento de la salud o desempeñan una función en la aparición de enfermedades (véase la sección sobre *biorregulación*). Los adelantos, como los obtenidos en los campos de la cristalografía de rayos x y la resonancia magnética nuclear (RMN), también ha

permitido descifrar la estructura de las moléculas blanco y de las estructuras con las que interactúan. La comprensión de cómo ocurren esas interacciones abre la puerta al diseño de moléculas que interactúen con blancos específicos para producir el efecto deseado. Si se conoce la estructura de una molécula blanco, es posible basarse en las interacciones conocidas para conocer con antelación las características de un medicamento que pueda interactuar con ella. Cuantos más datos de referencia existan, más precisa será la previsión.

46. Los adelantos en la *bioinformática* y la *biología computacional* han permitido construir equipos y programas informáticos para simular esas interacciones. Esas computadoras permiten llevar a cabo rastreos virtuales de catálogos enormes con mucha más rapidez de la que se puede lograr con las técnicas bioquímicas más avanzadas. El producto es una molécula diseñada racionalmente que, una vez terminada, puede incorporarse al programa tradicional de fabricación de medicamentos. En la práctica, ese diseño racional computerizado de medicamentos se utiliza paralelamente a las técnicas de *bioquímica combinatoria* y *selección de alto rendimiento*. Se pueden emplear enfoques tradicionales para identificar un compuesto principal y perfeccionarlo después mediante las técnicas de diseño racional de medicamentos.

Administración selectiva de medicamentos

47. La eficacia de un medicamento depende de su capacidad para llegar a la parte del cuerpo con la que necesita interactuar. Esa eficacia se puede mejorar procurando que interactúe sólo con su objetivo específico. Con ello se conseguirá que actúe una mayor cantidad del medicamento, ya que éste no se habrá malgastado interactuando con moléculas a las que no estaba dirigido. Se reducirá también el riesgo de que se produzcan reacciones no deseadas o efectos adversos.

48. Aunque sigue siendo difícil conseguir un sistema verdaderamente eficaz y selectivo para administrar los medicamentos, se han logrado considerables avances. Cada vez es mayor el abanico de sistemas de administración selectiva para diferentes objetivos. Las iniciativas en curso para mejorar la administración selectiva se basan en tres enfoques. El primero de ellos consiste en encapsular los medicamentos en una estructura que mejora la administración selectiva (véase la sección sobre *microencapsulación*). El segundo consiste en manipular virus y bacterias para utilizarlos como dispositivos de administración, teniendo en cuenta su capacidad natural para infectar selectivamente células específicas (véase, por ejemplo, la sección sobre la *terapia génica*). El tercero consiste en unir los medicamentos a moléculas portadoras diseñadas para reconocer blancos específicos. Todos esos sistemas se basan en los sistemas de reconocimiento molecular. Reconocen selectivamente su objetivo y se adhieren a él antes de liberar el medicamento. Esos sistema de administración pueden perfeccionarse para mejorar la absorción del medicamento por el blanco.

Microencapsulación

49. El revestimiento de los agentes biológicamente activos puede protegerlos de factores ambientales como la evaporación, la oxidación y la contaminación. También puede mejorar el reconocimiento del blanco y, en consecuencia, la especificidad. Los revestimientos pueden estar hechos de diversos materiales, como polímeros orgánicos, hidrocoloides, azúcares, ceras, grasas, metales u óxidos inorgánicos. El objetivo de los revestimientos es preservar la funcionalidad de su contenido hasta que llegue a su destino. Para ello se necesitan mecanismos de liberación que

hagan que el medicamento pueda interactuar al llegar al lugar deseado. Los mecanismos de liberación elaborados hasta la fecha comprenden la liberación controlada, retardada, selectiva (véase la sección sobre *administración selectiva de medicamentos*), biodegradable e inducida por sales. Existen dos enfoques principales de la microencapsulación, el físico y el químico. La microencapsulación física puede consistir en la deshidratación por aspersion, el revestimiento en lecho fluido, la coextrusión y la atomización mediante disco giratorio, mientras que para la microencapsulación química suelen utilizarse la polimerización, la separación de fases, la evaporación de disolvente y la coacervación.

50. Esa tecnología no es nueva, pero se han encontrado muchos usos nuevos desde la Quinta Conferencia de Examen. Como consecuencia de ello, cada vez es más fácil encontrarla en el mercado. Actualmente se utiliza en el tratamiento del agua, la producción de alimentos, la agricultura y la industria cosmética, así como en la biorremediación y el manejo de residuos peligrosos. Se está desarrollando también como parte de un tratamiento contra el cáncer y para el tratamiento de lesiones cutáneas.

Agricultura biofarmacéutica y bioproducción

51. La agricultura biofarmacéutica consiste en la utilización de plantas genéticamente modificadas que pueden cultivarse en grandes cantidades con el fin de producir moléculas complejas y biológicamente activas sin necesidad de instalaciones industriales. Es una forma de producción en masa de compuestos biológicos con poca tecnología y costes reducidos. Consiste en insertar el gen de la sustancia deseada en la planta, que entonces puede cultivarse de manera natural y utilizarse como dispositivo de administración (en el caso de las plantas alimenticias) o para cosechar y procesar la molécula. Esa utilización de las plantas reduce los costes de producción y las necesidades técnicas (una vez se ha diseñado la planta), y permite elaborar estructuras complejas y biológicamente activas (como vacunas o anticuerpos) que no se podrían producir mediante técnicas tradicionales o cuya producción resultaría prohibitivamente cara.

52. Se han creado plantas transgénicas (mediante ingeniería genética), como arroz, patatas, maíz, frutas, verduras y tabaco, para producir beta-caroteno, las proteínas de la leche humana, antígenos contra el cólera, antígenos contra los agentes patógenos diarreicos, la vacuna contra la hepatitis B, antígenos contra el SIDA, vacunas subunitarias contra la rabia, glicoproteínas humanas, hemoglobina humana y antígenos contra la hepatitis B. También se están creando plantas para producir anticuerpos contra las armas biológicas. Los plazos de entrega relativamente prolongados y los elevados costes reglamentarios han hecho que las aplicaciones autorizadas sean escasas, y es probable que pase cierto tiempo hasta que la agricultura biofarmacéutica se convierta en un enfoque normalizado. También se han desarrollado sistemas de expresión proteínica para secuencias genéticas artificiales en bacterias, levaduras, hongos filamentosos, insectos y tejidos de mamíferos.

Administración de medicamentos

53. Habitualmente, los medicamentos penetran en un organismo por tres vías: inhalatoria, oral y transdérmica. La vía inhalatoria ofrece ventajas, como una aplicación rápida, una distribución más uniforme y la posibilidad de aplicación en una zona amplia. Se utilizan las tecnologías de aerobiología y aerosol y se ha empleado para administrar compuestos profilácticos y terapéuticos a personas, animales y plantas. Se han hecho avances en dos esferas importantes: la preparación

de estructuras biológicas para adaptarlas a la administración en aerosol y la eficacia de los propios dispositivos de administración. Se han producido importantes adelantos en la tecnología y la ingeniería de partículas que han mejorado la capacidad de dispersión de las partículas, el control de su morfología y su estabilidad física y química. La elaboración de fluidos supercríticos, por ejemplo, otorga a los compuestos las propiedades de los líquidos y los gases, lo cual elimina también las complicaciones en la purificación del agente activo. Asimismo, los avances en la construcción de grandes partículas porosas permiten una perfecta administración en aerosol de sustancias en partículas más grandes que las que se solían considerar apropiadas para una inhalación eficaz. Actualmente existen tres sistemas diferentes de administración en aerosol: inhaladores de dosis medidas con propelentes, inhaladores de polvo seco y nebulizadores. Cada uno de ellos ha tenido que superar obstáculos en relación con su utilidad. Los avances conseguidos desde la Quinta Conferencia de Examen han solucionado muchos de esos problemas.

54. Las tecnologías de aerosol se aplican cada vez más al tratamiento de enfermedades. Su uso en el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es generalizado. Se están preparando modelos similares para tratar la diabetes, el déficit de hormona del crecimiento humano, el cáncer de próstata y la endometriosis. Las aplicaciones no se han limitado a la administración a personas. Los avances en ese campo han llevado también a la difusión en grandes zonas de agentes plaguicidas, como la distribución aérea de aerosoles de *Bacillus thuringiensis* para proteger los bosques contra la *Choristoneura* (véase la sección sobre el *control biológico de plagas*). También se han llevado a cabo estudios en animales para evaluar las consecuencias biológicas de la inhalación de partículas tóxicas. Asimismo, se han realizado estudios de aerosolización para diseminar bacterias en grandes extensiones de agua como parte del tratamiento del agua. La aerobiología se ha utilizado también para evaluar las características de una pluma de aerosoles biológicos para su uso en la agricultura. Por lo tanto, esas tecnologías son más corrientes ahora que cuando se celebró la Quinta Conferencia de Examen.

55. También se han hecho progresos en las técnicas de administración por vía oral. Los problemas de la administración por vía oral, o ingestión, están relacionados con la capacidad del estómago y los intestinos para deshacer estructuras biológicas. Normalmente, los compuestos biológicamente activos son desnaturalizados o incluso digeridos antes de que puedan dirigirse a las zonas en las que deben actuar. Los avances en el campo de la *microencapsulación* han solucionado esos problemas en gran medida. Investigaciones recientes han permitido revestir las moléculas proteicas para que puedan pasar por el estómago sin verse afectadas y adherirse a las paredes mucosas de los intestinos, desde donde pueden entrar en el torrente sanguíneo.

56. La penetración transdérmica no era un mecanismo viable de administración hasta hace poco tiempo. Requería que un vector, como un insecto, rompiera la piel y liberara los compuestos biológicamente activos en el torrente sanguíneo. El enfoque es ahora más evolucionado gracias a la creación de insectos transgénicos (genéticamente manipulados) y a una mejor comprensión de cómo determinados vectores, como los mosquitos que propagan el paludismo y el virus del Nilo occidental, evitan los insecticidas. También se han producido significativas mejoras en las soluciones químicas para traspasar la barrera de la piel. Ya se han probado algunas tecnologías y se les han encontrado aplicaciones comerciales, como los parches de nicotina para dejar de fumar. La labor llevada a cabo con potenciadores químicos de la

penetración han multiplicado por 100 la penetración transdérmica de las proteínas relativamente grandes.

Biología sintética e ingeniería biológica

57. Muchos de los avances analizados en el presente documento están relacionados con la creación de tecnologías instrumentales novedosas y la aplicación de principios de la ingeniería a la biología, como los necesarios para mejorar la automatización y reducir el tiempo y el coste de actividades repetidas frecuentemente. Esa superposición cada vez mayor entre la biología y la ingeniería ha facilitado un nuevo enfoque de las ciencias de la vida, la *biología sintética*, que utiliza el conocimiento de los sistemas biológicos para comenzar a construirlos desde cero. Una de las claves de la biología sintética es combinar los componentes biológicos para producir un sistema biológico de manera semejante a la combinación de componentes electrónicos preempaquetados para formar una tarjeta de circuitos.

58. La biología sintética ha atraído a biólogos e ingenieros, que tienen opiniones diferentes al respecto. Los ingenieros consideran la biología sintética como una forma de fabricar dispositivos biológicos para realizar lo que ninguna tecnología actual puede hacer. Los biólogos la ven como una nueva y potente forma de conocer más sobre los principios subyacentes de la función biológica. Ambos trabajan conjuntamente para crear modelos de sistemas biológicos con las propiedades deseadas, elaborar esos sistemas en la realidad, probar su funcionalidad y ajustarlos hasta que funcionen correctamente. Actualmente, el perfeccionamiento empírico necesario es considerable, aunque es probable que disminuya con la experiencia. Los conocimientos obtenidos durante todo el proceso se incorporan al diseño y la construcción. Como consecuencia de ello, la comprensión de los principios de funcionamiento y diseño de los sistemas biológicos está avanzando rápidamente.

59. La biología sintética ha absorbido conceptos de las ciencias de la ingeniería, como la normalización y la abstracción. Esos conceptos sustentan todo intento de establecer un proceso de diseño orientado a una función y son importantes para la elaboración de componentes biológicos. En otras disciplinas de la ingeniería es posible tomar un componente corriente cualquiera y saber que es compatible con los que ya se están utilizando en un dispositivo. En el campo de la biología sintética se está trabajando para conseguir que los diversos componentes biológicos construidos en todo el mundo sean interoperables y utilicen parámetros sistemáticos y normalizados⁴. La abstracción es también importante para la creación de sistemas biológicos a partir de componentes. Una persona no tiene por qué entender todos los pasos del proceso para contribuir al mismo. Una tarea compleja puede dividirse en diferentes niveles y es posible convertirse en un experto en cualquiera de esos niveles sin necesidad de tener un gran conocimiento de los demás. Es posible, por ejemplo, diseñar un cuadro de circuitos eléctricos sin saber muy bien cómo producir cada uno de sus componentes. El proceso se hace así más accesible, lo cual contribuye a sus posibilidades de llegar al mercado.

⁴ Por ejemplo: Registry of Standard Biological Parts, the Endy Lab, Massachusetts Institute of Technology, véase: <http://parts.mit.edu>.

60. La biología sintética se ha desarrollado como concepto desde la Quinta Conferencia de Examen. Se han conseguido notables éxitos en su utilización para diseñar sistemas biológicos. Por ejemplo, en 2003 se rediseñó una bacteria para que cambiara de color al crecer en presencia de un explosivo. El propósito era utilizarla para localizar artefactos sin estallar o minas terrestres. La bacteria rediseñada podía pulverizarse en una zona y, si crecía en presencia de TNT, brillaría con un color verde fluorescente. Análogamente, en 2004, unos investigadores produjeron una computadora de ADN para detectar los primeros indicios del cáncer de próstata y pulmón y controlar la administración de medicamentos biológicamente activos.

Otros avances pertinentes

Nanotecnología

61. Se ha descrito la *nanotecnología* como "un medio inteligente de crear cosas increíblemente pequeñas". Muchos de sus avances están relacionados con la manipulación de materia inorgánica y, por lo tanto, no entran en la categoría de las ciencias de la vida, pero el tamaño de los elementos estructurales de los sistemas biológicos sí está relacionado con la nanotecnología. Por lo tanto, la manipulación de sistemas biológicos para crear dispositivos con un propósito específico podría considerarse nanotecnología.

62. De todas las propiedades encontradas en los sistemas biológicos, los nanotecnólogos han prestado particular atención al autoensamblaje. El ADN y sus versiones sintéticas se han utilizado para fabricar objetos, retículos y dispositivos. Éstos se han utilizado como componentes y agentes de unión en la construcción de estructuras complejas. Las actuales aplicaciones nanotecnológicas para sistemas biológicos comprenden la obtención de imágenes y la detección moleculares, los dispositivos de información para determinar la eficacia de las terapias, la terapéutica multifuncional, la prevención y la lucha contra las enfermedades, y diversas tecnologías instrumentales. Se están preparando controles y estructuras constructivas, dispositivos nanomecánicos y nanosistemas capaces de replicarse. Entre los dispositivos construidos hasta la fecha pueden citarse una estructura de ADN sintético que corta las moléculas de ARN y lentes de contacto que liberan dosis precisas de un medicamento para tratar el glaucoma.

Terapia génica

63. Existe un vínculo entre el funcionamiento de los genes y las enfermedades. Muchas enfermedades son causadas por genes defectuosos que funcionan de manera anormal. La terapia génica es el intento de sustituir esos genes defectuosos por una copia sana. Se basa en la capacidad de algunos virus para copiar el ADN en el genoma de su huésped. En la terapia génica se utiliza un vector para transportar el gen sano hasta las células deseadas. Entre los vectores que se están probando figuran diversos virus modificados mediante técnicas de ingeniería genética, entre los que pueden mencionarse los retrovirus, adenovirus, virus adenoasociados y virus del herpes simple, a los que se les han retirado los genes causantes de enfermedades y en los que se ha creado espacio para insertar el gen sano. Se suelen elegir virus como vectores por su capacidad para infectar células específicas (véase la sección sobre *administración selectiva de medicamentos*). Se ha elaborado un notable repertorio de vectores que atacan diferentes tejidos. También se han creado numerosos mecanismos de administración

no vírica que requieren una administración directa y una gran cantidad de ADN, y sólo son compatibles con determinados tipos de tejido.

64. Desde la Quinta Conferencia de Examen se han hecho considerables progresos en la terapia génica, en especial en la creación de vectores selectivos, pero esta tecnología sigue sin estar demostrada. Se han conseguido notables éxitos en modelos animales, como el que permitió devolver el oído a cobayas sordas. No obstante, las escasas pruebas clínicas que se han realizado con personas no han tenido tanto éxito como se esperaba. Aún existen importantes cuestiones por resolver en relación con los sistemas de administración y las tasas de expresión génica.

Ingeniería genética de virus

65. Muchos de los virus utilizados en la *terapia génica* contienen material genético similar al que se encuentra en otros organismos, incluido el ser humano (ADN). No obstante, otros virus utilizan otra forma de material genético (ARN). La capacidad para manipular y diseñar genéticamente ADN es bien conocida y de uso común, pero la manipulación de virus que utilizan ARN plantea más problemas. El ARN es menos estable y menos propicio para las técnicas de recombinación genética, así que se han elaborado estrategias alternativas para trabajar con ese tipo de virus. El ARN puede, mediante ingeniería genética inversa (que en ocasiones requiere la presencia de determinadas proteínas víricas o virus asistentes), copiarse en una versión complementaria de ADN que ya puede insertarse en bacterias, donde puede manipularse con técnicas tradicionales. Desde la Quinta Conferencia de Examen se han hecho notables progresos en cuanto al tamaño de la secuencia con la que esta técnica puede tener éxito. Ahora es posible aplicar la ingeniería genética inversa a los virus ARN más grandes, como el coronavirus que causa el SARS. Tras la modificación, el ADN puede retirarse e insertarse en un sistema para volver a convertirlo en ARN, con lo que puede insertarse en una célula permisiva (en ocasiones también con determinadas proteínas víricas o virus asistentes) en la que se procederá a su lectura y se construirán los virus resultantes. Ese mecanismo ha mejorado el conocimiento de cómo se replican los virus y ha brindado posibilidades para crear nuevas vacunas y vectores.

66. Recientemente se ha utilizado una tecnología similar para recrear el virus de la gripe que causó la pandemia de 1918-1919. El virus manipulado resultante tenía estructuras superficiales del virus original que se habían vuelto a introducir artificialmente. La adición de esas estructuras convirtió virus no patógenos en una variedad patógena en los modelos animales. Además, los afectados por ese virus mostraron los síntomas característicos de la cepa de la gripe de 1918-1919 (véase la sección sobre los experimentos sobre la gripe de 1918 en el anexo II).

Medicamentos antivirales

67. Sigue siendo difícil conseguir medicamentos antivirales eficaces, seguros y con propiedades similares a los antibióticos. Desde la Quinta Conferencia de Examen se han hecho progresos, como la elaboración de varios medicamentos supuestamente eficaces contra la infección de poxvirus, pero es probable que sus efectos secundarios impidan la utilización de esos medicamentos con fines profilácticos. También han avanzado las estrategias alternativas contra los virus, como la utilización de anticuerpos monoclonales o policlonales, y se ha informado de tratamientos eficaces contra poxvirus y contra la encefalitis equina venezolana. También se han hecho progresos en la elaboración de inmunoestimuladores no específicos que

provocan una respuesta general de defensa mediante inmunomoduladores o citoquinas. Un ejemplo fructífero de ese enfoque es el tratamiento del VIH/SIDA con interferón alfa.

Tecnología de detección

68. Los avances y las tecnologías instrumentales de diversos campos han propiciado significativas mejoras en las tecnologías de detección e identificación. Algunos de los adelantos más importantes son: una mayor gama de moléculas fluorescentes que pueden usarse en la detección; estrategias más rápidas de amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR); el perfeccionamiento de los sistemas de sondeo genético y la mejora de su especificidad; avances en las tecnologías de micromatrices; la liofilización o el secado por congelación de los reactivos; unos anticuerpos más robustos; la capacidad del reconocimiento de aptámeros y antígenos; la aparición de nanotecnologías como la utilización de puntos cuánticos y nanopartículas de oro; las tecnologías de detección de ondas evanescentes; la resonancia superficial de plasmones mediante difracción de la luz; la tecnología del revestimiento metálico de guías de ondas con fugas; la mejora de los límites de detección mediante la utilización de ultrasonidos, electroforesis y dielectroforesis; la tecnología de la bioluminiscencia; y técnicas de detección de autofluorescencia.

69. Desde la Quinta Conferencia de Examen, el equipo de detección biológica se ha hecho más sensible, más fácil de usar y más barato. Cada vez está más miniaturizado y es más autónomo. Cada vez es mayor el número de tecnologías disponibles en el mercado que pueden utilizarse sobre el terreno. Se han elaborado dispositivos manuales de diagnóstico rápido y toma de muestras ambientales en tiempo casi real. Actualmente se están estudiando numerosos enfoques de la detección, en particular mediante el uso de anticuerpos, *reactivos ligantes de alta afinidad*, detección óptica, bioluminiscencia, tiras de papel indicador y *nanotecnología*.

Control biológico de plagas

70. Los avances en distintos campos han fomentado la investigación de los sistemas biológicos de control de plagas (bioplaguicidas). Es poco probable que esos sistemas sustituyan a los métodos químicos en un futuro cercano, ya que aún existen problemas con su formulación, velocidad de acción y eficacia. El sistema de control biológico de plagas más citado de los que se están elaborando es la utilización del *Bacillus thuringiensis* en la lucha contra las plagas de plantas. Otras toxinas que se están elaborando para utilizarlas como agentes en la lucha contra las plagas son las presentes en las variedades *Photorhabdus luminescens*, *Pseudomonas entomophila* y *Bacillus nematocida*. Se ha iniciado la investigación para producir cultivos transgénicos que incorporen la toxina plaguicida presente en el *Bacillus thuringiensis*. La labor actual se centra en la búsqueda de toxinas más potentes y en ampliar el número de posibles blancos. La toxina presente en la variedad *Bacillus thuringiensis* se ha insertado también en otros microorganismos, como el baculovirus, y en otras bacterias para su utilización como agentes biológicos en la lucha contra las plagas.

Anexo I

EXPERIMENTOS QUE PODRÍAN SER MOTIVO DE PREOCUPACIÓN

1. Ha habido numerosos intentos, en particular por parte de órganos científicos profesionales y Estados Partes, de identificar los experimentos que podrían ser motivo de preocupación. Algunos de esos experimentos se han realizado ya y se han publicado en revistas científicas de examen entre homólogos; otros se consideran teóricamente posibles. Todos ellos son técnicamente difíciles y requieren programas de investigación bien financiados y coordinados.
2. La Academia Nacional de las Ciencias de los Estados Unidos incluyó en su informe titulado *Biotechnology Research in the Age of Terrorism*, publicado en 2004, una lista de siete experimentos que podrían ser motivo de preocupación, a saber, aquellos que pudieran:
 - i) Demostrar cómo dejar sin efecto una vacuna;
 - ii) Otorgar resistencia a agentes antibióticos o antivirales de utilidad terapéutica;
 - iii) Aumentar la virulencia de un agente patógeno o convertir en agente patógeno uno que no lo es;
 - iv) Aumentar la transmisibilidad de un agente patógeno;
 - v) Alterar el espectro de huéspedes de un agente patógeno;
 - vi) Permitir evitar los medios de diagnóstico y detección;
 - vii) Permitir convertir en arma una toxina o agente biológico.
3. En su contribución a la preparación del presente documento, Australia proporcionó la siguiente lista de experimentos que podrían ser motivo de preocupación:
 - i) Dejar una vacuna sin efecto;
 - ii) Otorgar resistencia a agentes antibióticos o antivirales de utilidad terapéutica en organismos patógenos;
 - iii) Aumentar la virulencia de un agente patógeno o convertir en agente patógeno uno que no lo es;
 - iv) Aumentar la transmisibilidad de un agente patógeno;
 - v) Alterar el espectro de huéspedes de un agente patógeno;
 - vi) Permitir evitar un diagnóstico o detección con los métodos conocidos;
 - vii) Crear la secuencia genética de agentes patógenos;
 - viii) Sintetizar microorganismos patógenos;

- ix) La producción de proteínas a gran escala empleando sistemas de expresión heteróloga (y la tecnología de producción conexas);
- x) El perfeccionamiento de procesos de producción de vacunas vivas atenuadas;
- xi) Permitir convertir en arma una toxina o agente biológico;
- xii) Todo experimento con el virus de la viruela.

Anexo II

EXPERIMENTOS REALES CITADOS CON FRECUENCIA POR SU PARTICULAR PERTINENCIA PARA LA CONVENCION

1. Al estudiar los avances científicos y tecnológicos pertinentes para la Convención se suelen citar cuatro experimentos:

- i) *Expression of Mouse Interleukin-4 by a Recombinant Ectromelia Virus Suppresses Cytolytic Lymphocyte Responses and Overcomes Genetic Resistance to Mousepox*, por Ronald J. Jackson, Alistair J. Ramsay, Carina D. Christensen, Sandra Beaton, Diana F. Hall e Ian A. Ramshaw. Publicado en el *Journal of Virology*, vol. 75, N° 3, febrero de 2001, págs. 1205 a 1210;
- ii) *Chemical Synthesis of Poliovirus cDNA: Generation of Infectious Virus in the Absence of Natural Template*, por Jeronimo Cello, Aniko V. Paul y Eckard Wimmer. Publicado en *Science*, vol. 297, N° 5583, 9 de agosto de 2002, págs. 1016 a 1018;
- iii) *Characterization of the Reconstructed 1918 Spanish Influenza Pandemic Virus*, por Terrence M. Tumpey, Christopher F. Basler, Patricia V. Aguilar, Hui Zeng, Alicia Solórzano, David E. Swayne, Nancy J. Cox, Jacqueline M. Katz, Jeffery K. Taubenberger, Peter Palese y Adolfo García-Sastre. Publicado en *Science*, vol. 310, 7 de octubre de 2005, págs. 77 a 80;
- iv) *Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes*, por Jeffery K. Taubenberger, Ann H. Reid, Raina M. Lourens, Ruixue Wang, Guozhong Jin y Thomas G. Fanning. Publicado en *Nature*, vol. 437, 6 de octubre de 2005, págs. 889 a 893.

Además, se han iniciado experimentos sobre la gripe aviar.

El experimento con la viruela del ratón

2. Los investigadores estaban tratando de producir un virus que pudiera utilizarse para controlar una población de ratones que se había descontrolado y había causado daños importantes a la producción de grano. Estaban tratando de alterar un agente patógeno del ratón, la viruela del ratón, insertándole una proteína presente en los óvulos de ratones. Era un intento de provocar que el sistema inmunológico de los ratones los dejara estériles. Para potenciar la producción de anticuerpos por los ratones, los investigadores también insertaron otro gen, el IL-4. El virus resultante fue 100% mortal para los ratones infectados, incluidos los que eran genéticamente inmunes a la viruela natural del ratón y los que habían sido vacunados contra ella. El experimento suscitó la preocupación de que pudiera reproducirse un efecto similar en virus conexos, incluido el de la viruela.

El experimento con el virus de la poliomielitis

3. En 2002, un grupo de investigadores consiguió crear artificialmente un virus de la poliomielitis vivo y patógeno a partir de su secuencia genética. Obtuvieron la información sobre la secuencia en un depósito abierto en Internet y dividieron la secuencia en varios segmentos más

pequeños. Enviaron las secuencias de los segmentos por Internet a empresas comerciales de sintetización de ADN, que les devolvieron por correo el ADN físico, con el que los investigadores pudieron volver a unir los segmentos para crear el genoma del patógeno. El genoma se utilizó entonces para generar el agente patógeno propiamente dicho. En experimentos de seguimiento se ha empezado a utilizar ese proceso para recrear virus más grandes y también se han revelado planes para sintetizar una bacteria. Pese a los avances tecnológicos que se han conseguido en los cuatro últimos años, aún no es posible utilizar esa técnica para reproducir todos los virus.

Los experimentos sobre la gripe de 1918

4. El análisis que figura en esas publicaciones de 2005 indica que dos equipos de investigadores consiguieron recrear la cepa del virus de la gripe que había causado la pandemia de 1918-1919. Los investigadores volvieron a ensamblar ese agente patógeno extinto a partir de su secuencia, que recopilaron en muestras de tejido de los infectados. Los análisis de su secuencia y sus diversos elementos estructurales indican que probablemente se trató de un virus de la gripe aviar que había mutado. También se ha investigado qué propiedades estructurales le permitían infectar al ser humano y matarlo de una manera tan eficiente.

Experimentos sobre la gripe aviar

5. Como ampliación del conocimiento cada vez mayor sobre los virus de la gripe, ya se ha empezado a tratar de forzar a la variedad responsable de la actual pandemia aviar a que infecte y se transmita entre personas. Esa labor está encaminada a mejorar el conocimiento de sobre cómo ocurre ese cambio de especie huésped en la naturaleza y qué debería suceder para que apareciera una supergripe humana pandémica. Varios laboratorios han afirmado haber tratado de mezclar los genes del virus de la gripe aviar con los de los virus de la gripe humana.
