

Ginebra, 25 de noviembre a 6 de diciembre de 1996

DOCUMENTO INFORMATIVO SOBRE NUEVOS ADELANTOS CIENTIFICOS Y TECNOLOGICOS
RELACIONADOS CON LA CONVENCION SOBRE LA PROHIBICION DEL DESARROLLO,
LA PRODUCCION Y EL ALMACENAMIENTO DE ARMAS BACTERIOLOGICAS
(BIOLOGICAS) Y TOXINICAS Y SOBRE SU DESTRUCCION

Preparado por la Secretaría

1. En el párrafo 21 de su informe (BWC/CONF.IV/1), la Comisión Preparatoria de la Cuarta Conferencia de las Partes encargada del examen de la Convención sobre la prohibición del desarrollo, la producción y el almacenamiento de armas bacteriológicas (biológicas) y tóxicas y sobre su destrucción decidió invitar a los Estados Partes que lo desearan, comprendidos los Gobiernos Depositarios, a que presentaran a la Secretaría información sobre los nuevos adelantos científicos y tecnológicos relacionados con la Convención. Esa información debía abarcar las aplicaciones dadas a esos adelantos y su pertinencia para diversos aspectos de la Convención.
2. El presente documento contiene la información facilitada a la Secretaría por los Estados Partes, hasta el 30 de octubre de 1996 de conformidad con el párrafo 21 del informe de la Comisión Preparatoria.

Cuba

Información para la IV Conferencia de Examen de la Convención sobre Armas Biológicas en relación con los principales adelantos científicos y tecnológicos alcanzados en Cuba en los últimos 25 años en el campo de la microbiología en las ramas de la biomedicina, la biotecnología, veterinaria y fitosanitaria (agosto de 1996)

La información recogida en el presente informe no puede considerarse exhaustiva pero sí refleja de la manera más general y abarcadora posible el trabajo de un grupo de instituciones de las más representativas dentro del campo de referencia.

Resultados de relevancia

Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA)

- Desarrollo de medios diagnósticos de uso humano y veterinario.

- Desarrollo de medios diagnósticos para la detección de patógenos de plantas.
- Diagnóstico molecular de microorganismos de difícil detección por medios convencionales (micoplasmas, enfermedades virales de interés en medicina veterinaria y zoonosis bacterianas).
- Obtención de vacunas por métodos convencionales y trabajos de investigación para el desarrollo de vacunas recombinarias de uso veterinario.
- Diagnóstico de enfermedades exóticas y cuarentenas en animales y plantas.

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)

- Obtención, producción y aplicación de sustancias biológicas: interferones alfa leucocitario y recombinante; estreptoduinasa recombinante; interleuquina 2 (IL-2) recombinante; factor de crecimiento epidérmico humano (EGF) recombinante; factor de transferencia; insulina humana; enzima beta galactosidasa; interferón gamma humano recombinante; proteína A recombinante; etc.
- Establecimiento de tecnologías para la producción de enzimas de restricción y modificación del ADN.
- Obtención de vacunas recombinantes contra el virus de la hepatitis B y garrapata Ecophilus microbius, así como vacuna natural contra la colibacilosis porcina neonatal y postdestete. Se trabaja en posibles candidatos vacunales para el VIH/SIDA.
- Obtención de hibridomas secretores de anticuerpos monoclonales y anticuerpos quiméricos ratón/humano.
- Estudios de caracterización genética e inmunológica de proteínas y cepas de microorganismos.
- Desarrollo de medios diagnósticos para enfermedades transmisibles humanos, de animales y plantas por métodos convencionales y de biología molecular. Desarrollo de nuevos estuches diagnósticos para el SUMA.
- Obtención de plantas y animales transgénicos (caña de azúcar, col, papa, tabaco, tilapias, conejas, etc.) y de variedades comerciales de plantas resistentes a plagas. Tecnologías de maduración y fertilización in vitro de ovocitos bovinos.
- Estudios sobre la infección por hepatitis C, neuropatía epidémica y otras enfermedades.

- Producción de piorremedidores y medios de control biológico (nematicida).

Centro de Inmunología Molecular (CIM)

Obtención y producción de:

- Panel de anticuerpos monoclonales para la inmunofenotipificación de subpoblaciones linfocitarias.
- Panel de anticuerpos monoclonales para la inmunohistoquímica de tumores.
- El anticuerpo monoclonal ldr-t3 inyectable para la prevención y tratamiento de crisis de rechazo en transplante de órganos.
- Dos anticuerpos monoclonales para la visualización de cáncer.

Actualmente trabajan en nuevos anticuerpos monoclonales para su utilización en medicina nuclear; para tratamiento de linfomas y tumores de pulmón y de mama; anticuerpos monoclonales humanizados recombinantes; vacunas para el cáncer e investigaciones básicas de regulación de las redes idiotípicas.

Centro Nacional de Biopreparados (CNB)

Centro de producción/investigación que produce 62 tipos de medios de cultivos para hongos y bacterias; la vacuna recombinante contra la hepatitis B (obtenida por el CIGB); esterilización de estreptoduinasa, interferones y albúmina; materia prima para la industria biofarmacéutica; llenado de productos para uso parenteral humano.

- Líneas de investigación destinadas a incorporar nuevos medios de cultivo a la producción; desarrollo de preparados de alérgenos para diagnóstico y tratamiento; y desarrollo de reconstituyentes de origen natural para uso humano.

Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC)

- Desarrollo mediante ingeniería genética de cepas atenuadas para inmunizar contra el cólera.
- Sistema DIRAMIC para la detección rápida de la infección urinaria y del esquema de susceptibilidad a los antibióticos de los gérmenes infectantes.

Centro Nacional de Sanidad Vegetal (CNSV)

- Uso de técnicas de microscopía electrónica, serológicas y de biología molecular para el diagnóstico de microorganismos fitopatógenos.

- Obtención de antisueros y producción de estuches diagnósticos para fitopatógenos.
- Desarrollo de tecnologías para la producción de biopreparados para el control de plagas en las plantas cultivadas.
- Uso de técnicas de manera integrada para el control de plagas agrícolas.
- Desarrollo de plantas industriales para la producción comercial de biopreparados.

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK)

- Vigilancia epidemiológica de enfermedades transmisibles exóticas para Cuba. Medidas de control para evitar su propagación en nuestro país.
- Perfeccionamiento y automatización del sistema nacional de vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles.
- Desarrollo de nuevos medios para el diagnóstico de enfermedades transmisibles (ameba, fascidia hepática, dengue). Producción de reactivos biológicos y colaboración en el desarrollo de nuevos estuches diagnósticos (SUMA). Introducción de tecnología de avanzada (PCR, etc.).
- Participación en investigaciones básicas preliminares para la obtención de candidatos vacunales virales y bacterianos en humanos. Evaluación de nuevos preparados vacunales (antimeningocócica y hepatitis B). Estudios sobre el impacto de vacunas utilizadas en el Programa Nacional de Vacunación. (Triple viral: sarampión, rubeola y parotiditis.)
- Investigaciones sobre dengue. Factores de riesgo y avances tecnológicos en dengue hemorrágico. Determinación del origen geográfico de las cepas cubanas de la epidemia de 1981. Estudios básicos para la obtención de una vacuna.
- Investigación sobre la tuberculosis y otras micobacteriosis. La resistencia a las drogas antibacilares en Cuba.
- Investigaciones que confirmen a Cuba como territorio libre de poliomiелitis. Estudios de circulación de poliovirus virulento. Encuestas nacionales de anticuerpos en relación con la vacunación.
- Estudios sobre la infección por VIH y atención integral a pacientes VIH/SIDA.
- Métodos de control integral de vectores de importancia médica. Programa para el monitoreo de la resistencia a los insecticidas.

Control biológico de vectores mediante biolarvicidas bacterianos y parasitarios y el uso de peces larvívoros.

- Factores que influyen en la presencia y abundancia de los moluscos fluviales. Su importancia en la epidemiología y control de enfermedades tropicales.
- Perfeccionamiento en el diagnóstico y manejo de las infecciones respiratorias agudas (IRA) de etiologías viral y bacteriana.
- Estudios genéticos, bioquímicos e inmunológicos en cepas atenuadas de vibrio cholerae.

Laboratorios Biológicos Farmacéuticos (LABIOFAM)

- Producción de vacunas contra enfermedades virales de animales: mesky; encefalomiocarditis del cerdo; bronquitis infecciosa aviar; encefalomiелitis aviar; gumporo; Newcastle; ectima contagioso; moquillo y hepatitis caninos.
- Producción de vacunas contra enfermedades bacterianas de animales: Erisipela; Brucella abortus; icterohemoglobinuria bacilar bovina; leptospira; neu-s-suis (salmonella typhimurium, salmonella choleraesuis y pasteurilla multocida).
- Elaboración de productos biológicos para el control de vectores; biolarvicidas "Griseler" (bacillus sphaericus), "Bactivec" (bacillus thuringiensis); y rodenticida "Biorat" (salmonella enteritidis).

Instituto de Medicina Veterinaria

- Culminación exitosa del programa de liberación de tuberculosis bovina.
- Control por vacunación de inmunógenos producidos en el país de la encefalomiелitis equina tipo Este. Enfermedad de Newcastle. Carbunco sintomático y muchas otras enfermedades que afectan a los animales y, en muchos casos, también pueden afectar a los humanos (zoonosis).
- Liberación de más del 90% de la masa total de la brucelosis bovina, incluidos todos los rebaños lecheros.
- Mantener libre el país de la mayoría de las enfermedades graves que afectan a los animales.
- Elaboración de una vacuna contra la encefalomiocarditis viral del cerdo.
- Producción de biológicos y otros medios para el diagnóstico de las enfermedades enzoóticas de los animales domésticos.

Finlandia

Finlandia tiene el honor de comunicar que no ha hecho ningún adelanto científico o tecnológico de interés para la Convención.

Suiza

Adelantos científicos y tecnológicos relacionados con la Convención sobre las armas bacteriológicas (CAB)

Durante los últimos decenios, las tecnologías biológica y genética han revolucionado y aún siguen revolucionando muchas esferas de las ciencias biológicas y médicas. Las posibilidades de estudiar y manipular la información genética han dado origen a un enorme volumen de conocimientos sobre los principios básicos de la vida. Actualmente, son numerosas las aplicaciones con fines pacíficos de estos conocimientos que se utilizan para resolver problemas de interés mundial, por ejemplo, problemas de salud pública y ambientales.

Sin embargo, ya al comienzo de esta revolución biológica se reconoció que estas tecnologías también podían tener su lado siniestro: por ejemplo su utilización abusiva con fines militares para crear nuevos agentes de guerra biológica.

Las posibilidades que ofrecen la ingeniería genética y las nuevas capacidades de producción biotecnológica, especialmente con las técnicas del ADN recombinante (ADNr) y el anticuerpo monoclonal (Amc) para manipular microorganismos y partes de éstos, parecen prácticamente ilimitadas. Al comienzo del decenio de 1970 se consideraban los agentes de guerra química como armas de escaso valor militar, principalmente debido a su carácter incontrolable y su eficacia poco previsible, así como a los difíciles métodos para la producción en gran escala. Si bien ha habido y sigue habiendo muchísima especulación, los científicos han reconocido que las técnicas del ADNr son el medio ideal de eliminar esas características desfavorables de los agentes de guerra química. A causa de ello muchos países han intensificado sus programas de investigación defensiva respecto de las armas biológicas.

Todos estos acontecimientos han sido considerados con grave preocupación y debatidos ampliamente por los Estados Partes en la Convención sobre las Armas Bacteriológicas con motivo de las Conferencias de Examen. Existe un entendimiento general de que los adelantos científicos y tecnológicos relacionados con la Convención quedan cubiertos por el ámbito de aplicación del artículo I de la Convención.

Desde que se celebró la última Conferencia de Examen en 1991, los nuevos adelantos científicos han refinado y mejorado los métodos de la biotecnología y la genotecnología, y se han añadido algunas técnicas nuevas al instrumental del biólogo molecular, muchas de ellas destinadas a facilitar en cierto modo la creación de organismos o células modificados. Dado que la investigación de carácter ofensivo en materia de armas biológicas busca el medio de modificar las características de los patógenos de manera que satisfagan los

requisitos de armas biológicas y tóxicas adecuadas a fines militares, muchas de esas técnicas repercuten sobre el desarrollo de esos agentes de guerra.

Aparte de los adelantos científicos y tecnológicos que ya se han descrito como los enfoques de la tercera Conferencia de Examen, se han hecho progresos en la capacidad de bioproducción, del tipo de biorreactores auxiliados por computadora con sistemas de flujo constante y biosensores integrados. En la actualidad, son muchos los factores genéticos de interés para la guerra biológica, tales como las toxinas, los factores de resistencia y virulencia, los productos bioquímicos, etc., que se pueden caracterizar, aislar y transferir a otros organismos receptores mediante técnicas mejoradas de ADN recombinante.

La reacción en cadena de la polimerasa (RCP) ha creado uno de los instrumentos más poderosos de identificación, caracterización y análisis de material genético. En los últimos años, la RCP se ha transformado y mejorado constantemente. Actualmente existe una inmensa cantidad de aplicaciones distintas de este método. Con la amplificación in vitro simple y rápida de material genético, la RCP no solamente ofrece la posibilidad de identificar pequeñas cantidades de secuencias específicas de ADN sino que también se presta para estudiar el ADN de organismos de alta patogenicidad. Mediante la utilización de activadores que se diferencien en una o varias posiciones de la secuencia objetivo se puede incluso modificar una secuencia conocida de ADN en puntos específicos. Anteriormente, la clonación tradicional del ADN mediante procedimientos técnicamente difíciles de reproducción in vivo de la secuencia objetivo en un organismo huésped, estaba reservada a los biólogos moleculares con mucha experiencia. La simplificación del aislamiento de la secuencia del ADN mediante la RCP ha puesto el análisis de genes al alcance de científicos con menos experiencia en biología molecular.

En la investigación y terapia médicas se utiliza cada vez más las toxinas biológicas. Por consiguiente cada vez es más grande la demanda mundial de estas sustancias altamente tóxicas. La biotecnología y la ingeniería genética ofrecen métodos de producción en masa rápida y barata de proteínas de alto potencial tóxico. La posibilidad de producir grandes cantidades de toxinas en pocas semanas resuelve los problemas causados por el almacenamiento de material biológico de estabilidad relativamente baja, haciendo así que las toxinas se adapten bien como agentes de guerra.

Aparte de una posible utilización indebida para desarrollar nuevos agentes de guerra biológica, se utilizan ampliamente las técnicas de ingeniería genética y técnicas derivadas en la investigación para adoptar medidas de protección contra dichas armas.

Se utilizan las técnicas del ADN recombinante para desarrollar vacunas nuevas y más seguras. Durante los últimos años se han desarrollado vacunas basadas en vectores virales, vacunas con mutantes y vacunas con peptonas sintéticas contra numerosas enfermedades. Con ellas se podrá mejorar la protección, no solamente de la población objetivo de un posible ataque con armas biológicas, sino también de las tropas de los propios agresores. Como

"efectos secundarios" de la investigación moderna sobre vacunas quizá puedan desarrollarse otros métodos para insertar genes toxínicos en el material genético de diversos virus.

Se pueden producir rápidamente y en grandes cantidades mediante nuevos métodos (Lerner & Benkovic) fragmentos de anticuerpos monoclonales altamente específicos que podrían utilizarse en la protección contra agentes biológicos y toxínicos mediante inmunización pasiva. Los anticuerpos monoclonales junto con la microelectrónica podrían ser dos instrumentos útiles de detección e identificación rápidas de numerosos patógenos. Esos ensayos de diagnósticos basados en biosensores no solamente son un requisito necesario para una defensa eficaz contra un ataque biológico sino que podrán ser también instrumentos valiosos para la futura verificación de la Convención sobre las armas biológicas.

Todos estos adelantos científicos y tecnológicos todavía quedan dentro del ámbito del artículo I de la Convención. Sin embargo, los microorganismos manipulados genéticamente, los virus desconocidos, las toxinas biológicas, los biorreguladores y los productos bioquímicos siguen teniendo una importancia aún mayor como agentes potenciales de guerra biológica. Esas armas pueden producirse de manera encubierta y almacenarse en instalaciones pequeñas.

Los métodos de biotecnología y genotecnología se han difundido ampliamente y por consiguiente son cada vez más accesibles a científicos con menos experiencia, lo cual aumenta el peligro de proliferación de tecnologías para armas biológicas. Puede hacerse frente a este peligro, entre otras cosas, mediante el fortalecimiento de la Convención con un régimen de verificación eficaz.

Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Nuevos adelantos científicos y tecnológicos relacionados con la Convención sobre las armas biológicas y toxínicas

1. Introducción

1.1. El artículo XII de la Convención sobre la prohibición del desarrollo, la producción y el almacenamiento de armas bacteriológicas (biológicas) y toxínicas y sobre su destrucción (CAB) disponía que se celebrara una conferencia de Estados Partes para examinar el funcionamiento de la Convención a los cinco años de su entrada en vigor. En el mandato se disponía que en ese examen, entre otras cosas, se tendrían "en cuenta todas las nuevas realizaciones científicas y tecnológicas que tengan relación con la Convención".

1.2. Para ayudar en la labor de la primera Conferencia de Examen celebrada en 1980, los Codepositarios presentaron un documento sobre nuevas realizaciones científicas y tecnológicas pertinentes para la CAB. Prepararon por separado documentos nacionales para la segunda Conferencia de Examen celebrada en 1986. Para la tercera Conferencia de Examen de 1991, los

Depositarios y otros Estados Partes prepararon distintos documentos. La Comisión Preparatoria de la cuarta Conferencia de Examen que va a celebrarse en 1996 ha solicitado de nuevo documentos de este tipo.

1.3. Los documentos anteriores del Reino Unido examinaban los adelantos y cambios de las aplicaciones científicas, médicas e industriales en el tiempo transcurrido desde la Conferencia de Examen anterior, y discutían las consecuencias para el ámbito de la Convención y para el equilibrio entre la posible utilización perjudicial de la ciencia y la tecnología y el potencial para mejorar las medidas de defensa. En el presente documento se adoptará de nuevo este enfoque pero se examinará también cualquier consecuencia que pudiera surgir para la labor actual del Grupo ad hoc encargado de redactar un instrumento jurídicamente vinculante para reforzar la Convención.

2. Acontecimientos generales relacionados con la CAB

2.1. Se ha producido un aumento constante del número y el alcance de las aplicaciones de la biotecnología gracias a una mejor integración de los conocimientos y las técnicas aportada por un conjunto cada vez más amplio de esferas tales como la microbiología, la bioquímica, la biología molecular, la biología celular, la inmunología, la ingeniería de proteínas, el cultivo clásico, la tecnología de bioprocesos y las aplicaciones tradicionales de la biotecnología de microorganismos para producir cerveza, vino, queso y otros alimentos. Muchos de los proyectos comerciales y académicos suponen nuevas relaciones entre el microbiólogo, el biólogo molecular y el ingeniero químico, y los programas educativos tales como el programa bajo los auspicios del BIOTOL (Biotechnology by Open Learning) europeo están reforzando las relaciones especiales.

2.2. El estudio de la genética y la aplicación de las tecnologías de modificación genética en campos pertinentes para la CAB han aumentado considerablemente en los cinco años transcurridos desde la tercera Conferencia de Examen. Actualmente, esas tecnologías se aplican cada vez más a la investigación en el sector médico y farmacéutico, pero también se han conseguido múltiples éxitos en los sectores de la agricultura y la alimentación. A continuación se reseñan algunos de estos adelantos. Ha habido un aumento espectacular de conocimientos acerca de la base genética de la patogenicidad de algunas bacterias y virus, y se dispone de secuencias genéticas en Internet; asimismo hay una difusión mundial cada vez mayor de técnicas de investigación que permiten clonar genes, incluidos genes para toxinas y subunidades tóxicas, en diferentes organismos huéspedes: el número muy abundante de clonaciones con éxito en microorganismos se está complementando actualmente con informaciones de creación de animales transgénicos y plantas superiores. En caso de que un proliferador adoptara una vía de tecnología de punta para desarrollar armamentos, puede decirse que la gama potencial de opciones ha aumentado notablemente durante este período.

2.3. Se ha seguido prestando atención a las cuestiones de bioseguridad, y se han ido elaborando reglamentos nacionales que abarcan el uso de microorganismos y productos químicos tóxicos en condiciones de contención y la utilización contenida o la emisión deliberada de microorganismos

modificados genéticamente (y otros organismos). También ha ido aumentando la cooperación internacional en materia de seguridad de la biotecnología: ejemplo de ello son los compromisos asumidos por los gobiernos en virtud del Programa 21 para compartir experiencias, crear capacidades y llegar a un acuerdo internacional sobre principios en materia de seguridad. En virtud de este compromiso, el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente desarrolló en 1995 un conjunto de directrices técnicas.

2.4. Asimismo, se puede utilizar los microorganismos de manera corriente en el importante contexto de desarme relacionado con la Convención sobre las armas químicas. La biorremediación microbiana está confirmándose como uno de los posibles métodos para destruir las existencias a granel de gas mostaza en los programas nacionales para la destrucción de arsenales de armas químicas. También podrían aplicarse métodos análogos a la tierra contaminada con una diversidad de agentes de guerra química y otras sustancias químicas tóxicas.

2.5. La conciencia acerca de las responsabilidades y las cuestiones que se plantean en el ámbito de la CAB, incluida la labor del Grupo ad hoc en Ginebra, ha mejorado gracias a la explosión informativa ofrecida por Internet, que enlaza a unos dos millones de sistemas de computadoras en todo el mundo. Será necesario seguir considerando la cuestión de si Internet puede desempeñar una función en las medidas de un instrumento futuro de la Convención.

3. Técnicas de detección

3.1. La investigación y el desarrollo en materia de técnicas de detección general y específica ha seguido ocupándose de las aplicaciones de la microbiología en los sectores clínico, alimentario y ambiental, y en la defensa biológica. Las posibilidades de caracterización de aerosoles han mejorado gracias al desarrollo de sistemas de caracterización de parámetros múltiples basados en características tales como el tamaño de la partícula, la forma, la fluorescencia y polarización de la luz, y a la gama de equipo que se puede adquirir actualmente en el comercio. Se utiliza la detección del trifosfato de adenosina como prueba general para detectar la presencia de organismos vivos en un aparato de vigilancia comercial. Se han miniaturizado los citómetros de flujo de manera que hoy se disponen en versión portátil; según sean los principios indicadores que se apliquen, estos aparatos pueden utilizarse para la detección general o específica de bacterias. Inspirándose en los juegos de prueba del embarazo en forma de aparatos de mano y varillas, se han desarrollado con este formato diversas técnicas de detección microbial basadas en los principios de la sonda de anticuerpos y genes.

3.2. Prosiguen la investigación y el desarrollo de aparatos para la obtención de muestras y de sistemas para la detección e identificación rápida de posibles agentes de armas biológicas en un contexto de defensa biológica. Se está considerando una serie de enfoques generales y específicos. Las técnicas de indicadores para las reacciones anticuerpo-antígeno incluyen la potenciometría, la quemoluminiscencia y fluorescencia; y entre otros principios de detección figura la dispersión de luz de láser en citometría de flujo, la pirólisis y la espectrometría de masas de electropulverización.

Este último sistema ha sido utilizado recientemente por CBD Porton Down para identificar el virus de la parálisis del grillo. También se están elaborando sistemas de información para combinar datos procedentes de conjuntos de detectores múltiples. En 1991, durante la guerra del Golfo, las fuerzas aliadas desarrollaron sistemas de obtención de muestras y detección de agentes biológicos.

3.3. La especificidad y sensibilidad elevadas de las técnicas específicas de diagnóstico microbial basadas en los principios de la RCP (reacción en cadena de la polimerasa), que tienen la posibilidad de detectar cantidades tan pequeñas como diez microorganismos, han producido un gran aumento del número de aplicaciones de la investigación pero aún ha de demostrarse en la práctica el potencial de las tecnologías RCP en las diagnósisis ordinarias, por ejemplo en un laboratorio clínico. El elevado costo de los reactivos, la necesidad de personal especializado en técnicas manuales y la escasez y el elevado precio de las técnicas automatizadas siguen siendo factores de importancia. No obstante, se están desarrollando métodos para microbacterias, VIH, virus de hepatitis y salmonella en los alimentos. También están apareciendo otros métodos de amplificación del ácido nucleico. Las presiones ambientales están induciendo al desarrollo de estrategias de indicadores que no requieren el uso de radioisótopos trazadores, y usan colorantes de absorción o fluorescentes. Estos enfoques se están utilizando mucho en los formatos de varillas indicadoras.

3.4. Quizá valga la pena que el Grupo ad hoc examine las técnicas mencionadas en el contexto de su labor sobre las medidas que podrían incluirse en un futuro instrumento de la Convención.

4. Evolución genética

4.1. Se prevé que para el año 2005 se habrá determinado la secuencia del genoma humano. Se espera que esta información conduzca a nuevos tratamientos radicales de una amplia diversidad de enfermedades humanas, pero también puede arrojar luz sobre las sendas bioquímicas que son vulnerables a los péptidos y otros compuestos y que pueden ser así explotadas como acto hostil para lesionar la salud humana. No cabe excluir que la información procedente de estas investigaciones genéticas se tome en consideración para el diseño de armas concebidas contra grupos étnicos o raciales específicos. Sin embargo, no es nada evidente que el desarrollo de esas armas pueda pasar de una posibilidad teórica. Este tipo de armas genéticas constituiría una clara infracción del artículo 1 de la CABT.

4.2. La mejora de la velocidad de las técnicas automatizadas para determinar la secuencia de un elevado volumen de ADN ha conducido a notables logros en los cinco últimos años. Son muchos más los laboratorios que disponen de estas capacidades de secuencia y que están estudiando la posibilidad de determinar la secuencia del genoma total. Se ha establecido la secuencia de genomas de algunos de los virus más importantes desde el punto de vista médico, y se han publicado tres genomas bacterianos completos, incluido el patógeno haemophilus influenzae. Se piensa que el sector industrial ha determinado la secuencia de otra media docena aproximadamente de especies de

staphylococcus y streptococcus importantes desde el punto de vista médico, pero no es probable que estas secuencias se pongan a disposición del público. Posiblemente se determinará la secuencia de otros 30 o más genomas en un futuro próximo. La información obtenida de la secuencia de genomas ha permitido conocer la organización del genoma y cabe esperar que esto conduzca a una mayor comprensión de cómo funciona. Esto debería permitir la identificación de genes de mantenimiento y factores de virulencia, lo que tal vez conduzca al descubrimiento de nuevas toxinas o inmunomoduladores.

4.3. La reacción en cadena de la polimerasa ha modificado radicalmente la biología molecular. Ha resultado inestimable para la clonación y manipulación de secuencias naturales de ADN y permite también crear nuevos fragmentos de ADN especificados por los científicos. Esto puede hacerse utilizando la RCP en combinación con métodos químicos para conseguir fragmentos más largos de ADN, que pueden seguidamente ampliarse utilizando la RCP a fin de obtener grandes cantidades para su clonación en posibles vectores. Desgraciadamente, esto significa que un proliferador tiene actualmente la posibilidad de clonar, por ejemplo, genes de toxinas sin necesitar en la práctica como fuente genética el organismo según se manifiesta naturalmente. Muchos más microbios son ahora susceptibles de modificación genética, bien sea clonando ADN de ellos o bien utilizándolos como vectores para el transporte y expresión de genes externos.

4.4. Aunque muchos de los logros obtenidos en la aplicación de tecnologías de modificación genética proceden de la mejora de métodos bien establecidos, continúan apareciendo nuevos métodos. Uno de estos métodos que tal vez se utilice ampliamente dentro de unos años es la visualización de fagos, con arreglo al cual se examinan repertorios de fagos filamentosos que expresan fragmentos aleatorios de péptidos con el fin de seleccionar moléculas que presenten características especiales de enlace. La amplificación del fago adecuado permite seguidamente recuperar el péptido de interés. Se ha utilizado recientemente el examen in vivo para encontrar fagos que se ciñen a órganos concretos; este método puede utilizarse para identificar objetivos específicos de péptidos en tumores u otros tejidos enfermos, permitiendo la administración precisa de medicamentos o de vectores virales en la terapia genética.

4.5. La mayoría de las toxinas microbianas se ha clonado en microorganismos. No es viable la producción en gran escala de muchas toxinas no microbianas en su estado natural. Sin embargo, los avances de la clonación son tales que, en principio, las toxinas proteínicas por lo menos pueden ser producidas actualmente en gran escala mediante el cultivo de un recombinante microbiano o de una célula eucariótica utilizando tecnología de segmentación bien establecida. Las secuencias genéticas de esas toxinas se han depositado en bases de datos de biología molecular abiertas al público, que están creciendo exponencialmente. Aunque, en principio, puede haber una mayor posibilidad de que proliferadores de armas bacteriológicas combinen secuencias genéticas para desarrollar agentes tóxicos híbridos, el hecho de que se conozcan ya más de 240 toxinas bacterianas -por no hablar de las toxinas de las serpientes, arañas y hongos- significa que un proliferador no tendría que recurrir a tanto. La aplicación de tecnologías de modificación genética a

toxinas bacterianas que ocurren de manera natural puede incrementar en 50 o más veces la producción en el medio de cultivo primario en relación con las cepas de tipo salvaje, y la expresión en un organismo diferente puede reducir en gran manera los problemas de purificación.

4.6. Se conoce mucho actualmente de la relación entre la estructura y la función de diversos grupos de toxinas. Se espera que la combinación de técnicas electroquímicas y otras técnicas biofísicas con métodos de la biología molecular conduzca a la resolución de los mecanismos moleculares de penetración celular de las toxinas proteínicas. Se ha realizado ya una considerable investigación sobre los híbridos de toxinas y subunidades toxínicas con anticuerpos y virus, a menudo con el objetivo a largo plazo de destruir específicamente células enfermas, tales como células cancerosas. En este tipo de terapia, se inyecta en la corriente sanguínea un complejo de anticuerpos/toxinas; los anticuerpos se fijan a los receptores en las células a que van destinados y son eliminados posteriormente gracias a la acción de la toxina, mientras que las demás células sanas del cuerpo no resultan afectadas.

4.7. Ha habido un número creciente de informes acerca de la creación de animales y plantas transgénicos y, por ejemplo, se han insertado los genes del ricino en plantas de tabaco. Estos logros tal vez compliquen la precisión de las modalidades de declaración con arreglo a un futuro instrumento destinado a fortalecer la Convención.

4.8. Las aplicaciones de la modificación genética en proyectos de investigación con objetivos a largo plazo para la terapia de enfermedades están aumentando exponencialmente. Hay una tendencia general en este campo a abandonar los trabajos con bacterias, principalmente cepas incapacitadas de escherichia coli, para trabajar con vectores virales eucarióticos. A medida de que se dispone de información sobre la genética humana, por ejemplo, mediante el Proyecto Genoma Humano, se utilizan cada vez más los virus como vectores para transferir genes humanos a células de mamíferos en cultivo de tejidos o animales vivos como parte de la investigación en materia de terapia genética. La terapia genética, que todavía se encuentra en su infancia, entraña la inserción de genes en individuos que padecen enfermedades genéticas. Uno de los primeros éxitos ha sido el aislamiento de los genes relacionados con la fibrosis quística, que ha permitido el tratamiento mediante la administración de ADN de tipo salvaje por los pulmones: esto origina la reversión de las células alveolares al tipo salvaje, que dura hasta que crece una nueva capa de células mutantes a partir de las células de gérmenes subyacentes.

4.9. Los vectores virales constituyen un interesante punto de partida para la terapia genética, ya que los virus han desarrollado mecanismos eficientes para introducir y expresar su ácido nucléico en las células receptoras. El inconveniente es que las células huéspedes han desarrollado mecanismos complejos para desembarazarse de los virus. Por consiguiente, el desafío para las investigaciones en materia de terapia genética ha sido el de lograr una expresión eficiente y ampliada del gene externo, eludiendo al mismo tiempo las defensas de la célula huésped. Dos de los sistemas vectores más

habitualmente estudiados son los retrovirus y los adenovirus, y predominan las aplicaciones contra el cáncer. Podrían aplicarse las tecnologías de modificación genética a los retrovirus para modificar su tropismo de tejido y superar así la desventaja de que no pueden invadir células que no se dividen. En un contexto diferente, se ha publicado el logro de un cambio en el tropismo de tejido respecto de los virus TBE quimérico y Dengue de tipo 4.

4.10. La determinación de la secuencia de genomas virales completos ha aportado nuevos conocimientos sobre la base molecular de la virulencia viral. Se ha publicado la secuencia completa del genoma de cuatro cepas de virus VEE y del derivado atenuado de vacuna de una de esas cepas (TC83); se encontró que sólo se necesitaban dos mutaciones para hacer pasar a plena virulencia un clon infeccioso de ADN de TC83 en el caso de ratones adultos. Se han producido virus quiméricos mediante recombinación genética para poder cultivar virus en líneas celulares de fácil cultivo, para producir vacunas o como estrategia para la producción de medicamentos terapéuticos. Sin embargo, los virus quiméricos producidos por un proliferador de armas biológicas podrían eludir sistemas de detección específicos y la inmunidad adquirida mediante vacunación. Se ha utilizado una gama de virus que son infecciosos para el hombre, entre ellos vaccinia, adenovirus y virus VEE como vectores de expresión para expresar genes externos. En principio, un proliferador de armas bacteriológicas podría utilizar esos sistemas víricos como vectores para toxinas bacterianas o de otra índole.

5. Vacunas

5.1. Se ha mantenido la erradicación mundial de la viruela, lo que acredita las posibilidades de la vacuna en la lucha contra las enfermedades. La erradicación mundial de la poliomielitis está ya bien avanzada y esta enfermedad es actualmente infrecuente en los países de América y de Europa occidental. Los cambios de las condiciones económicas han conducido a un incremento de las iniciativas de desarrollo de vacunas en algunos países, basadas en muchos casos en tecnologías nuevas. Los problemas prácticos y éticos relacionados con la utilización en el ser humano de vacunas basadas en organismos recombinantes han atemperado hasta la fecha los prometedores avances conseguidos en materia de vacunas vivas atenuadas genéticamente. Sin embargo, hace varios años que se vienen utilizando algunas vacunas humanas recombinantes, como la vacuna contra la hepatitis B, clonada en levadura, lo que ilustra las posibles ventajas de producción de una vacuna recombinante basada en un huésped no patógeno que puede así producirse y manipularse con un bajo nivel de contención. Han empezado también a aparecer vacunas animales modificadas genéticamente, como una vacuna animal que utiliza el virus de la fiebre caprina como vector para transportar genes de antígenos del virus de la peste bovina. Esta vacuna, que presenta la ventaja de proteger simultáneamente al ganado contra la dermatosis nodular y la peste bovina se está ensayando actualmente en Kenya en condiciones confinadas. Otro ejemplo de recombinante es una vacuna contra la rabia destinada a tratar cebos para su distribución en la naturaleza como medio de inmunizar a los zorros.

5.2. Sin embargo, los diseños de vacunas recombinantes suelen ser con frecuencia menos protectores que las vacunas clásicas. Se ha intensificado, por lo tanto, el interés por identificar mejores coadyuvantes, aunque muchos de los ensayados hasta la fecha han resultado demasiado reactógenos para su utilización general. Asimismo, se presta cada vez más atención a la importancia de la inmunidad celular en la acción de las vacunas, especialmente en infecciones virales, como medio más adecuado de replicar la infección real. Se ha investigado considerablemente la utilización de nuevos coadyuvantes, vectores e inmunomoduladores para dirigir la respuesta inmunitaria hacia reacciones de TH1, y un método consiste en utilizar moléculas derivadas de toxinas. Se han desarrollado con éxito vacunas de combinación de subunidades, por ejemplo, basadas en difteria/tétanos/pertussis celular/hemofilus gripe tipo B/hepatitis B, pero los intentos de incrementar el número de componentes tienden a ser contraproducentes, ya que conducen a una sobrecarga antigénica. Se han formulado diversas vacunas para aplicación intranasal, oral y de administración lenta. Se ha prestado cada vez más atención a la vacunación mucosal y es evidente que la inducción de inmunidad en las superficies de las mucosas puede conducir a una respuesta sistémica diseminada. Estas estrategias de nuevas vías de administración no sólo presentan ventajas logísticas para la utilización habitual, sino también la posibilidad de una mayor protección contra las infecciones por la vía respiratoria, factor que pudiera tener pertinencia para programas de defensa biológica.

5.3. Pese a los esfuerzos que se están dedicando al desarrollo de vacunas, no se dispone todavía de vacunas eficaces para algunas enfermedades importantes. De este modo, las actuales vacunas contra la gripe sólo tienen una eficacia del 80% y la duración de la inmunidad es de uno a dos años, plazo más breve del que ocurre tras una infección natural.

5.4. Cuando se ha reducido en un país el nivel de enfermedades, se reconoce actualmente que aumenta la necesidad de impulsar la vacunación. Ha aumentado la gama de pruebas serológicas para anticuerpos y de pruebas disponibles para actividad funcional, como la actividad bactericida o de neutralización de virus, y la tendencia hacia un mayor hincapié en la garantía de calidad ha dado lugar a estudios mundiales destinados a validar nuevos métodos de ensayo y a normalizar los ya existentes.

5.5. Una nueva e importante perspectiva de vacunación que ha quedado firmemente establecida desde la tercera Conferencia de Examen es la utilización de vacunas de ADN. Se utiliza el ADN al descubierto como medio de inoculación que es absorbido por las células, donde los genes pueden expresarse hasta dos años. Las primeras aplicaciones serán probablemente en vacunas para enfermedades virales, como la gripe y la hepatitis A-C, pero hay también ingentes posibilidades para vacunas contra el cáncer. No se necesitan coadyuvantes y es posible la administración mediante inyección, vía transdérmica u oral. Al igual que con otras tecnologías nuevas aplicadas a diseños de vacunas, las cuestiones de seguridad seguirán recibiendo prioridad. Subsisten cuestiones éticas sobre la utilización en seres humanos sanos, y la comprensible necesidad de demostrar la ausencia de todo riesgo de efecto indirecto significa que no pueden acelerarse los progresos hasta

llegar a ensayos clínicos. Pero las vacunas de ADN en la fase de investigación muestran prometedores resultados en animales, y el desarrollo de vacunas debería ser mucho más rápido y barato que cualquier método de modificación genética en un vector microbiano, ya que evita la complicación de fabricación de tener que expresar una proteína y proceder seguidamente a una elaboración en fase ulterior.

5.6. Dada la tendencia hacia vacunas recombinantes y la atención que se presta a la eficacia de las vacunas, junto con los avances que se han logrado en la comprensión y control de los procesos de fermentación, se está reduciendo rápidamente la escala de fermentadores que se necesita para la producción normal de vacunas. Serán normales operaciones comercialmente viables en fermentadores de decenas de litros, en lugar de cientos o miles de litros. Cuando se produzcan vacunas recombinantes con huéspedes seguros, serán aceptables bajos niveles de contención. Estas tendencias en la fabricación de vacunas tienen consecuencias para los arreglos de declaración y vigilancia de cumplimiento en virtud de la CABT.

5.7. Algunos países hacen considerable hincapié en el desarrollo, ensayo y producción de vacunas en sus programas de defensa biológica.

6. Tendencias en las enfermedades infecciosas y su tratamiento

6.1. Ha habido importantes éxitos en los esfuerzos internacionales por aliviar las cargas que suponen las enfermedades. Debido en gran parte a las actividades de organismos internacionales como la OMS, se ha erradicado la viruela. El programa de la OMS para la erradicación del virus de la poliomielitis se desarrolla conforme a lo previsto y ha comenzado un programa contra el sarampión, aunque hay pruebas de que la vacunación tal vez estimula una deriva antigénica entre los virus patogénicos del sarampión en circulación. Se han conseguido grandes avances en la lucha contra la dracunculosis, la lepra, la enfermedad de Chagas, el tétanos neonatal y la oncocercosis (ceguera de los ríos). No obstante, ha aumentado la preocupación por la posible difusión internacional de enfermedades y los casos de enfermedades emergentes y reemergentes, y, en 1995, los Estados miembros de la Organización Mundial de la Salud hicieron un llamamiento a la Organización para que fortaleciera y coordinara la vigilancia mundial y la lucha contra las enfermedades transmisibles. En respuesta a esa resolución, la OMS, en octubre de 1995, estableció la División de enfermedades emergentes y otras enfermedades transmisibles, para unificar las actividades de vigilancia de la OMS y promover el desarrollo de infraestructuras y recursos nacionales e internacionales a fin de reconocer y vigilar las enfermedades transmisibles y los problemas de salud emergentes y reaccionar a ellos.

6.2. Pese a la atención prestada a la higiene de los alimentos y del abastecimiento de agua, continúa informándose de importantes brotes de enfermedades en los países desarrollados. Son causa de especiales problemas el escherichia coli 0157 en el agua y los alimentos y el cryptosporidium en el abastecimiento de agua. La resistencia a los antibióticos continúa siendo una grave amenaza para la lucha contra las enfermedades, y las consecuencias

del mycobacterium tuberculosis polirresistente sólo se han visto mitigadas por el hecho de que no parece difundirse con mucha facilidad.

6.3. La utilización incontrolada de antibióticos interviene en la aparición de muchas cepas resistentes de bacterias que están causando graves problemas en los hospitales, por ejemplo, el stafilococcus aureus resistente a la metilciclina. El problema se intensifica ante la infructuosa búsqueda de nuevos antibióticos. Sin embargo, la situación tal vez mejore a medida que las compañías farmacéuticas centren sus investigaciones en las secuencias de genomas de patógenos bacterianos recientemente elaboradas para buscar nuevos objetivos de medicamentos antibacterianos que sean eficaces contra cepas polirresistentes. La introducción de la química combinatoria ha incrementado grandemente el número y complejidad de compuestos que puede producirse y examinarse para actividades terapéuticas, y parece que esta estrategia reducirá el examen aleatorio de metabolitos secundarios. La información obtenida de la secuencia de genomas y de los avances en la ingeniería de proteínas y el análisis de estructuras tal vez permita un diseño racional de medicamentos, pero estas tecnologías suscitan también el espectro de un diseño racional de nuevos compuestos tóxicos.

6.4. En los últimos años han aparecido varias enfermedades virales humanas recientemente reconocidas. Entre los ejemplos de ellas que causan enfermedades respiratorias mortales en el ser humano figuran el hantavirus del síndrome pulmonar en los Estados Unidos y el virus del sarampión equino en Australia. Han vuelto a surgir otros virus que hace varios años que no se habían detectado en seres humanos, por ejemplo, el virus Ebola y el de la encefalitis equina venezolana de carácter epizootico. Hay pruebas de que el mayor contacto de los humanos con los vectores ha conducido a nuevas enfermedades virales humanas y a la rápida difusión de enfermedades ya arraigadas, como es el caso de la incidencia del dengue relacionada con el incremento del vector mosquito en América Central y del Sur. Entre otras enfermedades infecciosas que suscitan preocupación figuran la fiebre del valle del Rift, fiebre amarilla, rocío, hantaa, sabia, fiebre de Lassa y peste. Pese a los considerables esfuerzos por producir medicamentos antivirales eficaces contra importantes agentes patógenos como el VIH y el virus del herpes, los ensayos clínicos han resultado decepcionantes, ya que estos medicamentos parecen ejercer una presión selectiva a favor de genotipos resistentes del virus. Se espera que la creciente aplicación de la biología molecular al diseño antiviral conduzca a fijar como objetivos moléculas fundamentales para la supervivencia del virus que pierdan su funcionalidad en caso de mutación.

6.5. La reciente aparición en el ganado de la encefalopatía espongiiforme basada en el príon y su posible transmisión al hombre para causar una nueva forma de la enfermedad de Creutzfeld-Jacob indica las posibles consecuencias socioeconómicas de la enfermedad, incluso cuando los riesgos de transmisión a los seres humanos son muy limitados (hasta la fecha, sólo se ha comunicado una docena de casos de la enfermedad de Creutzfeld-Jacob en el Reino Unido). Los experimentos de infectividad con los animales indican que la transmisión de este príon requiere una inoculación directa en el cerebro. Aunque estos agentes priónicos son sumamente resistentes a la inactivación y son

probablemente infecciosos por vía de aerosol, resultan poco susceptibles de empleo en cuanto agentes de guerra química por sus muy limitadas posibilidades de transmisión y el período muy largo de incubación entre la exposición y la enfermedad. Los priones, que son una versión insuficientemente plegada de una proteína celular normal, quedan claramente incluidos en el ámbito del artículo 1 de la Convención.

6.6. Han continuado las investigaciones sobre nuevos compuestos que muestran actividad contra fitopatógenos, pero no existen todavía compuestos antivirales ni bactericidas de plantas satisfactorios, salvo los antibióticos (cuya aplicación a los cultivos no está aprobada en el Reino Unido y que son relativamente costosos de utilizar). No se dispone todavía de fungicidas eficaces contra los importantes patógenos del marchitamiento del género Fusarium y Verticillium. La modificación genética de las plantas para que expresen proteínas de capa viral y confieran así cierta protección contra la infección por los virus de que se trate es ahora relativamente frecuente en las investigaciones, pero todavía no se han utilizado comercialmente esas plantas en el Reino Unido. Se han producido anticuerpos monoclonales para su utilización en la detección de enfermedades con una especificidad amplia y restringida, y existen actualmente métodos serológicos para la detección de haptenes y residuos de plaguicidas de plantas.

7. Microbiología industrial

7.1. Existe la tendencia de elegir organismos huéspedes de "batalla" para las aplicaciones de la modificación genética industrial, en cuanto organismos tipo en los que insertar material genético. Ejemplo de ello es el organismo seguro y reconocido Escherichia coli K12. Este método presenta la ventaja de disponer de organismos bien conocidos con rápido crecimiento y alta productividad que pueden utilizarse con arreglo a técnicas normalizadas de fermentación. Sensores biológicos directos conducirán a un mejor control del proceso. Se espera que toda esta evolución contribuya a una mayor productividad, permitiendo así la utilización de equipo de tamaño moderado, lo que tiene consecuencias para la precisión de la futura declaración y las medidas in situ con arreglo a la CABT.

7.2. Se utilizan microorganismos en procesos de transformación biológica para llevar a cabo transformaciones estereoquímicas específicas en moléculas que constituyen la forma activa de diversos productos farmacéuticos y agroquímicos.

7.3. La aplicación de la biotecnología en la fabricación de una gama más amplia de productos farmacéuticos y de alto valor añadido ha venido acompañada de un mayor hincapié en las normas de calidad y de control ambiental en algunos sectores industriales. Esto ha dado lugar a una utilización más difundida de medidas de contención destinadas a proteger el producto, pero que a menudo tienen el doble efecto de proteger al personal que interviene en los procesos. La creciente utilización de ingeniería química de alta calidad en los procesos de fermentación en todas las regiones geográficas del mundo incrementa también las oportunidades de utilización

indebida de esta tecnología para la producción de patógenos o toxinas en cuanto agentes de guerra bacteriológica.

7.4. Un ejemplo de los versátiles medios que se han elaborado para la expresión de una diversidad de proteínas heterólogas en la industria es el baculovirus del sistema celular de los insectos. Pueden producirse rápidamente vectores estables de baculovirus con un mínimo de manipulación viral. En el último decenio, la evolución del diseño de los reactores biológicos y la utilización de aditivos protectores de las células han contribuido a mitigar la sensibilidad de las líneas celulares de los insectos a la agitación y el burbujeo y sus necesidades relativamente elevadas de oxígeno. Gracias a nuevas formulaciones libres de seros se han logrado reducciones de costos y una más fácil purificación de proteínas recombinantes, que, en el caso de los baculovirus, han incluido el ricino y proteínas priónicas derivadas de mamíferos.

7.5. También se ha logrado un alto nivel de expresión proteínica utilizando el virus del bosque Semliki cultivado en una serie de células de mamífero. El producto de proteína heteróloga puede constituir hasta el 25% de la proteína celular total y, partiendo del gene fijado como objetivo, puede obtenerse un virus infeccioso en una a dos semanas solamente. Utilizando un mutante viral no infeccioso puede acrecentarse la escala de producción con un buen control de seguridad.

7.6. En estudios prácticos de vigilancia de las descargas en operaciones industriales se ha explotado la alta sensibilidad de las técnicas de la RCP. En combinación con la dinámica de fluidos informatizada para determinar la trayectoria de la descarga, la distribución espacial y la concentración de células dentro de una zona de elaboración biológica, se ha mostrado que la RCP detecta material genético específico incluso en presencia de organismos relacionados. Se está haciendo posible el desarrollo de sensores biológicos como "narices artificiales" que podrían utilizarse en las corrientes de salida de gases.

8. Lucha microbiana contra las plagas

8.1. El Bacillus thuringiensis (Bt) sigue siendo el agente más importante que se utiliza en la lucha contra las plagas de insectos. Mediante estudios fundamentales del modo de acción de estas bacterias y la utilización de técnicas avanzadas de modificación genética, se han transferido genes de toxina Bt para crear plantas transgénicas. Esto permite que la planta se proteja de las plagas produciendo una toxina Bt específica para los insectos. Ya ha tenido lugar la primera aplicación comercial en gran escala de este principio a los cultivos, lo que anuncia lo que podría ser una nueva era importante en la agricultura no nociva para el medio ambiente, que evite la utilización de productos químicos. La bacteria Bacillus sphaericus, patógeno para algunas especies de mosquitos, es otra alternativa biológica prometedora en la lucha contra las plagas.

8.2. La utilización de virus para luchar contra las plagas de insectos ha recibido un impulso con la aparición de nuevos plaguicidas comerciales

basados en el virus de la polihedrosis nuclear para combatir las plagas de especies resistentes a las sustancias químicas. También se utiliza la modificación genética para mejorar el rendimiento de esos patógenos: se han creado nuevas cepas de virus de actuación más rápida incluyendo en el genoma toxinas específicas de insectos derivadas de otros animales como los escorpiones. La creación de plantas transgénicas que incluyen genes de virus de insectos abre también nuevas perspectivas prometedoras en la protección de las cosechas.

8.3. Se están desarrollando activamente agentes fúngicos como el Metarhizium spp. y el Beauveria bassiana en cuanto agentes de lucha biológica contra plagas importantes como la langosta en Africa y los pulgones en los cultivos extensivos.

8.4. Se han logrado avances en el desarrollo de microbios específicos para combatir malas hierbas como la Rotbellia en el Asia sudoriental. El estudio de la biología molecular de enfermedades de los cultivos, como podredumbre bacteriana, marchitamiento bacteriano y enfermedades fúngicas y virales, ha servido de base para desarrollar las pruebas específicas de diagnóstico que necesitan los distribuidores de plantas para producir material de siembra libre de enfermedades destinado a los agricultores.

8.5. De esta evolución, el ataque directo de insectos puede parecer improbable como medio de guerra biológica. Sin embargo, las tecnologías capaces de insertar genes para virus o toxinas en animales o plantas superiores podrían incrementar las opciones de producción de un proliferador. Incluso utilizations enteramente legítimas de esas plantas transgénicas pueden crear complicaciones para la futura declaración y medidas de inspección con arreglo a la CABT.

9. Conclusiones

9.1. En los tres documentos anteriores sobre la nueva evolución científica y tecnológica preparados por el Reino Unido para las precedentes Conferencias de Examen se llegaba a la conclusión de que el rápido ritmo del avance científico y tecnológico en esferas relacionadas con la CABT demostraba que la aplicación de sus disposiciones no había impedido la realización de actividades con fines pacíficos. El presente estudio de la evolución hasta 1996 indica que sigue sin haber impedimentos.

9.2. El Reino Unido sigue opinando que la CABT abarca plenamente todos los agentes microbianos y demás agentes biológicos y toxinas, ocurran o no naturalmente, incluidos los resultantes de la aplicación de la modificación genética u otras tecnologías. Los avances tecnológicos y los descubrimientos científicos de los cinco últimos años no han mermado esta evaluación.

9.3. En cada uno de los documentos anteriores de la presente serie se daba cuenta de las mayores posibilidades de la producción en gran escala de agentes de guerra bacteriológica y de las crecientes posibilidades tecnológicas que podrían ser utilizadas indebidamente para modificar posibles agentes de guerra bacteriológica a fin de superar insuficiencias de sus

características desde el punto de vista de las armas o incrementar sus posibilidades de producción, sobre todo en el caso de toxinas. Aunque no ha habido un salto cuántico en la tecnología durante los cinco años transcurridos, el actual examen indica que ha continuado esta tendencia. El creciente uso a escala mundial de tecnologías que incluyen la elaboración biológica en el sector civil ha incrementado todavía más las oportunidades para la proliferación de armas bacteriológicas. El número y ámbito señaladamente mayores de las aplicaciones de las tecnologías de modificación genética podrían ofrecer una gama todavía más amplia de opciones a un proliferador para elegir una vía de alta tecnología con el fin de desarrollar armas bacteriológicas. Esto podría incluir propiedades de ingeniería en los agentes para mejorar su estabilidad, infectividad y capacidad de eludir los sistemas emplazados de detección e identificación o de superar la inmunidad de las poblaciones tomadas como objetivo.

9.4. Sin embargo, nada indica que sea más probable que antes que un proliferador que disponga de la capacidad técnica vaya a seguir una vía de alta tecnología, y la utilización de esas tecnologías en un programa ilegal tenderá a ir acompañada de un mayor riesgo de fracaso y de detección, sobre todo bajo el funcionamiento de un futuro instrumento de la Convención.

9.5. Desde la anterior Conferencia de Examen han aumentado las posibilidades de mejorar las medidas defensivas contra un posible ataque con armas bacteriológicas, tanto en lo que respecta a las técnicas de detección e identificación como a la obtención de vacunas perfeccionadas. Los avances de las tecnologías específicas de identificación examinados en el presente documento pueden también ser pertinentes para las medidas que examine el Grupo ad hoc.

9.6. El Grupo ad hoc debe también examinar la evolución tecnológica tal como la reducción en la escala y niveles de contención de la producción de vacunas como consecuencia de la utilización de vacunas más eficientes y recombinantes, y el mayor empleo de especies transgénicas, incluso en cultivos.

Estados Unidos de América

Adelantos tecnológicos pertinentes para la Convención sobre las armas biológicas y tóxicas

1.0. Introducción

1.1. En preparación para la Conferencia de Examen de 1996 sobre la Convención sobre la prohibición del desarrollo, la producción y el almacenamiento de armas bacteriológicas (biológicas) y tóxicas y sobre su destrucción, la Comisión Preparatoria pidió a las naciones depositarias que preparasen documentos nacionales sobre los nuevos adelantos científicos y tecnológicos relacionados con la Convención.

1.2. Desde la última Conferencia de Examen, celebrada en 1991, ha habido varios adelantos y progresos en la esfera de la biotecnología, algunos de los

cuales pueden contribuir a mejorar la visión del cumplimiento de la Convención. Los principales adelantos se han producido en las esferas de desarrollo de análisis y la inmunología, ambos de los cuales tienen aplicaciones en la esfera de la medicina y la salud pública, así como en las de la industria y la agricultura. De especial interés para la Convención son las aplicaciones en materia de detección y la identificación, que pueden mejorar el cumplimiento y las aplicaciones de producción, lo cual crea nuevas preocupaciones acerca del cumplimiento. El número de países que están estableciendo una capacidad biotecnológica sigue aumentando a medida que las aplicaciones siguen ampliándose a sectores comerciales, y la industria consiguiente ha aumentado tanto en cuanto a ámbito como en cuanto a productos desarrollados y comercializados. Todas estas tendencias siguen teniendo un significado práctico para la Convención y para los problemas del cumplimiento de ésta.

1.3. Nuestro examen de los adelantos tecnológicos debe seguir abarcando una panorámica amplia de una gran diversidad de esferas, a fin de incluir la investigación básica mediante la manufactura en aspectos como: biotecnología, biología molecular, medicina, microbiología, ingeniería bioquímica y producción de fármacos y de vacunas. Esa actividad podría incluir aportaciones de la comunidad académica, la industria, los organismos y departamentos estatales, las organizaciones comerciales y personal con conocimientos de ese tipo. Los avances importantes de la tecnología de pruebas representan adelantos positivos, dado que pueden contribuir a la detección y la identificación rápidas, aspecto crítico en el cumplimiento de la Convención. Al mismo tiempo los avances en tecnología nueva más sencilla y más rápida de producción y manufactura siguen siendo motivo de preocupación en relación con la Convención, dado que esos adelantos pueden contribuir a una mayor proliferación. Persisten nuestras preocupaciones expresadas en 1991 en el sentido de que los avances en materia de tecnología prometen grandes beneficios para la humanidad pero podrían utilizarse para producir nuevas sustancias o modificar otras antiguas y desembocar en un peligro armamentista tóxico, biológico o bioquímico nuevo e importante, de lo cual todos debemos permanecer conscientes e informados.

2.0. Adelantos en las aplicaciones industriales de la biotecnología

Hay varias esferas industriales en las cuales los adelantos en la tecnología de producción y ensayo, así como la nueva tecnología de productos, tienen pertinencia para la Convención. Se detallarán en las siguientes secciones.

2.1. Microorganismos modificados. La biotecnología permite el desarrollo de microorganismos y productos subsiguientes con características nuevas y excepcionales, muchos de ellos con objeto de satisfacer fines concretos. Entre los ejemplos de estos productos de la ingeniería figuran los anticuerpos monoclonales, que contienen diversas toxinas con fines terapéuticos para el tratamiento de algunas leucemias y cánceres. Entre otros que se hallan en diversas fases de desarrollo figuran la exotoxina de pseudomonas y los conjugados de difteria para tratamientos del cáncer y el SIDA. En la esfera de los fitopatógenos, esos mismos adelantos se están

intentando a fin de producir plaguicidas que sean más seguros desde el punto de vista del medio ambiente y más eficaces. Todos estos adelantos pueden aportar beneficios importantes a la salud pública y el bienestar de la sociedad, pero al examinarlos desde el punto de vista de la Convención no podemos hacer caso omiso del posible uso indebido de la biotecnología para producir nuevos agentes biológicos y mejorar determinadas características de agentes ya reconocidos como posibles agentes biológicos. La transferencia de determinadas características genéticas a organismos que nacen naturalmente puede en principio crear organismos de mayor virulencia, resistencia a los antibióticos y estabilidad ambiental. La modificación genética de los microbios podría modificar su inmunogenética, lo cual haría que resultaran inútiles las vacunas y las técnicas de serodiagnóstico. Podrían modificarse otros microorganismos que por otra parte son inocuos a fin de producir toxemias o enfermedades, aunque el animal huésped seguiría reconociendo a esos microorganismos como inocuos y por lo tanto no se defendería contra ellos.

2.1.1. La bioingeniería de microorganismos tiene otras consecuencias para la Convención. Las bacterias y las levaduras modificadas genéticamente para conseguir productos son fábricas en miniatura debido a su capacidad para reproducirse rápidamente. Entre los ejemplos figuran la fabricación de una gran diversidad de productos mediante la inserción de genes en el virus de mosaico del tabaco y la obtención de productos mediante la infección de las plantas de tabaco con el virus y la ulterior extracción y purificación del producto a partir de la planta. En la actualidad se dispone con rapidez y facilidad de grandes cantidades de compuestos, que antes sólo se conseguían en cantidades diminutas de fuentes naturales. Esos métodos de producción están empezando a generalizarse en la industria.

2.1.2. Ya resulta posible identificar genes que tienen propiedades deseables, aislarlos y traspasarlos entre organismos huéspedes. Es posible una variedad casi infinita de compuestos biológicos ideados con fines concretos y a los que se dan características concretas. Por ejemplo, esto haría que resultara mucho más fácil conseguir adelantos específicos en materia de inmunización. Dados los progresos técnicos en esta esfera, los adelantos futuros deben ser motivo de preocupación para la Conferencia de Examen de la Convención. En el próximo decenio las posibilidades de uso indebido de los adelantos en curso en la biotecnología podrían resultar más pronunciados en las siguientes esferas.

2.1.3. Los patógenos microbianos podrían ser objeto de ingeniería genética para llevar al máximo la capacidad de infección y patógena. Análogamente, podrían modificarse para aumentar o reducir su estabilidad y persistencia ambientales.

2.1.4. Toxinas. Las toxinas proteínicas que se dan naturalmente y de las cuales sólo se dispone normalmente a partir de fuentes naturales en pequeñas cantidades podrían fabricarse en organismos huéspedes mediante la modificación de su ADN. Podrían producirse en masa toxinas a partir de plantas u hongos. De utilizarse como agentes, el origen de esas toxinas podría resultar difícil de señalar, dado que ya están presentes en el

medio ambiente, aunque en pequeñas concentraciones. Las mejoras en la biotecnología desde la anterior Conferencia de Examen nos lleva a creer que la producción de toxinas potentes, de las cuales no se disponía hasta ahora más que en cantidades diminutas, y sólo gracias al aislamiento a partir de cantidades inmensas de materiales biológicos naturales, pueden producirse ya por kilogramos, lo cual podría tener importancia militar.

2.1.5. Peptonas. Se ha calificado a las peptonas de "los antibióticos del año 2000" porque esos materiales biológicos pueden representar un nuevo tipo de medicamentos milagrosos. Las peptonas son precursoras de proteínas consistentes en aminoácidos. Se trata de moléculas interesantes por muchos motivos. Son activas a concentraciones muy bajas (una parte por mil millones o un billón), lo cual hace que su detección resulte muy difícil. Se pueden modificar con éxito como agonistas (productos más activos) o antagonistas (que tienen una actividad contraria). Por ejemplo, la modificación de la LHRH, hormona de la fertilidad, mediante la sustitución de un solo aminoácido ha rendido un producto 50 veces más potente. Otra modificación de este mismo tipo de peptona rinde un producto útil en el tratamiento del cáncer de próstata.

2.1.6. Su gama de actividades abarca todo el sistema de vida, desde los procesos mentales (por ejemplo, las endorfinas) hasta múltiples aspectos de la salud como el control del estado de ánimo, la conciencia, el control de la temperatura, el sueño o las emociones, y ejercen efectos reguladores en el cuerpo. Incluso un pequeño desequilibrio de esas sustancias naturales podría tener consecuencias graves e inducir al temor, la fatiga, la depresión o la incapacidad. Esas sustancias resultarían sumamente difíciles de detectar, pero podrían tener graves consecuencias, o incluso la muerte si se usan incorrectamente.

2.1.7. La modificación predecible de la estructura y las funciones de peptonas y proteínas (es decir, la ingeniería de proteínas) está en su infancia. El diseño molecular con ayuda de computadoras se va a desarrollar rápidamente, lo cual permitirá manipular moléculas para alcanzar diversos grados de actividad fisiológica, especificidad y estabilidad. En el futuro más remoto, las tecnologías que permiten la síntesis química directa de peptonas y proteínas en grandes cantidades aumentarán o sustituirán a la producción microbiana de esas moléculas.

2.2. Adelantos en la producción. Como se ha mencionado supra, una vez conseguido por ingeniería un organismo recombinante adecuado, su explotación se convierte en una cuestión de utilizar procedimientos establecidos. La tecnología de producción biológica ha llegado al punto en que se pueden conseguir grandes cantidades de productos biológicos rápidamente y en instalaciones pequeñas. Un ejemplo de ello es la producción de la hormona del crecimiento bovino, compuesto desarrollado para aumentar la producción láctea. Están a punto de aprobarse dos plaguicidas modificados genéticamente para su utilización comercial, que representan una "segunda generación" de bioplaguicidas y que no se degradarán rápidamente en el ambiente debido al proceso de microencapsulación. En algunos casos no hará falta el almacenamiento refrigerado a largo plazo porque pueden producirse grandes

cantidades muy rápidamente a partir de una cantidad diminuta de semilla. A continuación se debaten algunas consideraciones técnicas sobre la producción biológica.

2.2.1. Cultivos de células de mamíferos. Los recientes adelantos en el cultivo de células de mamíferos permiten el crecimiento de células de mamíferos en la superficie de cuentas diminutas, en lugar de en la superficie interior de frascos de vidrio. Estos sistemas de cultivo de células establecen el medio ideal para el crecimiento de virus. La nueva técnica simplifica mucho la producción de virus y permite rendimientos en gran escala en instalaciones de dimensiones modestas. Otra ventaja de esos sistemas de cultivo de células es la facilidad de purificación y concentración del virus producido, dado que es relativamente limpio y está exento de impurezas como resultado del proceso de producción, al contrario que los anteriores sistemas de producción a partir de óvulos fecundados. Otro ejemplo de los adelantos en esta esfera es que la cantidad de medios de tejidos de cultivo necesarios para producir anticuerpos se ha reducido a una centésima parte mediante el empleo de hibridomas encapsulados. Esos adelantos están difuminando la distinción entre instalaciones de producción y pequeños laboratorios.

2.2.2. Fermentadores de corriente continua. La introducción de fermentadores de corriente continua controlados por computadoras ha aumentado la productividad de forma impresionante. Lo más probable es que las dimensiones de los fermentadores que funcionan mediante el tratamiento de lotes se puedan reducir a una milésima mediante la conversión a un proceso de corriente continua.

2.2.3. Tecnología de fibras huecas. La tecnología de fibras huecas aporta un ejemplo de las posibilidades de producción industrial de las nuevas tecnologías. Esta tecnología permite una concentración mucho mayor de células con una tasa de recuperación en menos tiempo y mucho mayor que la obtenida anteriormente en frascos. Este equipo ocupa menos de una vigésima parte del volumen de la tecnología anterior. La concentración y la purificación de una gran diversidad de sustancias proteínicas puede lograrse ya en columnas de cromatografía líquida en gran escala, que rinden proteínas puras muy fraccionadas. En el aislamiento de biomateriales celulares como pirógenos, se ha logrado una transformación similar. Ya se pueden lograr la separación y la reconstitución del producto en aproximadamente una hora mediante el empleo de nuevos métodos compactos de ultrafiltración, mientras que los métodos anteriores llevaban por lo menos cuatro días.

2.2.4. Normas sobre seguridad y medio ambiente. Los laboratorios farmacéuticos de todo el mundo han incorporado cada vez más disposiciones de seguridad y de liberación en el medio ambiente similares a las que eran antes características únicamente de las instalaciones de producción de armas bacteriológicas, a fin de conseguir la pureza del producto, la seguridad de los trabajadores y la protección del medio ambiente y de la comunidad, lo cual hace que resulte cada vez más difícil distinguir entre actividades permitidas y prohibidas.

2.2.5. Las mejoras en cuanto al equipo, la velocidad de producción y la calidad del producto son muy frecuentes en la historia del desarrollo comercial de cualquier nueva tecnología. Muchos microorganismos que utilizan el aceite producen un compuesto activo en la superficie que puede emulsionar el aceite en el agua y facilitar la recuperación del aceite. Se ha producido un emulsionador microbiano de glicolípidos en grandes cantidades y se ha demostrado que actúa como dispersante muy potente del aceite en el agua. Al contrario que los agentes químicos de superficie, no es tóxico y sí biodegradable. Se han desarrollado otras cepas de microorganismos que tienen posibilidades de utilización en la biodegradación de agentes químicos neurotóxicos, de mostaza, explosivos y desechos peligrosos, como el PCB. Otros adelantos comerciales en la esfera de la investigación agrícola mediante el uso de la biotecnología se han dado en la investigación sobre cultivos. Se están desarrollando cereales, forrajes, fibras y frutas y verduras muy adaptadas a presiones ambientales como la sequía, el frío, el calor y los minerales tóxicos del suelo.

2.2.6. En la investigación zoológica, los científicos están elaborando pruebas eficaces de diagnóstico para las enfermedades del ganado vacuno y de leche, el porcino, el ovino y el aviar, y produciendo medidas preventivas nuevas y más fiables contra las enfermedades del ganado. Otros investigadores utilizan las herramientas de la biotecnología para cultivar bacterias que pueden fragmentar los desechos tóxicos. Debido al gran número de innovaciones técnicas en la esfera de la microbiología industrial, se ha hecho más difícil evaluar el cumplimiento de la Convención desde su firma en 1972. Los adelantos encaminados a aumentar la producción, reducir los costos y crear condiciones más seguras para manejar materiales biológicos han difuminado las anteriores distinciones que tenían importancia a efectos de evaluar el cumplimiento; por ejemplo, entre una gran instalación de producción y un laboratorio. Además, las capacidades para incumplir la Convención en muy poco tiempo han aumentado.

3.0. Adelantos en la tecnología de análisis y vacunas

El desarrollo de armas biológicas y tóxicas es una tarea mucho más fácil, aunque no carece de limitaciones, que establecer defensas adecuadas contra ellas. Sin embargo, los mismos adelantos en biotecnología que han causado cada vez más preocupación también han puesto nuevos instrumentos en manos de quienes realizan investigaciones biológicas permitidas.

3.1. Adelantos en la tecnología de ensayos. Ya se han realizado varios adelantos para el diagnóstico clínico rápido de diversos agentes biológicos en potencia.

3.1.1. Evaluación de inmunoabsorbencia vinculada a enzimas (EIAVE). Se trata de una de las técnicas de ensayo más utilizadas hoy día. La evaluación EIAVE se basa en la interacción de un anticuerpo con su antígeno específico y la consiguiente detección y evaluación de esa interacción mediante una reacción enzimática. La EIAVE tiene tres fases: primero se inmunizan los inmunorreagentes en fase sólida para que actúen como inmunoabsorbentes de captura; en segundo lugar se añade la muestra que se ha

de captar, y en tercer lugar se detectan las reacciones inmunoquímicas mediante la adición de anticuerpos conjugados de enzimas específicas dirigidas contra la muestra. Las evaluaciones EIAVE son rápidas y fáciles de realizar. Son muy sensibles, específicas y reproducibles. El equipo es relativamente barato. Los inmunorreagentes tienen una vida media larga cuando se almacenan congelados, no necesitan radioisótopos peligrosos y se pueden evaluar simultáneamente grandes números de muestras.

3.1.2. Detección por penetración de ácido nucleico. Otro enfoque eficaz es el empleo de la detección por penetración de ácido nucleico que se basa en la capacidad del ácido ribonucleico o deoxirribonucleico de trazado (ARN o ADN) para reconocer y vincular secuencias de ácido nucleico a objetivos complementarios en un modo específico por secuencias, mediante el proceso de hibridización molecular. El empleo de la tecnología de hibridización del ácido nucleico tiene enormes posibilidades en el diagnóstico rápido, que aumentan mediante el empleo de la reacción en cadena de polimerasas (RCP), que permite ampliar cantidades diminutas de material genómico sin una purificación extensiva. La especificidad depende de la estabilidad del híbrido que es el objetivo de la penetración formado en las condiciones de hibridización utilizadas como pH, temperatura, concentración salina y longitud de la sonda, y la sensibilidad también depende de las condiciones de temperatura, tiempo, material de la sonda y sistema de detección de la hibridización utilizado para detectar la penetración trazadora. Los sistemas de detección mediante penetraciones de ácido nucleico son muy específicos y dependen de la sonda, y los activadores utilizados pueden detectar genes discretos. Si necesitan un personal muy capacitado para realizar el ensayo, hay que impedir la contaminación de la muestra, el costo puede ser prohibitivo y por lo general la prueba sólo detectará a los agentes con secuencias genéticas conocidas no modificadas.

3.1.3. Biosensores. Los biosensores evolucionaron a partir de la combinación de dos disciplinas: la biotecnología moderna y la electrónica avanzada. Los biosensores tienen ventajas sobre los detectores convencionales, entre los cuales figuran una gran sensibilidad, la capacidad de miniaturización y la disponibilidad de puntos múltiples de medición. Se pueden acelerar los análisis rápidos individuales, a menudo con personal mínimamente capacitado. Existen tres tipos principales de biosensores: biocatalizadores, inmunoquímicos y basados en el receptor. Los biocatalizadores se basan en general en enzimas purificadas inmovilizadas en un sustrato sólido combinado con un transductor de señales. Los biosensores inmunológicos se basan en el acoplamiento de interacciones inmunológicas entre anticuerpos y antígenos con ensayos electroquímicos que pueden abarcar la fibra óptica o el material piezoeléctrico como transductor. Los sensores basados en receptores emplean receptores aislados o estructuras quimiorreceptoras intactas acopladas a electrotransductores como elementos de reconocimiento molecular. Los sensores basados en receptores no son todavía instrumentos analíticos prácticos debido a problemas de sensibilidad, reproducibilidad y dificultad en el aislamiento de receptores.

3.1.4. Ensayos con varilla y cromatografía. El principio de la operación es que el antígeno (virus, bacteria o toxina) de una muestra se coloca en una

tira de papel de ensayo montada donde emigra para reaccionar con un anticuerpo específico antiagente en presencia de un indicador visible adecuadamente coloreado. Por lo general se incluye un control positivo y se indica un negativo mediante la falta de color en la ventanilla del positivo. Esos formatos tienen capacidad de gran especificidad y sensibilidad, son utilizables sobre el terreno y baratos, necesitan poco espacio y tienen poco peso y no exigen grandes requisitos de capacitación, además de ser ideales para aplicaciones sobre el terreno.

3.1.5. **Electroquimioluminiscencia.** Este adelanto en la tecnología de inmunoevaluación está disponible comercialmente y combina un fenómeno de transferencia de electrones generados por electrodos para la producción de señales con la formación de complejos inmunes en cuentas micromagnéticas para un funcionamiento rápido y sencillo. Las inmunoevaluaciones de electroquimioluminiscencia (EQL) se pueden realizar rápidamente en una amplia gama de formatos diferentes, y también se pueden realizar evaluaciones por penetración de genes mediante el empleo de EQL para detectar la hibridización de sondas trazadoras en secuencias de ácido nucleico. La EQL no implica radioisótopos, el trazador de EQL es un compuesto muy estable soluble en el agua que puede conjugarse fácilmente con proteínas, haptenos y ácidos nucleicos. Los trazadores ligantes son muy estables, con vidas medias de más de un año en almacenamiento refrigerado. El desarrollo del ensayo se acelera gracias a la rapidez, la sencillez y la polivalencia de la técnica.

3.2. **Vacunas con ADN.** Se trata de una nueva esfera de vacunación con vectores recombinantes de ADN que codifican antígenos y que se ha calificado de vacuna con ADN o vacuna con ácido nucleico. Si la realidad de las vacunas con ADN es igual a la promesa que muestra hasta la fecha, es posible que haya nacido toda una nueva era de vacunación simplificada. Aunque existe un precedente en las vacunas con virus vivos, hay que superar los mismos desafíos que en las tecnologías tradicionales y demostrar la prueba del principio, es decir, que la tecnología puede inducir las respuestas de inmunidad deseadas y eficaces y eficacia preclínica, es decir, que se adviertan los modelos animales adecuados, la protección y la duración suficiente de la protección y las correlaciones de inmunidad. Se ha hecho cada vez más hincapié en la determinación de los mecanismos de presentación de antígenos y la elucidación de las respuestas inmunológicas y sus correlaciones de las que depende la protección. Las ventajas posibles de las vacunas con ADN consisten en el carácter genérico de la tecnología y en el aumento selectivo del sistema inmunológico. Mediante el empleo de médulas idénticas o parecidas y técnicas de preparación y purificación de plasmoides, se puede hacer frente a toda una gama de enfermedades infecciosas y objetivos oncológicos. Ello contrasta con la tecnología de proteínas recombinantes, en la cual hace falta explorar diversas células huéspedes a fin de hallar el sistema de expresar correctamente y de forma óptima una proteína. A ello sigue el desarrollo de tecnologías de procedimientos que son únicas respecto de cada proteína recombinante, en lugar de genéricas para el ADN del plasma, cualquiera sea el gene insertado. Las vacunas con ADN prometen un desarrollo y un crecimiento rápido en comparación con las vacunas basadas en proteínas. En la actualidad se está prestando mucha atención a las posibles consideraciones de seguridad de esta tecnología, aunque probablemente es

mucho más segura que la de las vacunas basadas en proteínas, dado que no existe riesgo anafiláctico, no hay efectos laterales debidos a coadyuvantes y son más reproducibles que las vacunas con proteínas. Hasta la fecha no se han demostrado limitaciones basadas en mecanismos ni problemas imprevistos de seguridad, pero continúan los estudios de seguridad. La tecnología puede resultar muy útil para terapia, pero la demostración de seguridad debe ser más estricta antes de que la tecnología pueda utilizarse de forma generalizada para vacunas profilácticas.

4.0. Otros adelantos tecnológicos

4.1. Fagotecas. En los últimos años se han normalizado, catalogado y puesto a disposición de los usuarios las fagotecas (secuencias vinculantes que pueden aislarse junto con el ADN conexo), mediante intercambios comerciales y privados. Las fagotecas son utilísimas para el desarrollo rápido de reagentes de diagnóstico de enfermedades infecciosas y/o autoinmunes, pero también tienen una aplicación en terapia. A fin de aumentar la afinidad de los anticuerpos, se efectúa una mutación de la secuencia de un gene V de inmunoglobulina en un anticuerpo bacteriófago antígeno-anticuerpo; los anticuerpos bacteriófagos que vinculan al antígeno con una afinidad aumentada pueden después seleccionarse a partir de los mutantes producidos. Así es como se ha multiplicado por más de mil la afinidad de anticuerpos. Las manipulaciones genéticas hacen que resulte fácil adaptar los anticuerpos a una aplicación específica, como la terapia contra el cáncer.

4.2. Redes de información. El aumento explosivo de redes mundiales de información ha resultado magnífico para la biotecnología. Los bancos de datos de proteínas, los bancos y secuencias de ADN, la clasificación rápida de organismos nuevos y la información epidemiológica han pasado de un intercambio de baja frecuencia entre unos cuantos centros académicos a imágenes, texto y audio en tiempo real para la presentación de secuencias genómicas, estructura cristalográfica (plenamente visualizada en tres dimensiones) y búsquedas de bases enormes de datos para la caracterización funcional de proteínas y otras macromoléculas biológicas. El acceso a esas redes es posible gracias a los canales baratos disponibles comercialmente en prácticamente cualquier lugar del mundo. La Red Mundial, como califican a la red mundial de información casi todos los usuarios, quizá represente uno de los adelantos más importantes en biotecnología.

5.0. Brotos de enfermedades infecciosas

5.1. Como se señaló en nuestro último informe, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) sigue representando una enfermedad epidémica no reconocida hasta después de la Conferencia de Examen de 1991.

5.1.1. SIDA. El SIDA se ha convertido en un grave problema de salud pública en todo el mundo. El SIDA está causado por el virus linfotrófico de células humanas T (VLHT-III), que es un retrovirus. La enfermedad es resultado de la infección y la destrucción víricas de células auxiliares T, que son un componente importante del sistema inmunológico que ayuda al cuerpo a repeler las enfermedades. Sin esas células, el paciente es susceptible de una amplia gama de patógenos oportunistas como los quistes pneumónicos, los hongos y las micobacterias.

5.1.2. El SIDA constituye un ejemplo clásico de una nueva enfermedad que se ha convertido en una pandemia y que surgió debido a un fenómeno de mutación de un virus humano ya existente o a la introducción de un virus animal (de monos) en la población humana.

5.2. Virus del Ebola. Las fiebres hemorrágicas víricas constituyen un grupo diverso de enfermedades humanas que se deben a virus del ARN de varias familias víricas diferentes; las que interesan en este caso son las filoviridae, que consisten en los virus de Ebola y de Marburgo. La enfermedad del virus de Ebola se reconoció por primera vez en la provincia ecuatoccidental del Sudán y en la región vecina del Zaire en 1976. Un segundo brote se produjo en el Sudán en 1979. Y en 1995 hubo un gran brote (316 casos) en Kikwit, Zaire, a partir de un solo caso indizado. Se aisló un virus conexo de un grupo de monos cynomolgus importados en 1989 a los Estados Unidos desde Filipinas. Todavía no se ha determinado que esa cepa de Ebola Reston cause enfermedades humanas. Las cepas africanas han causado graves enfermedades y muertes, y no se sabe por qué esa enfermedad no aparece sino infrecuentemente ni por qué las cepas más recientes parecen ser menos patógenas en los seres humanos. No está claro con qué facilidad pueden transmitirse esos filovirus de un ser humano a otro, pero desde luego la transmisión ocurre mediante el contacto directo con sangre infectada, secreciones, órganos o semen. No se conoce cuál es la reserva de esos virus en la naturaleza.

6.0. Resumen

Como hemos intentado señalar en esta breve monografía, desde la última Conferencia de Examen de 1991 se han hecho adelantos impresionantes en las esferas de la biotecnología y la biología molecular. La confianza expresada en los primeros años de la Convención de que determinados problemas técnicos harían que las armas biológicas no fueran atractivas para el futuro previsible se ha erosionado. La facilidad y la rapidez de la manipulación genética, la fácil disponibilidad de una gran diversidad de equipo de producción y purificación, la proliferación de controles de seguridad y ambientales, de equipo y de procedimientos de salud a muchos laboratorios e instalaciones de producción en todo el mundo constituyen indicios del creciente papel de la biotecnología en la economía mundial. Por desgracia, esos indicios también son motivo de preocupación ante la posibilidad de un uso indebido de esas mismas tecnologías para subvertir las disposiciones de la Convención. En muchos sentidos, los recientes progresos en materia de biotecnología para resolver preocupaciones de salud pública también han afectado a la ocultación y la facilidad de producción de nuevos agentes en potencia, como toxinas y peptonas y sus vectores. La determinación del cumplimiento de la Convención, que siempre ha sido una tarea difícil, se ha visto muy complicada por las nuevas tecnologías. Sin embargo, los Estados Unidos siguen creyendo que el artículo I, que define el ámbito de la Convención, ha resultado ser lo bastante amplio para abarcar los últimos adelantos científicos y tecnológicos pertinentes para la Convención y descritos supra.
