

BIOTECNOLOGÍA Y
ALIMENTACIÓN

INFORMES SOBRE EL SISTEMA ESPAÑOL DE INNOVACIÓN

B I O T E C N O L O G Í A Y
A L I M E N T A C I Ó N

FUNDACIÓN COTEC PARA LA INNOVACIÓN TECNOLÓGICA

© Copyright:
Fundación Cotec para la Innovación Tecnológica
Plaza del Marqués de Salamanca, 11, 2.º izqda.
28006 Madrid
Teléfono: (34) 91 436 47 74; Fax: (34) 91 431 12 39
<http://www.cotec.es>

Supervisión de la publicación:
Jesús Esteban Barranco

Diseño:
La Fábrica de Diseño.
Trafalgar, 15, 3.º ext. izqda.
28010 Madrid

Preimpresión e impresión:
Gráficas Arias Montano, S.A.
Polígono Industrial 6 de Móstoles
C/ Puerto Neveros, 9
28935 Móstoles (Madrid)

ISBN: 84-95336-64-2
Depósito Legal: M. 15.164-2006

Índice

| | |
|--|-----------|
| Presentación | 9 |
| 1. Introducción | 11 |
| 2. Generalidades en torno a genes, genética y biotecnología de alimentos | 15 |
| 2.1. Genes y genomas | 17 |
| 2.2. Mutación, cruce sexual y organismos transgénicos | 21 |
| 2.3. La biotecnología | 24 |
| 2.4. Bibliografía | 26 |
| 3. Diferencias entre la biotecnología de alimentos clásica y la nueva biotecnología de alimentación | 27 |
| 3.1. Grado de control sobre los procesos de mejora genética | 31 |
| 3.2. Posibilidad de intercambiar genes entre diversas especies biológicas | 32 |
| 3.3. Nuevas posibilidades de control de la calidad microbiológica y de detección de fraudes | 33 |
| 3.4. Bibliografía | 34 |
| 4. Técnicas moleculares de análisis de alimentos | 35 |
| 4.1. Los métodos inmunológicos | 38 |
| 4.2. Métodos basados en PCR | 41 |
| 4.3. Mlcromatrices de ADN | 46 |
| 4.4. Bibliografía | 49 |
| 5. Aplicaciones de la biotecnología molecular en la industria alimentaria | 51 |
| 5.1. Identificación molecular de microorganismos | 54 |
| 5.2. Identificación de especies | 56 |
| 5.3. Identificación de los organismos modificados genéticamente (OMG) | 57 |
| 5.4. Marcadores moleculares para mejora genética clásica | 58 |
| 5.5. Bibliografía | 59 |

| | |
|--|-----------|
| 6. Las técnicas para generar transgénicos | 61 |
| 6.1. La aplicación de la ingeniería genética: construcción de moléculas recombinantes | 64 |
| 6.2. La producción de un organismo transgénico | 65 |
| 6.3. Evaluación de la capacidad tecnológica de un OMG generado por biotecnología transgénica | 70 |
| 6.4. Bibliografía | 71 |
| 7. Influencia de la biotecnología transgénica en la industria alimentaria | 73 |
| 7.1. La mejora de las materias primas | 75 |
| 7.1.1. Plantas transgénicas | 76 |
| 7.1.1.1. Resistencia a herbicidas | 76 |
| 7.1.1.2. Resistencia a enfermedades y plagas | 77 |
| 7.1.1.3. Resistencia a estrés | 79 |
| 7.1.2. Animales transgénicos | 79 |
| 7.1.2.1. Mejora de la productividad | 80 |
| 7.1.2.2. Animales como biorreactores | 81 |
| 7.2. Mejoras en las industrias de transformación | 82 |
| 7.2.1. Plantas | 82 |
| 7.2.2. Microorganismos y enzimas | 83 |
| 7.2.2.1. Bacterias lácticas | 84 |
| 7.2.2.2. Levaduras | 84 |
| 7.3. Mejoras para las industrias de la distribución | 86 |
| 7.4. Mejoras para el consumidor | 87 |
| 7.4.1. Mejoras nutricionales en plantas | 87 |
| 7.4.1.1. Aumento del contenido proteico | 87 |
| 7.4.1.2. Mejora de la calidad nutricional de los aceites | 88 |
| 7.4.1.3. Otras mejoras nutricionales | 88 |
| 7.4.2. Cambios en la composición de la leche | 89 |
| 7.4.3. Alimentos funcionales | 89 |
| 7.4.4. Mejoras organolépticas | 90 |
| 7.5. Bibliografía | 93 |

| | |
|--|-----|
| 8. Evaluación de los productos de la biotecnología de alimentos | 95 |
| 8.1. Evaluación sanitaria | 98 |
| 8.2. Evaluación ambiental | 99 |
| 8.3. Bibliografía | 101 |
| 9. El entorno normativo | 103 |
| 9.1. Legislación en biotecnología molecular | 106 |
| 9.2. Legislación en biotecnología transgénica | 107 |
| 9.3. Bibliografía | 109 |
| 10. Debate social en torno a la comercialización de los alimentos transgénicos | 111 |
| 10.1. Las encuestas sobre los alimentos transgénicos | 113 |
| 10.2. Bibliografía | 115 |
| 11. De bio-tecnología a un negocio de biotecnología | 117 |
| 11.1. La biotecnología en la alimentación en España | 120 |
| 11.1.1. Actividad científica y tecnológica | 120 |
| 11.2. Crear una empresa en el sector de la biotecnología | 126 |
| 11.2.1. Particularidades del sector | 126 |
| 11.2.2. Crear una ventaja competitiva en biotecnología | 127 |
| 11.2.2.1. ¿Qué valoran nuestros clientes? | 128 |
| 11.2.2.2. ¿Hasta qué punto nuestra oferta es única? | 128 |
| 11.2.2.3. ¿Es nuestra posición sostenible en el largo plazo? | 129 |
| 11.2.2.4. Ventaja competitiva sostenible | 130 |
| 11.3. Algunas ilustraciones | 131 |
| 11.3.1. Biópolis | 131 |
| 11.3.2. Natraceutical | 134 |
| 11.3.3. Newbiotechnic (NBT) | 137 |
| 11.3.4. Oryzon Genomics | 141 |
| 11.3.5. Puleva Biotech | 143 |
| 11.3.6. Sistemas Genómicos | 146 |
| 11.4. Conclusiones | 150 |
| 11.5. Bibliografía | 151 |

| | |
|---|------------|
| Anexo 1: Glosario | 153 |
| Anexo 2: Páginas de interés en la Red | 159 |
| Índice de tablas | 167 |
| Índice de figuras | 169 |
| Equipo de trabajo | 171 |
| Expertos participantes en el debate del 3 de octubre de 2005 | 173 |

Presentación

La inquietud humana por mejorar su alimentación ha constituido siempre un motor para llegar a lo que hoy conocemos como biotecnología. Antiguamente las necesidades de nutrición surgidas en las comunidades humanas estables forzaron muy posiblemente una mejora de la eficacia en la producción tanto de animales como de vegetales. Desde entonces el hombre ha recorrido un camino de continuas mejora del rendimiento de sus explotaciones, utilizando técnicas y tecnologías cada vez más sofisticadas.

Estas tecnologías empezaron a sufrir una transformación radical a partir de los años setenta y ochenta del siglo pasado, gracias a la profundización en el conocimiento de la química orgánica y de la biología y, fundamentalmente, gracias al desarrollo de la biología molecular y de la ingeniería genética. La última década fue especialmente fructífera en la mejora del rendimiento en la producción de alimentos, en un aumento en la variedad de productos hasta ahora impensable, y en el desarrollo de la denominada alimentación funcional para complementar el cuidado de la salud con la nutrición.

Es evidente que esta explosión tecnológica está fomentando la renovación de los productos de alimentación en muchas empresas del sector, y la creación de empresas tanto de servicios tecnológicos como fabricantes de nuevos productos. Sin embargo, la capacidad ofrecida por estas tecnologías es tan grande que, probablemente y hasta ahora, sólo hemos llegado a traducir en riqueza poco más que la punta del iceberg. Pensamos que hay potencial para la creación de muchas más empresas o para la expansión de las empresas ya existentes en el sector a muchos mercados nuevos.

Con el objetivo de contribuir a la difusión del conocimiento disponible sobre las biotecnologías aplicadas y aplicables al sector de la alimentación en el entorno empresarial de nuestro país, Cotec ha preparado este documento perteneciente a la colección de informes sobre el sistema español de innovación, que además de detenerse en la descripción detallada de las tecnologías y de dedicar también una parte muy importante del contenido a sus aplicaciones, termina ofreciendo una muestra del dinamismo empresarial del sector con la descripción de la experiencia de seis empresas españolas en forma de casos.

El enfoque y el contenido de este libro fueron diseñados y preparados por Daniel Ramón, quien trabajó con sus colaboradores Ramón González y José Vicente Gil Ponce, y coordinó la aportación de los economistas Bruno Cassiman y Neus Palomeras. Cotec quiere agradecer a todos ellos su esfuerzo y excelente trabajo.

Fundación Cotec

1

Introducción



El tejido empresarial español relacionado con la biotecnología ha crecido de forma mantenida, tanto en número de empresas como en volumen de facturación, desde el inicio de la presente década. Este crecimiento ha sido especialmente significativo para el grupo de empresas completamente dedicadas a la biotecnología, habiéndose duplicado ambos parámetros en los últimos cinco años. También en el grupo de empresas parcialmente dedicadas a la biotecnología se ha doblado la facturación en ese periodo, aunque no ha ocurrido lo mismo con el incremento en el número de compañías. En el año 2004, los niveles de facturación totales han sido cercanos a los 400 M€ para el primer grupo de empresas, y próximos a los 10.000 M€ para el segundo.

El carácter horizontal de la biotecnología permite cubrir un rango muy amplio de sectores que va desde la biomedicina y la salud hasta el medio ambiente pasando por la provisión de servicios de I+D. El sector de la Alimentación y los Bioprocesos Alimentarios, al que se dedica este informe, constituye el 6,89% de las empresas biotecnológicas, porcentaje que se encuentra en ligero ascenso. Esta subida se ha producido incluso a pesar del recelo y la desconfianza de algunos grupos de posibles usuarios hacia los productos de alimentación con implicaciones biotecnológicas, hecho emergente desde hace años en Europa, y acelerado desde la crisis de las vacas locas en 1998.

La experiencia y el conocimiento científico y tecnológico existente en nuestro país tienen capacidad suficiente como para inducir un crecimiento de este sector mucho más acusado que el actual. Desgraciadamente, hay una serie de factores dificultando la consecución de este objetivo, y entre ellos se encuentra la ausencia de una comprensión real de estas tecnologías y sus aplicaciones por todos los agentes potencialmente implicados en el desarrollo de este negocio.

Pensando en esta necesidad, se ha considerado imprescindible ofrecer en los capítulos 2 y 3 unos conceptos básicos sobre los que se sustenta la biotecnología, para continuar con una descripción de las tecnologías implicadas, y posteriormente enumerar y describir sus posibles aplicaciones en el sector de la alimentación. En estos capítulos, se define qué es la biotecnología de alimentos, diferenciando entre la biotecnología utilizada históricamente, o clásica, y la nueva biotecnología basada en el empleo de las técnicas de la biología molecular y la ingeniería genética.

Algunas de estas nuevas tecnologías moleculares se pueden emplear en el control de la calidad de los alimentos, como por ejemplo la técnica llamada de reacción en cadena de la polimerasa, utilizada hoy de forma cotidiana en multitud de áreas, y desde hace unos años en la industria de alimentación para identificar organismos alterantes o patógenos presentes en cantidades mínimas. Este tipo de avances biotecnológicos se describen en los capítulos 4 y 5. Los siguientes capítulos están destinados a describir la producción de alimentos transgénicos, anali-

zando las técnicas usadas para obtenerlos (capítulo 6) y los logros concretos conseguidos hasta la fecha (capítulo 7).

Las evaluaciones sanitarias y ambientales actualmente de obligado cumplimiento para obtener el permiso de comercialización de estos productos, y cuya elaboración ha surgido en parte del cuestionamiento social de la inocuidad de estos alimentos, son tratadas en el capítulo 8. Los requerimientos mencionados se han observado tan útiles, que se están empezando a considerar como necesarios para aprobar la salida al mercado de cualquier tipo de alimento nuevo en el futuro, independientemente de que tenga implicaciones biotecnológicas o no. El entramado normativo y legislativo en el que se apoyan todos estos requerimientos anteriores se describe en el capítulo 9.

En el capítulo 10 se intenta resumir el debate social surgido en torno a la utilización en alimentación de los distintos productos de la biotecnología. Finalmente, en el capítulo 11 se muestran diversos ejemplos en forma de casos de empresas españolas que han hecho una apuesta firme y decidida por distintas aplicaciones de la biotecnología en la alimentación.

En este documento se han incorporado, además, dos anexos constituidos por un glosario de términos científicos que ayude a los lectores con poca experiencia en los temas tratados, y por una lista de páginas Web relacionadas con la temática del documento.

2

Generalidades en torno a genes, genética y biotecnología de alimentos



2.1. Genes y genomas

Quizás a muchos consumidores les resulte difícil creer que el aroma final de un buen vino resulta de la interacción de centenares de compuestos volátiles, algunos presentes en el mosto de la uva y otros que aparecen durante la fermentación y envejecimiento. Todavía les resultará más difícil aceptar que esos compuestos provienen de complejas rutas metabólicas que se activan en el grano de uva por la expresión de decenas de genes del genoma de la vid y que es posible mejorar su expresión por ingeniería genética. Vocablos como gen, genoma, transgénico o biotecnología suenan extraños y por supuesto impropios de la alimentación. Nada más lejano si conociéramos su significado.

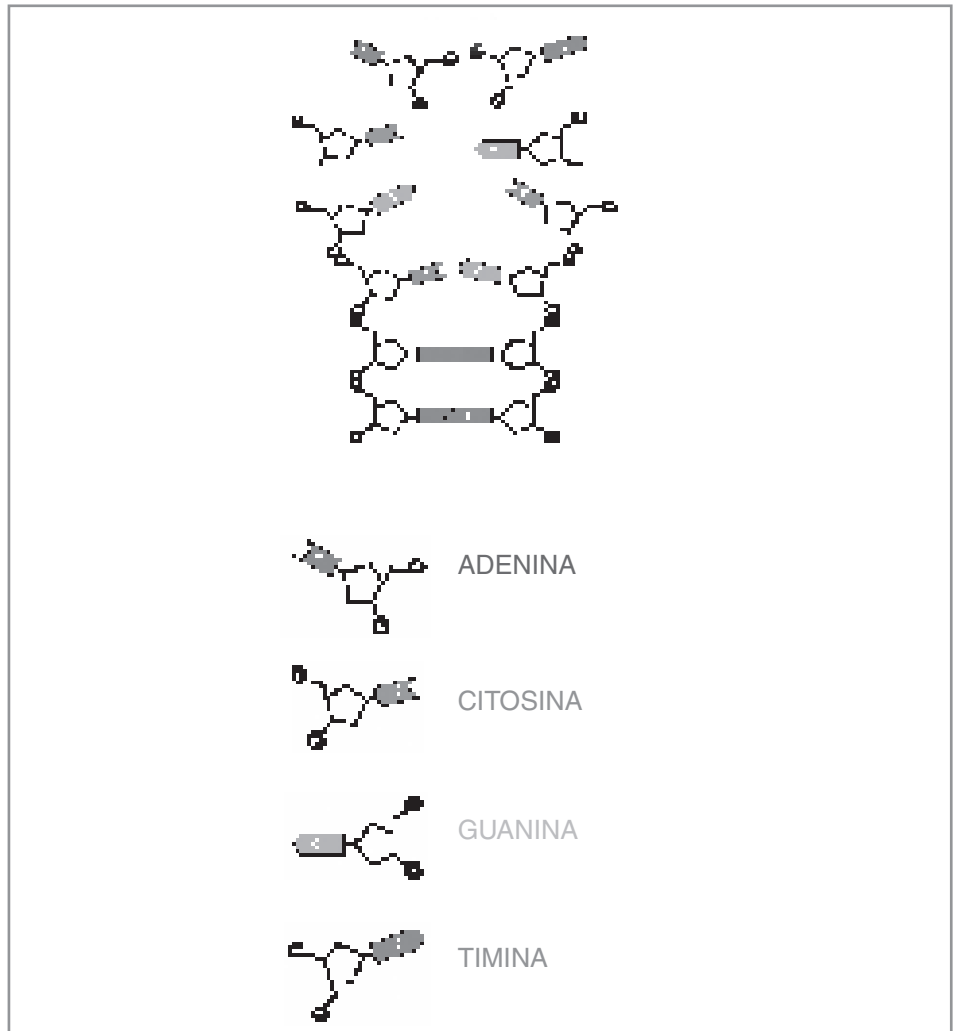
De todos es sabido que los alimentos que comemos tienen un origen animal o vegetal, o son sustratos de origen animal o vegetal que se fermentan por acción de algunos microorganismos. Un muslo de pollo, una lechuga o un vaso de cerveza son buenos ejemplos de ello. En los dos primeros ingerimos trozos succulentos del animal o el vegetal. En el último, para conseguir la bebida alcohólica, fermentamos el jugo de la cebada, un vegetal, con la ayuda de un microorganismo, al que llamamos levadura. Cualquiera de ellos es, o mejor dicho fue antes de nuestra ingesta, un organismo vivo constituido por células. Dentro de cada una de esas células existen unas instrucciones que codifican todas y cada una de sus propiedades. Ese compendio de miles de instrucciones moleculares es el genoma y a cada una de las instrucciones le llamamos gen. Cada gen se caracteriza fundamentalmente por su secuencia de nucleótidos. Así, la lógica molecular de los organismos vivos consiste simplemente en que la célula responda a las diversas circunstancias ambientales leyendo alguna o algunas de sus instrucciones mientras otras permanecen inactivas.

Para llevar a cabo esa lectura existe un alfabeto molecular. Los genomas están formados por un tipo de molécula llamada ADN (por las siglas de ácido desoxirribonucleico) que se construye con cuatro ladrillos moleculares que se denominan adenina, citosina, guanina y timina (se abrevian por sus iniciales en mayúscula: A, C, G y T, respectivamente). El alfabeto de la vida es por lo tanto muy restringido, ya que lejos de las 28 letras del castellano sólo tiene cuatro. Ahora bien, a diferencia de las palabras del castellano formadas por pocas letras, cada gen tiene centenares y centenares de A, C, G y T. Como ejemplo baste decir que el genoma de la bacteria *Escherichia coli* tiene 4,2 millones de pares de bases, el de un ser microscópico como la levadura panadera está formado por 6000 genes y contiene unos 13 millones de letras (técnicamente denominadas pares de bases), el de un insecto como la mosca del vinagre 140 millones de pares de bases y el de la especie humana 3.300 millones de pares de bases. En los genomas hay zonas codificantes y no codificantes según contengan o no genes. En general, los organismos sencillos como las bacterias tienen genomas muy compactos con pocas

zonas codificantes. Por el contrario, los organismos superiores como cualquier vertebrado tienen muchas zonas no codificantes en sus genomas.

El ADN de cualquier ser vivo es una doble hélice con forma de escalera de caracol. Sus pasamanos son cada una de las dos hebras, por lo tanto monótonas sucesiones de A, C, G y T. Sus peldaños son enlaces químicos que hacen que la estructura sea estable en el espacio. Ahora bien, existe una restricción entre las dos bases que forman un peldaño (figura 1). Si en un pasamanos una de las bases es A, en el otro debe ser T; y si una es C, la otra debe ser G, y viceversa. La consecuencia es que a un determinado mensaje en una hebra siempre le corresponde uno definido en la otra. Si el orden en uno de los dos pasamanos es A-T-G-C-A en el complementario será T-A-C-G-T. Como veremos enseguida esta complementariedad de bases tiene importantes consecuencias biológicas. Hay organismos sencillos, como las bacterias, que sólo tienen una molécula de ADN en su genoma que codifica para muchos genes distintos. Por el contrario, los organismos más complejos como los animales y vegetales tienen un genoma formado por varias moléculas de ADN distintas. Estos fragmentos de genoma se llaman cromosomas.

Figura 1.
Modelo del ADN



¿Cómo se llega desde las instrucciones del genoma a las propiedades del organismo? Para hacerlo, cualquier célula lee el lenguaje de los genes y lo traduce al de las proteínas. Las proteínas son, como indicaremos luego, moléculas imprescindibles para la arquitectura celular y se construyen con unos ladrillos denominados aminoácidos. Hay veinte de ellos que se denominan aminoácidos fundamentales porque son importantes en la síntesis de proteínas. Por lo tanto el lenguaje de las proteínas tiene veinte signos. Existe una correlación entre el lenguaje de los genes y el lenguaje de las proteínas, de forma que a cada combinación de tres letras en el ADN le corresponde un aminoácido determinado. Por ejemplo, el triplete ACG del ADN codifica el aminoácido treonina (abreviadamente thr según un código internacional aceptado por la comunidad científica) y el GCA y el TTT codifican respectivamente alanina y fenilalanina (abreviadamente ala y phe en el mismo código). Por lo tanto la secuencia del ADN «A-C-G-G-C-A-T-T-T» codificaría la secuencia de aminoácidos de la proteína «thr-ala-phe» (figura 2), que a su vez define las funciones y características de la misma. De ahí la importancia de la secuencia de lectura anteriormente mencionada.

Para conseguir llegar desde la secuencia de un gen a la de la proteína correspondiente, las células de cualquier ser vivo utilizan un par de mecanismos moleculares denominados transcripción y traducción. En el primero la secuencia de ADN que codifica el gen se transcribe a una molécula intermediaria denominada ARN mensajero (ARN por ácido ribonucleico; abreviadamente ARNm): es una copia complementaria de la hebra del ADN que contiene la secuencia del gen, aunque el ARN está constituido por A, C y G, y, en lugar de T, contiene uracilo (abreviadamente U). En el caso comentado anteriormente, la secuencia del ADN «A-C-G-G-C-A-T-T-T» se transcribiría a un ARNm de secuencia «U-G-C-C-G-U-A-A-A». En el segundo proceso, denominado traducción, este ARNm se traduciría en la secuencia de aminoácidos «thr-ala-phe» mencionada anteriormente. Este proceso de la traducción se lleva a cabo en unos complejos macromoleculares de las células que se denominan ribosomas. Están formados fundamentalmente por otro ácido nucleico denominado ARN ribosomal (ARNr). Además intervienen otros ácidos nucleicos importantes denominados ARN de transferencia (ARNt). La suma de todos ellos hace que el alfabeto molecular de la vida funcione adecuadamente.

Por todo lo expuesto podemos afirmar que, en general, un gen se expresa en la síntesis de una proteína. Las proteínas cumplen funciones biológicas trascendentales, ya que muchas de ellas son las responsables de formar las estructuras de los tejidos animales y vegetales. Otras tienen una misión mucho más complicada, pues son responsables de la síntesis de otros compuestos de importancia para la célula, como son los azúcares, las grasas o las vitaminas. A estas proteínas especializadas en la síntesis de otras moléculas se les llama enzimas.

En cualquier caso, tanto la morfología como la composición de cualquier célula (y por lo tanto de cualquier tejido) es el resultado de la interacción de las proteínas codificadas en sus genes o, lo que es lo mismo, un ser vivo es la expresión de sus genes. Por eso en el genoma radica todo aquello que un organismo puede dar de

sí, es decir, su potencial. Pero, por motivos de mera economía celular, los genes no pueden estar transcribiéndose y traduciéndose siempre y en todo lugar a sus proteínas correspondientes. Por ejemplo, en el caso de los mamíferos sería absurdo que el gen que codifica la insulina se expresara en otro sitio que no fuera el páncreas y ante unas determinadas concentraciones de glucosa en sangre. Para solventar este problema, los genes poseen cerca de su secuencia en el genoma unas zonas reguladoras que actúan al modo de nuestros interruptores de la luz eléctrica. Se activan cuando y donde hace falta la proteína codificada en el gen, dando lugar a su transcripción y posterior traducción: en el ejemplo anterior, en el tejido pancreático y, ante una subida de la glucosa en sangre, hay síntesis de insulina; por el contrario están apagados en los sitios donde no se precisan, por ejemplo en el cerebro o con concentraciones adecuadas de glucosa en el caso anterior. Estos interruptores genómicos reciben el nombre de promotores y, como hemos indicado antes, son una secuencia de ADN que precede en el genoma a la secuencia del gen que regula, por lo que nunca es traducida a proteína.

2.2. Mutación, cruce sexual y organismos transgénicos

Durante millones de años los organismos vivos que pueblan o poblaban nuestro planeta han ido evolucionando. Para ello han variado o intercambiado sus genes. A esos procesos de modificación del genoma por alteraciones concretas o por intercambio del material hereditario entre dos individuos los llamamos procesos o técnicas naturales de creación de variación genética. Los dos más importantes son la mutación y la hibridación. En la mutación hay un cambio al azar en la secuencia de una porción del genoma. Por ejemplo, en la secuencia anteriormente mencionada «A-C-G-G-C-A-T-T-T» presente en una minúscula zona del genoma hay un cambio de una G por una T y la secuencia pasa a ser «A-C-G-T-C-A-T-T-T». Si esta zona era no codificante probablemente no dará lugar a cambios, pero si era codificante se generará un nuevo mensaje que dará una nueva proteína con un cambio en su composición de aminoácidos (figura 2).

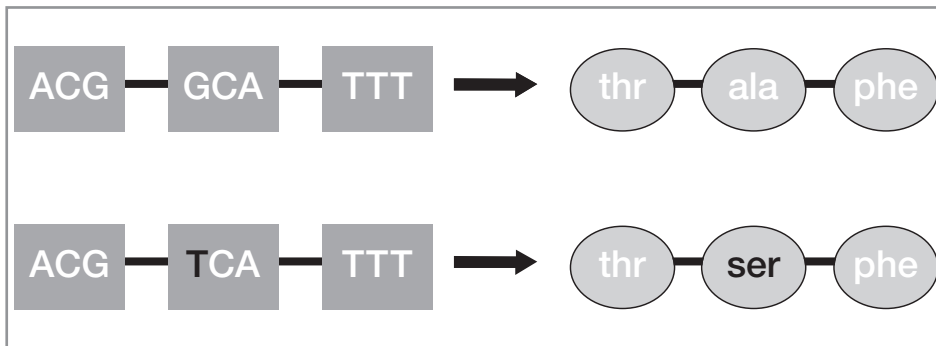


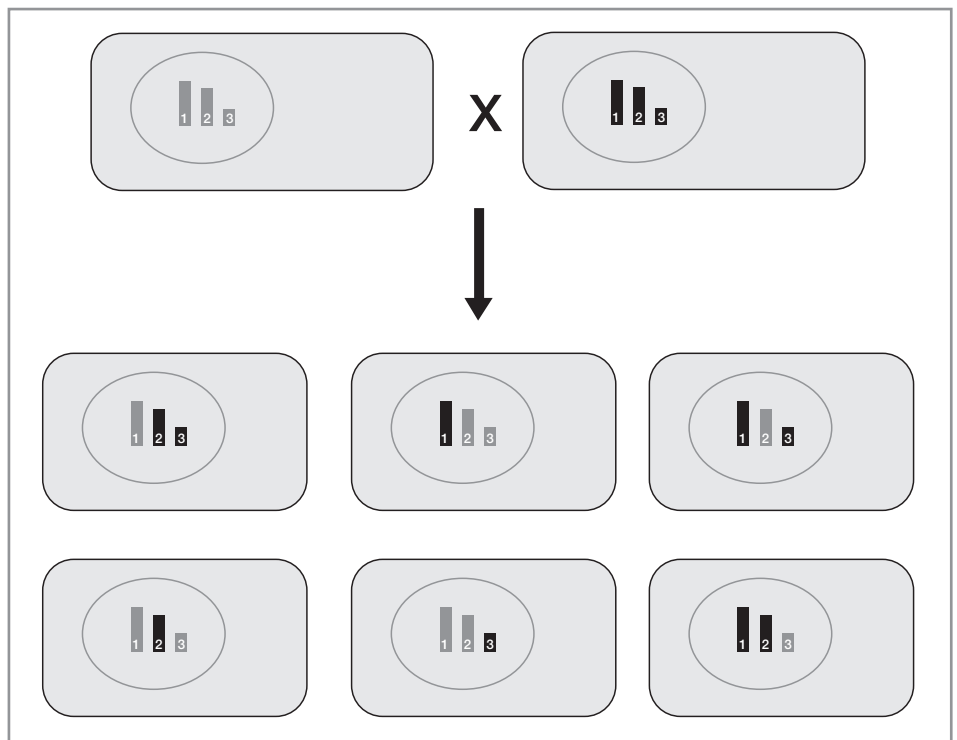
Figura 2.
Linealidad del lenguaje de los genes y las proteínas (código genético) y aparición de mutaciones

Las mutaciones pueden afectar total o parcialmente a la funcionalidad de las proteínas. Si la afectan totalmente pueden ser letales, pero, si sólo la afectan parcialmente, genera una nueva característica que puede resultar incluso atractiva. Como consecuencia el individuo portador de esta mutación podrá presentar una nueva propiedad que podrá ser más o menos adecuada para su supervivencia. Si es más eficaz la transmitirá a su descendencia por mera selección natural y la nueva traza genética se perpetuará. Este es el caso de la aparición de las diferentes variedades de coliflores. Hace cinco mil años no existía esta hortaliza, sino un ancestro común a todas ellas, que hoy en día no se cultiva. Sabemos que en el genoma de ese ancestro se produjo una mutación en una zona que codificaba para una proteína responsable de controlar el tamaño de las inflorescencias de la planta. Como consecuencia la nueva proteína «mutada» dejó de ejercer su función y en ese mutante se produjo un crecimiento desmesurado de sus yemas terminales que da a la coliflor actual su aspecto característico. A los agricultores este «monstruo» les pareció atractivo y lo empezaron a cultivar y así llegó a nuestra mesa.

En la hibridación la variación se produce por cruce sexual. En ella hay dos parentales, que entremezclan al azar sus genomas. La situación es mucho más extrema

que en el caso de la mutación y se puede entender mejor acudiendo a la figura 3. La nueva combinación de genes generada, el nuevo genoma, guarda relación con sus parentales pero es diferente. Esa variabilidad puede traducirse en nuevas propiedades de interés. Por ejemplo, seis mil años atrás, nuestros antepasados utilizaban variedades de trigos que, como nosotros los humanos, tenían dos copias de cada cromosoma. Hoy en día las variedades con las que se fabrica el pan tienen ¡seis copias de cada cromosoma! Los mejoradores vegetales han creado, durante años y mediante cruzamientos, nuevos trigos que den mejores harinas panaderas, si bien para ello han tenido que buscar nuevas «formulaciones de genes» bien distintas de las anteriores.

Figura 3.
Esquema del cruce sexual



Para generar un organismo modificado genéticamente (abreviadamente OMG) que porte una nueva característica de interés, hay que conocer el gen o genes responsables de dicha propiedad. Una vez conocidos, se hace necesario obtenerlos a partir del genoma de un organismo donador. Este proceso recibe el nombre de «clonación» y consiste en seleccionar de entre los miles de genes del genoma de dicho organismo el gen o genes adecuados. Por clonación de genes o fragmentos de ADN, a diferencia del significado al clonar organismos completos, se entiende el hecho de seleccionar un gen, una molécula definida, que se amplifica millones de veces en el tubo de ensayo. La disponibilidad de preparaciones con millones de copias de estas moléculas en el tubo de ensayo permite hacer un manejo muy preciso de la misma. La selección y amplificación del gen se lleva a cabo mediante el empleo de una serie de métodos de biología molecular denominados ingeniería ge-

nética, cuyo resultado final conduce a que se pueda disponer del fragmento de ADN que contiene el gen para su modificación o transferencia al organismo receptor (figura 4). En el capítulo 5 analizaremos con mayor profundidad estas técnicas.

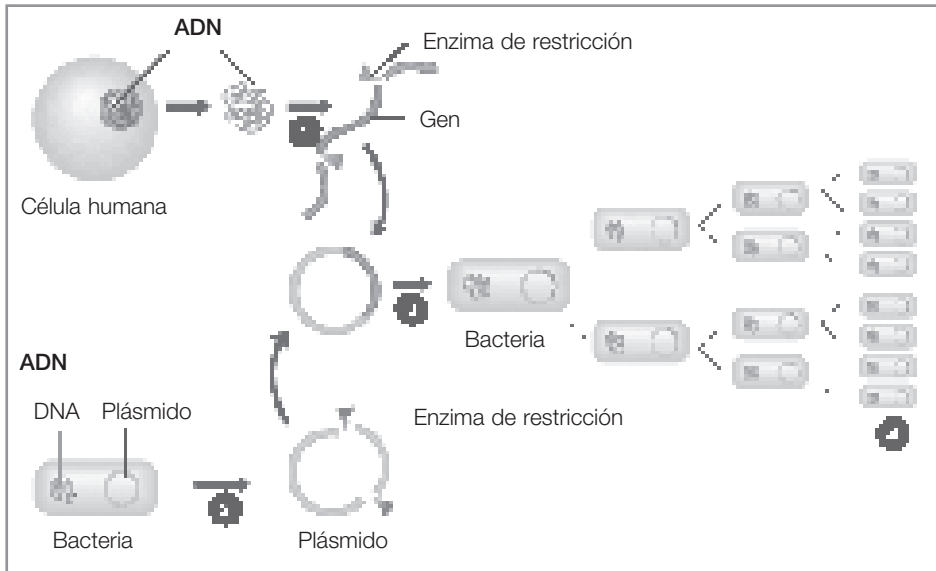


Figura 4.
Esquema de un
experimento de
ingeniería genética

2.3. La biotecnología

Existen muchas definiciones de lo que es biotecnología, pero todas ellas tienen un factor común: biotecnología es utilizar un organismo vivo o una sustancia que este ser produzca con un fin comercial. Aunque existen detractores que clasifican esta definición como simplista, la misma es válida, si bien es preciso aclarar que bajo el paraguas del término «biotecnología» se cubren muchas tecnologías (selección de cepas o variedades, mutación, cruce sexual, cultivo *in vitro* o ingeniería genética entre otras). Esta definición cubre las más generales. Por ejemplo, el antibiótico penicilina es un claro ejemplo de producto biotecnológico, con el que se ha trabajado desde hace muchas décadas, ya que se produce por el crecimiento en un fermentador del hongo *Penicillium*, un ser vivo microscópico que produce el fármaco capaz de sanar las infecciones. Si trasladamos esta definición al campo de la alimentación, surge el concepto de biotecnología de los alimentos.

Como antes indicamos, la mayor parte de nuestra dieta está compuesta por seres vivos, partes de ellos o productos derivados de los mismos. Desde este punto de vista, todo lo que comemos es producto de la biotecnología de los alimentos. Una lechuga o un filete de ternera son, respectivamente, un ser vivo o una parte de un ser vivo que, en el segundo caso, sacrificamos en el matadero. De la misma forma, un yogur es un alimento fermentado que surge cuando unos microorganismos, las denominadas bacterias lácticas, acidifican la leche. Aún más, muchos de los aditivos e ingredientes alimentarios usuales en nuestras industrias alimentarias, como las vitaminas, algunos colorantes o saborizantes son productos del metabolismo de seres vivos y, por ello, frutos de la biotecnología. En la medida en que los seres vivos son el principal objeto de la biotecnología, su presencia a lo largo de toda la cadena alimentaria hace de la producción de alimentos una de las actividades humanas más propicias para el desarrollo de esta disciplina científica. Conviene resaltar que en este documento entendemos por biotecnología de alimentos la aplicación estricta en el sector alimentario. Por supuesto existen otras aplicaciones en agricultura o ganadería que quedarían englobadas en lo que podríamos llamar biotecnología agroalimentaria.

En resumen, aunque ahora nos parezca novedoso, biotecnología y alimentación vienen unidas desde el nacimiento de la agricultura y la ganadería. Sin embargo, solo hace pocos años que la biotecnología de alimentos ha obtenido su reconocimiento como fuente de mejoras en la alimentación humana, aunque este reconocimiento haya provocado la aparición de algunas voces que señalan a la biotecnología de alimentos como un riesgo para los consumidores y el medio ambiente. Esta situación resulta paradójica, sobre todo cuando se tiene en consideración la generación de desarrollos biotecnológicos en otras facetas de la vida cotidiana que han repercutido de forma altamente positiva en la salud y el bienestar de los consumidores. Baste recordar que toda la insulina, la hormona de crecimiento humana o la vacuna antihepatitis B que se venden en nuestras farmacias son productos de la biotecnología, en este caso farmacéutica, generados con las mismas técni-

cas de ingeniería genética que utiliza la biotecnología agroalimentaria. Existen otros muchos casos de aplicaciones beneficiosas de la biotecnología, pero la percepción del consumidor varía en función de su campo de aplicación. Además existen colectivos de ciudadanos que perciben en la biotecnología y en los biotecnólogos un desmedido afán de lucro. Sin duda estas apreciaciones son exageradas, aunque no se puede obviar el excesivo empeño direccionista de algunos investigadores. En cualquier caso es evidente que los biólogos han perdido la inocencia con el advenimiento de estas nuevas tecnologías: ya no sólo clasifican plantas y estudian el comportamiento de los animales, sino que además ahora pueden generar nuevos organismos o nuevos procesos biotecnológicos mediante ingeniería genética cuyas aplicaciones supongan millones de euros de beneficios. Y es evidente que la sociedad no les puede observar igual.

2.4. Bibliografía

COTEC (1997). Documentos Cotec sobre oportunidades tecnológicas. N.º 10. *Biotecnología*. Cotec, Madrid.

Gros, F. (1989). *La civilización del gen*. Ed. Akal, Madrid.

3

Diferencias entre la biotecnología de alimentos clásica y la nueva biotecnología alimentaria



Podríamos considerar una buena parte de lo descrito en las páginas anteriores como la biotecnología de alimentos clásica, es decir, una tecnología con técnicas genéticas clásicas como la mutación y la hibridación, pero exenta de ingeniería genética. Como antes se ha indicado, tuvo sus orígenes históricos con el inicio de la agricultura y la ganadería. La manipulación de las especies vegetales y animales en esos momentos se limitaba probablemente al control ambiental, como una consecuencia de la siembra, las prácticas agrícolas o el pastoreo.

El grado de intervención del hombre en la biología de las especies animales y vegetales de interés alimentario fue paulatinamente en aumento: primero, mediante la mejora genética de las diferentes especies utilizando como única herramienta la selección artificial y escogiendo para la reproducción los individuos más apropiados, lo que implicaba un conocimiento intuitivo de conceptos genéticos básicos; más tarde mediante la generación intencionada, aunque sin una base científica explícita, de híbridos entre razas, variedades o especies, en una búsqueda activa de los caracteres más apropiados para la producción de alimentos y/o su posterior transformación. Con ello, se generaban mezclas al azar de genomas y, por lo tanto, de los miles de genes constituyentes de cada uno de esos genomas. Aunque la probabilidad de encontrar la combinación adecuada era baja, el trabajo de miles de años ha hecho que en la actualidad dispongamos de muchas de ellas.

La domesticación de los microorganismos también debió comenzar de una manera no deliberada. Hasta finales del siglo XIX las bases biológicas de la elaboración de los alimentos fermentados permanecieron oscuras, de modo que la biotecnología de microorganismos no tuvo verdadera entidad hasta ya bien entrado el siglo XX, cuando se había adquirido un conocimiento sólido sobre el papel de los diferentes microorganismos en los procesos de transformación y sobre los modos de controlar y/o modificar su actividad. Desde entonces, la biotecnología basada en microorganismos ha permitido introducir mejoras en la elaboración de alimentos fermentados.

Durante los últimos treinta años se ha comenzado a introducir las técnicas de la biología molecular y de la ingeniería genética en la tecnología de los alimentos. Se trataba de aislar genes específicos y reintroducirlos en el genoma de un organismo original o en uno distinto, generando los anteriormente mencionados OMG u organismos transgénicos. Con este nuevo tipo de tecnologías ya no se trabaja con mezclas de genes al azar. Se analizan y se modifican genes concretos, perfectamente conocidos a nivel molecular. Por ello, este nuevo tipo de técnicas aporta direccionalidad frente al azar del cruce sexual. Es, por lo tanto, una metodología más eficaz y segura que la tradicional, al disponer de más información molecular sobre el cambio introducido y poder, en consecuencia, establecer mejores condiciones de evaluación del posible impacto sanitario y medioambiental del nuevo desarrollo obtenido. Tanto para la biotecnología animal y vegetal como para la de los micro-

organismos, la introducción de estas técnicas ha supuesto un enorme avance en cuanto a las posibilidades de mejora de las especies biológicas y el grado de control sobre estos procesos de mejora. Con su empleo surge la llamada nueva biotecnología de alimentos. Así pues, esta nueva biotecnología de alimentos implica ingeniería genética.

A la vista de las expectativas suscitadas y de las polémicas desatadas, cabe profundizar sobre lo que ha cambiado radicalmente en la biotecnología de alimentos durante los últimos años. Hay varios aspectos que diferencian la biotecnología de alimentos clásica de la nueva biotecnología. Como se ha indicado antes, se pueden resumir en el grado de control que tenemos sobre los procesos tecnológicos en general y sobre los métodos de mejora genética en particular. Trataremos de ilustrar estas diferencias con algunos ejemplos que se detallan en los puntos siguientes.

3.1. Grado de control sobre los procesos de mejora genética

En este control radica la diferencia fundamental entre la nueva biotecnología y la clásica. El ejemplo más ilustrativo lo constituye la mejora genética vegetal, pues la mejora genética de especies vegetales mediante métodos tradicionales utiliza técnicas como la mutagénesis al azar, o las hibridaciones intraespecíficas e interespecíficas: Se trata de técnicas en las cuales no es posible predecir a priori las propiedades ni las modificaciones genéticas de las variedades resultantes. Por ejemplo, en el caso de las hibridaciones interespecíficas, el número de genes de una especie insertado en el genoma de otra puede ser de miles, sin posibilidad de identificar previamente cuáles serán los responsables de los caracteres más interesantes. Frente a esto, la utilización de la ingeniería genética permite llevar a cabo una mejora genética basada en uno o muy pocos genes, cuya función es conocida desde el principio, lo que permite hacer predicciones razonables sobre la consecuencia de la modificación que se va a introducir. Las diferencias entre la variedad original y la variedad mejorada son de este modo mínimas y fácilmente identificables.

3.2. Posibilidad de intercambiar genes entre diversas especies biológicas

El cruce sexual tiene una clara limitación técnica: es imposible cruzar razas animales o especies vegetales que no sean sexualmente compatibles. Por el contrario, los genes de esas razas o especies están hechos del mismo material hereditario: el ADN. Siempre y cuando se utilicen señales de expresión adecuadas (los promotores mencionados en el capítulo anterior), nada impide expresar los genes del genoma de un organismo en otro bien distinto, incluso es posible saltar la barrera de reino y expresar el gen de un genoma animal en uno vegetal o viceversa. Este hecho puede ser de radical importancia para determinados colectivos de consumidores. Por ejemplo, no será del agrado de vegetarianos de dieta estricta consumir un vegetal transgénico que contenga un gen animal.

Sin embargo, también debemos considerar las grandes ventajas que este tipo de alternativas pueden tener. Como veremos posteriormente, es posible construir vegetales transgénicos que contienen genes de bacterias que los hacen resistentes al ataque de determinados insectos, como también es posible construir vacas transgénicas que, al expresar un gen humano, producen en su leche fármacos beneficiosos para la salud humana.

3.3. Nuevas posibilidades de control de la calidad microbiológica y de detección de fraudes

Las mismas técnicas que se emplean para generar los transgénicos se pueden usar en otras aplicaciones. En la industria de alimentación muchas de estas técnicas de la biología molecular se pueden aplicar en el control de calidad o la detección de fraudes. Sobre todo, en algunas aplicaciones en el análisis de alimentos se han empleado tres grandes grupos de técnicas de análisis que permiten superar algunas de las limitaciones de los métodos de análisis químicos tradicionales. Se trata de las técnicas inmunológicas, las técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (abreviadamente PCR por la sigla en inglés de «polymerase chain reaction») y las técnicas de micromatrices de ADN que discutiremos posteriormente.

Es importante resaltar que estas técnicas de análisis son derivadas del desarrollo de la biotecnología, mientras que su aplicación no supone una intervención directa sobre el proceso de producción ni sobre la generación de organismos transgénicos. Es una biotecnología sin ingeniería genética pero con biología molecular, por lo que se puede considerar como una biotecnología indirecta. Por el contrario, la aplicación directa de la biotecnología sobre el diseño por ingeniería genética de animales, vegetales o microorganismos se puede considerar una biotecnología activa. La biotecnología activa tiene problemas de aceptación social en algunos sectores de la población, sobre todo en algunos países de la Unión Europea (UE). Por el contrario, la aplicación de la biotecnología sin ingeniería genética es bien vista por todos los sectores de la sociedad. Sin embargo, países como Australia, Canadá, China o Estados Unidos han hecho una apuesta firme por ambos tipos de biotecnología.

En este libro hablaremos de biotecnología clásica para referirnos al uso de las técnicas convencionales de la mutación o el cruce sexual, de biotecnología molecular para referirnos al uso de las técnicas inmunológicas, de PCR o de micromatrices de ADN, y de biotecnología transgénica para referirnos al uso de la ingeniería genética.

3.4. Bibliografía

CUBERO, J. I. (1999). *Introducción a la mejora genética vegetal*. Ed. Mundi-Prensa, Madrid.

GARCÍA OLMEDO, F. (1998). *La tercera revolución verde*. Temas de debate, Madrid.

RAMÓN, D. (1999). *Los genes que comemos*. Ed. Algar, Alzira, Valencia.

4

Técnicas moleculares de análisis de alimentos



En este capítulo se describen con más detalle los tres grandes grupos de técnicas moleculares que, como veremos en los próximos apartados, se aplican en la industria alimentaria. Se trata de las técnicas inmunológicas, en las cuáles el objeto de análisis son las proteínas y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y las técnicas basadas en micromatrices de ADN, en las que el objeto de identificación son moléculas de ácidos nucleicos (ADN y ARN). Como se muestra a continuación, los principios básicos y la tecnología empleados en el análisis de las proteínas son completamente diferentes de los usados en el análisis de ácidos nucleicos.

4.1. Los métodos inmunológicos

Para poder comprender cómo funcionan los métodos inmunológicos utilizados en biotecnología para diversas aplicaciones, es importante conocer primero qué son y cómo se producen los anticuerpos. Los anticuerpos son proteínas sintetizadas por células del sistema inmunitario de los vertebrados en respuesta a moléculas extrañas que denominamos antígenos. La producción de anticuerpos corre a cargo de células especializadas que sufren una serie de transformaciones en su genoma que las lleva a producir un único tipo de anticuerpo. Existen millones de estas células, produciendo cada una de ellas un anticuerpo diferente. Mediante una serie compleja de mecanismos, durante la respuesta a un antígeno, el sistema inmunitario identifica cuáles son las células que producen los anticuerpos más apropiados, favorece su multiplicación y por tanto la producción de los anticuerpos correspondientes. El desarrollo de métodos inmunológicos de detección trata de explotar esta capacidad del sistema inmunitario de los vertebrados, induciéndolos a producir anticuerpos frente a la sustancia que pretendemos ser capaces de detectar. Estos anticuerpos serán luego utilizados en inmunoensayos, que pueden adoptar diversos formatos. Algunos de los principales tipos de inmunoensayo se describen posteriormente en este capítulo. Las características fundamentales de los anticuerpos que determinan su utilidad para el desarrollo de inmunoensayos son su especificidad (es decir, la medida en que no reconocen otros antígenos similares o parecidos) y su afinidad (es decir, la fuerza con que interactúan).

Los anticuerpos son moléculas que poseen tanto regiones constantes como regiones variables. Éstas últimas son las que determinan la gran especificidad de la reacción de reconocimiento entre cada anticuerpo y su antígeno correspondiente, por lo que los anticuerpos se pueden emplear para detectar la presencia de determinadas moléculas, incluso aunque estén presentes en muy baja concentración. La metáfora más comúnmente evocada para describir la interacción antígeno-anticuerpo es la de la llave y su cerradura, pero hay que tener en cuenta que se trata de llaves y cerraduras cuyos puntos de contacto se distribuyen en las tres dimensiones del espacio. Aunque los anticuerpos pueden llegar a reconocer sustancias de diferentes tipos, generalmente los mejores antígenos suelen ser proteínas, razón por la que muchos inmunoensayos están basados en la detección de proteínas. Las proteínas podrían compararse con pequeños ovillos de alambre, con la particularidad de que cada punto del mismo debe estar siempre en una posición concreta con respecto al resto, fenómeno al que llamamos conformación nativa. Si ese ovillo se aplasta, se estira o se deforma de cualquier otro modo como consecuencia de factores externos, se dice que la proteína se ha desnaturado. La desnaturación suele conllevar la pérdida de la función biológica de las proteínas, pero a su vez puede acarrear la pérdida de la capacidad para interactuar con un anticuerpo que reconocía la forma nativa. Siguiendo con la misma metáfora, sería como haberle dado un martillazo a la llave o a su cerradura.

Los anticuerpos necesarios para el desarrollo de inmunoensayos se obtienen generalmente a partir del suero sanguíneo de animales (normalmente conejos), a los

que se ha inyectado en una o varias ocasiones el antígeno de interés. Estas preparaciones de anticuerpos se suelen denominar antisueros o anticuerpos policlonales, y se caracterizan porque, a pesar de estar enriquecidas en anticuerpos que reconocen el antígeno de interés, contienen otros anticuerpos que no lo reconocen. Además, los anticuerpos frente al antígeno deseado suelen haber sido producidos por células inmunitarias derivadas de diferentes células iniciales (es decir, por diferentes clones), por lo que pueden tener especificidades y afinidades diferentes. Una limitación de los anticuerpos policlonales es que cada nueva obtención de suero va a dar lugar a un producto con características diferentes, que necesariamente deberá ser caracterizado de nuevo para comprobar su eficacia en el inmunoensayo correspondiente. A pesar de estas limitaciones, los anticuerpos policlonales continúan siendo una herramienta muy útil y relativamente fácil de obtener para el desarrollo de inmunoensayos.

Pero existen otros anticuerpos, denominados anticuerpos monoclonales, que permiten superar algunas de las limitaciones que se acaban de describir para los policlonales. Como su nombre indica, estos anticuerpos son producidos por un único tipo celular o clon: se trata de células mantenidas en cultivo *in vitro* y conocidas como hibridomas. Los hibridomas son derivados de células del sistema inmunitario (linfocitos B) de un ratón previamente inmunizado, que se han hecho inmortales mediante fusión *in vitro* con células de mieloma. Los hibridomas constituyen cultivos celulares inmortales, es decir, se trata de células que se pueden cultivar durante años sin problemas. Una vez seleccionado el hibridoma que produce los anticuerpos apropiados para el ensayo, esta tecnología permite conseguir de una manera constante anticuerpos de buena calidad, sin tener que recurrir repetidas veces a la inmunización de animales.

Los métodos inmunológicos pueden adoptar varios formatos, pero los más utilizados en el análisis de alimentos son los ensayos de tipo ELISA (por la sigla en inglés de «enzyme-linked immunosorbent assay»). Los ensayos ELISA se llevan a cabo normalmente en placas con decenas de pocillos, lo que permite realizar muchos ensayos simultáneamente, además de facilitar la automatización del ensayo. En la técnica conocida como ELISA Sándwich, por ejemplo, un primer anticuerpo se adsorbe previamente a las paredes de cada pocillo, de modo que al introducir la muestra o extracto en el pocillo, si ésta contiene el antígeno de interés, aquel quedará retenido. Después de un lavado para eliminar todo lo que no ha quedado retenido por los anticuerpos, se añade un segundo anticuerpo, que ha sido previamente marcado. Una de las formas más habituales de marcaje es unir el anticuerpo a otra proteína que posee actividad enzimática. En condiciones apropiadas esta actividad enzimática dará lugar a la formación de un compuesto coloreado o fluorescente fácil de detectar, permitiendo además estimar la cantidad producida, que se podrá relacionar con la cantidad de antígeno de la muestra. De esta manera, después de otro lavado para eliminar el anticuerpo que no ha interactuado con su antígeno, es posible detectar e incluso cuantificar (es decir, determinar la cantidad existente) el antígeno de interés.

Otra forma extendida de ensayo inmunológico son las tiras de ensayo de flujo lateral. Esta técnica, también conocida como inmunocromatografía, encuentra su aplicación más popular, aunque fuera del contexto de los alimentos, en los «test de embarazo». Estos ensayos tienen la ventaja de ser muy rápidos, aunque menos sensibles que los ensayos ELISA. Otra desventaja es que no permiten estimar la cantidad de antígeno presente en la muestra, sino sólo su presencia. Para realizar un ensayo, la muestra o extracto se aplica en un extremo de una tira de papel o nitrocelulosa, y luego se desplaza por capilaridad hacia el otro. A su paso lo que se encuentra en primer lugar es un anticuerpo marcado, generalmente con alguna sustancia colorante. Al producirse la interacción antígeno-anticuerpo, el anticuerpo es arrastrado hacia una posición más avanzada de la tira en la que se encuentra otro anticuerpo, en este caso inmovilizado en una línea bastante estrecha. Al reconocer otra parte del antígeno, los complejos «antígeno-anticuerpo marcado» previamente formados quedan retenidos, haciendo que se forme una línea coloreada. Si no existiese el antígeno en la muestra, no se produciría retención y la línea coloreada no se haría visible. Existe una segunda línea de anticuerpos, que en este caso reconocen directamente el anticuerpo marcado, haciendo que se forme una segunda línea coloreada en un punto aún más alejado del de aplicación de la muestra. Esto sirve como control de que el ensayo se ha realizado correctamente, descartando por ejemplo que el volumen de muestra aplicado sea insuficiente.

Aspectos como la facilidad de utilización, la posibilidad de automatización o la posibilidad de obtener resultados cuantitativos dependen en parte del formato de ensayo que se adopte. Sin embargo, y esto parece obvio, el factor más limitante para la calidad de los resultados obtenidos en un ensayo inmunológico son los anticuerpos de que se dispone. En principio se pueden dar varias situaciones desfavorables para la obtención de anticuerpos apropiados, por ejemplo la poca antigenicidad de la sustancia que se pretende detectar o la falta de especificidad de los anticuerpos que se obtienen. Sin embargo, los investigadores que ponen a punto este tipo de métodos cuentan con diferentes estrategias para tratar de sortear estas dificultades. Otra dificultad más difícil de soslayar deriva del hecho de que la desnaturalización y degradación de las proteínas durante el procesado de los alimentos puede hacer que éstos pierdan la afinidad por los anticuerpos, lo cual depende de las condiciones y sustancias con que se lleve a cabo la inmunización. Entre las causas de desnaturalización y degradación de proteínas durante el procesado destacan el calor, la utilización de ácidos o álcalis, o una homogeneización excesivamente vigorosa. Por este motivo, los métodos inmunológicos resultan en muchas ocasiones más apropiados para el análisis de materias primas y alimentos frescos que para el análisis de alimentos muy procesados, ya que en éstos el propio procesado industrial o culinario ha podido destruir la conformación nativa.

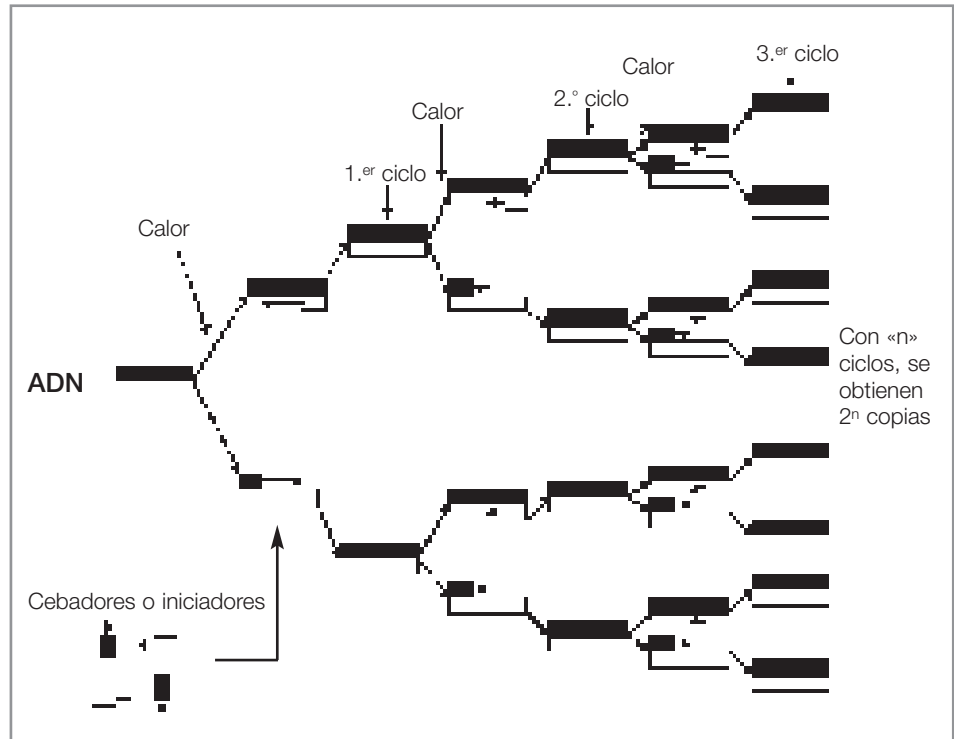
A pesar de ello se han desarrollado métodos inmunológicos para diversas aplicaciones en las industrias alimentarias, como la detección de microorganismos patógenos o alterantes, la autenticación de especies o la detección de OMG. Existen muchos sistemas comercializados para estas aplicaciones, basados por ejemplo en sistemas automáticos para llevar a cabo los ensayos ELISA, pero su utilización requiere la intervención de personal bien entrenado.

4.2. Métodos basados en PCR

La PCR es una técnica que permite amplificar de manera exponencial y específica, es decir, obtener múltiples copias, una secuencia de ácido nucleico concreta a partir de una muestra compleja entre cuyos componentes se encuentren ácidos nucleicos de diversos orígenes. Funciona como una especie de fotocopidora molecular que permite seleccionar de un libro (un genoma) una hoja (un fragmento de un gen) concreta y fotocopiarla centenares, miles o millones de veces. Esta multiplicación tan intensa facilitará enormemente la visualización de ese fragmento. La técnica explota la capacidad de sintetizar ADN que tienen unas enzimas denominadas polimerasas de ADN, las cuales conducen de forma natural la replicación del ADN. Para ello, se abre la doble hélice constituida por las dos hebras de ADN (puede hacerse con calor), de modo que las polimerasas construyen la copia de cada hebra sencilla, como si fuera un espejo, respetando los emparejamientos de bases indicados en el capítulo 1.

En la PCR se trata de hacer múltiples ciclos en que se replican las hebras sencillas de una región concreta del ADN, si ésta está presente, para volver a abrir los nuevos fragmentos dobles replicados y así permitir de nuevo la replicación de los mismos. Para ello se trabaja con unas polimerasas de ADN que actúan a altas temperaturas. Una reacción de PCR se lleva a cabo normalmente en un equipo llamado termociclador, que permite ir variando la temperatura de la reacción de forma automática. Las tres etapas que se repiten durante aproximadamente treinta veces son una desnaturalización del ADN (separación de las hebras) a una temperatura próxima a 95°C, una hibridación de los cebadores (cortos fragmentos de ADN de simple cadena, que son complementarios, a la vez que determinantes, de los extremos del fragmento de ADN que se va a amplificar) en un rango de temperaturas entre 50 y 60°C, dependiendo de la secuencia concreta de los mismos, y una polimerización a 72°C, durante la cual se produce la duplicación de la secuencia diana. Dado que teóricamente se produce una duplicación cada nuevo ciclo de PCR, el aumento en el número de copias de la secuencia diana es muy rápido. Para hacernos una idea podemos recordar el cuento oriental en el que un sabio, como pago por un servicio pidió a un rey un grano de trigo por el primer escaque de un tablero de ajedrez, dos por el segundo, cuatro por el tercero y así sucesivamente. Vamos a omitir cuál fue el destino del sabio cuando el rey comprendió lo que realmente le estaba pidiendo, y recordemos simplemente que esta forma de amplificación se conoce como amplificación exponencial (figura 5).

Figura 5.
Esquema del
fundamento de la
tecnología PCR



Al final de este proceso los productos de amplificación son analizados mediante una técnica denominada electroforesis, que permite separar los diferentes fragmentos de ADN en un campo eléctrico según su tamaño. En ocasiones la electroforesis se utiliza en combinación con algún tipo de marcaje o hibridación con el fin de aumentar la sensibilidad del ensayo.

La amplificación exponencial de la señal, en función del número de ciclos, convierte a la PCR en una herramienta analítica muy sensible que puede permitir encontrar una secuencia de un gen entre millones de secuencias no buscadas. Sin embargo, esta gran sensibilidad es también fuente de problemas, fundamentalmente por la aparición de falsos positivos ante la mínima traza de ADN contaminante no deseado. Por ello, los laboratorios que utilizan la PCR como método de análisis deben armarse de barreras físicas y químicas para evitar que esto ocurra. La principal ventaja de los métodos basados en PCR frente a otros métodos de análisis es la rapidez con la que se consiguen los resultados y la especificidad de los mismos, ya que se pueden llegar a amplificar secuencias que son características de una única especie biológica, e incluso de una variedad o un individuo. Otra ventaja es el coste, ya que aunque en principio la utilización de los métodos basados en PCR requiere una inversión inicial algo elevada (en realidad cada vez menos, gracias a una oferta creciente en termocicladores y aparatos de electroforesis de ADN), el coste por análisis es cada vez más bajo (gracias también a la creciente oferta de polimerasas para PCR). Cuando comenzaron a diseñarse sistemas de análisis basados en PCR, una de las principales desventajas encontradas fue la escasa re-

producibilidad de los resultados; sin embargo la experiencia acumulada durante años y la comercialización de kits específicos han permitido diseñar métodos de PCR cada vez más robustos. Aun así, la incorporación de métodos de PCR a listas de métodos oficiales de análisis es todavía muy lenta.

La puesta a punto de métodos de detección por PCR se basa fundamentalmente en el diseño de cebadores. Éstos son pequeñas moléculas de ADN que permiten amplificar secuencias características del grupo de organismos, especie, cepa o variedad de interés; pero, si no están bien elegidos, pueden promover la amplificación de secuencias no deseadas o simplemente no permitir ningún tipo de amplificación. Estos cebadores actuarían como un separador que marcara qué páginas del libro hay que fotocopiar. La puesta a punto de métodos de detección basados en PCR implica generalmente el uso de la información disponible en las bases de datos de secuencias de genes, que son de acceso público, aunque, cuando la información disponible es insuficiente, puede ser necesaria la clonación y secuenciación de algún elemento del genoma del organismo que se pretende detectar. Cuando se trata de diseñar métodos de detección de especificidad relativamente baja (por ejemplo, si hay ADN de origen animal en un pienso), las secuencias diana suelen corresponder a regiones del genoma bastante conservadas durante la evolución (generalmente genes que cumplen funciones esenciales para la supervivencia de cualquier célula y que además son muy parecidos entre todos los organismos conocidos), mientras que, cuando se trata de desarrollar métodos muy específicos (por ejemplo, una cepa de una bacteria especialmente virulenta), las secuencias diana corresponden normalmente a genes o regiones poco conservados, posiblemente únicos o casi únicos para aquello que se busca. En todos los casos, la fiabilidad de los cebadores diseñados debe ser verificada comprobando que siempre se observa amplificación en los casos esperados y que nunca se observa cuando se trata de organismos parecidos pero no idénticos al que se pretende detectar.

Aunque la técnica de PCR fue inicialmente concebida para la amplificación de una única secuencia, se han desarrollado diversas variantes que permiten analizar un número mayor de secuencias diana en una única reacción. Por ejemplo, mediante la técnica denominada PCR múltiple se ha llegado a analizar hasta una docena de secuencias distintas. Esto se consigue simplemente mediante la incorporación en la mezcla de reacción de un número creciente de parejas de cebadores, aunque la puesta a punto de estos métodos suele resultar bastante laboriosa, pues los cebadores no deben interferir entre sí. De esta manera es posible abaratar mucho el coste del análisis, así como acortar el tiempo de respuesta.

Por otro lado, existen técnicas llamadas de tipado molecular, en las que la forma de caracterizar o identificar un determinado organismo implica la asignación de un patrón más o menos complejo de productos de amplificación. Entre las técnicas de tipado más conocidas se encuentran el RAPD (por la sigla en inglés de «random amplified polymorphism DNA») con sus diversas variaciones, la técnica de AFLP (por la sigla «amplified fragment length polymorphism») y el análisis de microsaté-

tes. En el primer caso el patrón de bandas se genera mediante PCR como consecuencia de la unión de unos cebadores que, a diferencia de los descritos hasta ahora, son muy poco específicos y se unen en varios sitios distintos del genoma, dando lugar a una reacción de amplificación con muchos productos diferentes en lugar de uno sólo. Pequeñas variaciones en el genoma de diferentes organismos pueden dar lugar a que un cebador se una mejor o peor en un sitio concreto, lo que determinará la aparición o no de una banda de tamaño determinado en el patrón final. En el caso del análisis AFLP se lleva a cabo una digestión del genoma con enzimas de restricción (proteínas que catalizan el corte del ADN en sitios concretos dependiendo de la secuencia). Como en el caso anterior, pequeñas diferencias en el genoma pueden hacer que un sitio concreto sea cortado o no por la enzima correspondiente, dando lugar a cambios en el patrón de bandas que se obtiene. En este caso la PCR se utiliza para amplificar parte de los fragmentos obtenidos con las enzimas de restricción, lo que facilita mucho su visualización. Los microsatélites son secuencias del genoma que pueden contener un número variable de repeticiones de una secuencia sencilla. Este número de repeticiones puede definir una variedad y para analizarlo se diseñan cebadores que permiten amplificar la región elegida, estimando luego el número de repeticiones por el tamaño del fragmento de ADN amplificado.

Las técnicas de tipado no suelen servir para el análisis directo de muestras de alimentos, en los que generalmente vamos a encontrar diferentes fuentes de ácidos nucleicos, imposibilitando de ese modo la identificación de un patrón concreto de fragmentos amplificados. Sin embargo, este tipo de técnicas son las que permiten identificar inequívocamente una cepa microbiana. Esto puede tener interés epidemiológico, en control de calidad o en los procesos de selección y protección comercial de nuevas cepas microbianas con interés biotecnológico. Además algunas técnicas, como AFLP o microsatélites, proporcionan los marcadores moleculares para los procesos de mejora genética que se mencionan en el siguiente apartado.

La detección de microorganismos patógenos o alterantes mediante métodos de PCR presenta una limitación importante debida precisamente a la estabilidad química del ADN, incluso cuando la célula que lo alberga ha dejado de ser viable, de modo que no es posible distinguir si la secuencia detectada corresponde a microorganismos vivos, es decir, con capacidad infectiva, o muertos, o sea, inocuos. Esto puede suponer una distinción importante a la hora de tomar decisiones sobre el destino de determinados productos o materias primas durante el proceso de producción. Por este motivo se están desarrollando algunos métodos de detección de microorganismos basados en la presencia del ARNm de determinados genes. A diferencia del ADN, el ARNm es una molécula muy inestable que se renueva constantemente durante la vida de la célula, y que se produce como resultado del funcionamiento o expresión de los genes en el ADN, de modo que cuando la célula está muerta desaparece rápidamente y no se produce más, siendo su detección en la muestra una indicación de la presencia de células viables del microorganismo en cuestión.

En cambio la técnica de PCR resulta una herramienta muy versátil para la detección de los OMG en alimentos. El diseño apropiado de los cebadores permite desde un análisis bastante general —por ejemplo, la detección simultánea de varios OMG, con el consiguiente ahorro en costes y tiempos de análisis—, hasta un análisis muy específico, como el análisis de una determinada variedad de entre varios OMG hechos con el mismo transgén. En la UE el laboratorio de referencia en el empleo de la técnica del PCR para la detección de OMG está radicado en la sede del Joint Research Centre en el Institute for Reference Materials and Measurements (Geel, Bélgica).

Pero, además de usarse como método de detección, la PCR puede ser utilizada como método de cuantificación, para lo que es necesario superar una debilidad importante: si bien la reacción de PCR procede de modo exponencial en sus primeras fases, al cabo de un número determinado de ciclos, que depende de varios factores, la amplificación deja de ser exponencial y llega a estancarse. De esta manera no es posible establecer correlaciones directas entre la cantidad de ADN amplificado y la cantidad inicial de la diana en la muestra. Aunque se han hecho muchos intentos de conseguir hacer de la PCR una herramienta analítica cuantitativa, sólo la invención reciente del método de PCR con detección en tiempo real (Real Time-PCR), que utiliza una instrumentación y una química de reacción relativamente caras, ha convertido la PCR en una herramienta popular para fines cuantitativos.

4.3. Micromatrices de ADN

Las tecnologías genómicas han surgido impulsadas por el proyecto de secuenciación del genoma humano, que a su vez ha inducido la secuenciación de un número creciente de especies vegetales, animales y/o microbianas. El reto al que se enfrentan estas tecnologías es tratar de extraer la mayor cantidad de información posible de los sistemas biológicos, integrando una ingente cantidad de datos derivados del genoma de los diferentes organismos secuenciados. Las micromatrices de ADN (conocidas en inglés como «microarrays» o «DNA chips») se han convertido en una de las herramientas analíticas más características de la era genómica, porque permiten obtener información sobre todos los genes de una especie determinada en un único experimento. Con su uso se puede obtener información sobre la presencia, el número de copias o las variantes concretas de determinados genes, es decir, información genómica propiamente dicha. Pero también se puede obtener información sobre el nivel de expresión de cada gen del genoma en unas condiciones determinadas, lo que se conoce también como transcriptómica. En el campo de la alimentación, el uso de micromatrices de ADN permite además obtener información sobre la presencia en un alimento de material procedente de diferentes especies comestibles o sobre microorganismos patógenos o alterantes.

Los experimentos con micromatrices son experimentos de hibridación de ADN y tienen su fundamento en la complementariedad entre las bases nitrogenadas, según se ha explicado en el capítulo 1. La micromatriz contiene cientos o miles de clases diferentes de moléculas de ADN, todas ellas de secuencia conocida y localizadas en posiciones claramente identificadas. Al realizar un experimento de hibridación, los ácidos nucleicos de la muestra que se pretende analizar, que han sido previamente marcados con una molécula fluorescente, quedarán retenidos en todas aquellas posiciones de la micromatriz en las que haya moléculas de ADN con la secuencia complementaria. Cada una de esas secuencias ha sido diseñada mediante métodos de bioinformática (otro de los grandes pilares de la era genómica), basándose en todas las secuencias conocidas, para que sean representativas de un único gen. Por eso, allá donde haya una señal fluorescente al final del experimento, podremos decir que el gen correspondiente estaba presente en la muestra; y no sólo eso, sino que, dependiendo de la intensidad de la señal, podremos decir qué genes estaban en mayor o menor cantidad.

Lo que caracteriza las micromatrices de ADN no es tanto el hecho de recurrir a la hibridación entre ácidos nucleicos de secuencia complementaria como sistema de detección, ya que esta ha sido la base de multitud de técnicas de biología molecular desde los inicios de esta tecnología, sino la posibilidad de analizar miles de secuencias o genes diferentes en un único experimento y con un consumo mínimo de reactivos. Esto lo ha hecho posible una serie de técnicas transferidas desde otras áreas del conocimiento y que han permitido la miniaturización del sistema. No en vano el nombre dado popularmente en inglés a estas micromatrices de ADN, «DNA chips», evoca un término muy utilizado en electrónica. El proceso que ha lle-

vado desde las técnicas de hibridación previamente conocidas hasta las micromatrices de ADN actuales sería, pues, comparable al que llevó desde las radios de válvulas hasta los receptores de radio que caben en un bolígrafo. Para ello en la fabricación de una micromatriz de ADN se utilizan robots de alta precisión y técnicas de microlitografía, mientras que para el análisis de los resultados se emplean sistemas ópticos de alta precisión basados en el uso de láseres, todo ello gracias a poderosos programas bioinformáticos.

En el análisis de alimentos, las micromatrices aportan la ventaja de poder determinar la presencia de material procedente de un número muy elevado de especies diferentes. Así, por ejemplo se ha desarrollado ya un sistema comercial capaz de identificar, en una muestra de alimento, si ésta contiene carne de hasta 33 especies diferentes de vertebrados. En el campo de la microbiología de alimentos se están desarrollando micromatrices que permiten detectar decenas de patógenos alimentarios (y otros) en un único ensayo. Pero además, los sistemas de detección de microorganismos basados en micromatrices pueden proporcionar información sobre la presencia de factores concretos de virulencia, información que puede ser muy relevante para estimar el riesgo potencial asociado a determinados alimentos, ya que no todos los microorganismos de la misma especie son igualmente peligrosos, ya que la diferencia radica a veces en la presencia o expresión de determinados genes conocidos como factores de virulencia.

En todo este marco ha irrumpido con fuerza la tecnología denominada nutreogenómica, que podría definirse como la aplicación de la genómica en nutrición y alimentación. Desde hace poco se ha comenzado a descifrar la secuencia completa del genoma de diversos organismos. De especial relevancia fue la descripción completa de la secuencia del genoma humano en 2002. A este hito trascendental en biología hay que añadir la secuenciación del genoma de la levadura panadera o el del arroz y también la de decenas de otros genomas de animales de granja, vegetales comestibles o microorganismos responsables de fermentaciones alimentarias que están en fase de finalización. Toda esta generación de datos tendrá relevancia en diversas áreas de la tecnología de alimentos. Por ejemplo, ahora los nuevos fármacos pueden someterse a un escrutinio rápido analizando en micromatrices de ADN la expresión de genes implicados en las distintas patologías de interés. Con ello se evita buena parte de la larga y costosa investigación en animales de experimentación. De forma similar, utilizando células en cultivo, se puede analizar el efecto preventivo de determinados ingredientes alimentarios funcionales sobre una determinada metabopatía analizando la expresión de genes relevantes en la misma. Con un abordaje similar se abren posibilidades insospechadas para llevar a cabo una evaluación molecular de la seguridad alimentaria de los nuevos alimentos. Aún más, pues, aunque parezca ciencia ficción, se otea un panorama de futuro en el que a cualquier individuo al nacer se le realizará un examen genético que definirá las diversas mutaciones que padezca. De esta forma dispondremos de un «pasaporte genético» que permitirá definir la predisposición genética de cada uno para desarrollar distintas patologías. Si se llegara a detectar una predisposición a desarrollar cáncer de colon, es evidente que al individuo le convendrá consumir

toda su vida una dieta rica en fibra. Si, por ejemplo, su riesgo es padecer una patología ocular como la degeneración macular, deberá consumir alimentos ricos en luteína. A esta perspectiva algunos la llaman «alimentación al pasaporte genético» y cada día más deja de ser una idea de visionarios para pasar a convertirse en una posibilidad de futuro.

Todas las tecnologías descritas hasta ahora son punteras. Por eso este tipo de ensayos resulta todavía relativamente caro en cuanto a equipamiento y reactivos, aunque cada vez es más asequible. Dada la cantidad elevada de información que puede obtenerse en cada análisis, es previsible que su precio sea realmente competitivo a corto plazo, especialmente cuando se trata de aplicaciones relativamente sencillas. El grado de automatización es también elevado, lo que puede constituir un buen aliciente para su implantación futura en laboratorios comerciales y en los de organismos encargados de la inspección alimentaria. Sin embargo su utilización requiere de personal con un elevado grado de formación y con entrenamiento específico.

4.4. Bibliografía

FOGG-JOHNSON, N, KAPUT, J. (2003). «Nutrigenomics: an emerging scientific discipline». *Food Technology* 57: 60-67.

MULLIS, K.B. 1990). «Reacción en cadena de la polimerasa». *Investigación y Ciencia* 165: 50-62.

5

Aplicaciones de la biotecnología molecular en la industria alimentaria



De todos es sabido que la producción de alimentos, ya sea a escala artesanal o industrial, requiere el establecimiento de una serie de mecanismos de control que garanticen la calidad, la salubridad y la autenticidad de los productos que llegan al mercado. En gran parte, estos mecanismos de control se basan en el análisis de los productos destinados a la venta, pero desde hace ya bastantes años las industrias alimentarias están incorporando sistemas para el aseguramiento de la calidad de sus productos durante el proceso de fabricación, por ejemplo, mediante la implantación de sistemas APPCC (análisis de peligros y puntos críticos de control). Otro elemento que está ganando importancia en la seguridad alimentaria es el establecimiento de sistemas de trazabilidad, con el fin de poder identificar en todo momento el origen de los diferentes componentes de un determinado producto alimenticio a lo largo de la cadena de producción y distribución. Una parte fundamental de los sistemas APPCC y de los sistemas de trazabilidad la constituyen los análisis que se llevan a cabo a lo largo del proceso de producción o sobre el producto final. Como ya se ha dicho antes, existen aplicaciones de la biotecnología que permiten abordar de forma mucho más rápida y eficaz este tipo de estrategias, de la que describiremos a continuación algunas de las más usuales.

5.1. Identificación molecular de microorganismos

Tradicionalmente, los métodos analíticos utilizados en el aseguramiento de la calidad microbiológica de los alimentos utilizan técnicas clásicas de microbiología, basadas en el cultivo y crecimiento de los microorganismos presentes en el alimento en medios de enriquecimiento, seguidos de su aislamiento e identificación mediante una serie de criterios morfológicos y fisiológicos. De esta manera es posible detectar y/o cuantificar la presencia de microorganismos patógenos en alimentos, fundamentalmente bacterias y virus que producen infecciones alimentarias, o también de microorganismos no patógenos pero alterantes de la calidad de los alimentos, que suelen ser mohos, levaduras o también bacterias.

La detección e identificación de microorganismos mediante esta tecnología puede tardar varios días. En un contexto de producción industrial, en el que se requieren respuestas rápidas para identificar y corregir los posibles problemas de forma inmediata, esta tardanza es problemática. Por otra parte, los resultados obtenidos no son con frecuencia cuantitativos, es decir, nos informan de la presencia o ausencia en la muestra del microorganismo objeto de análisis, pero no sobre la cantidad del mismo, lo que puede ser muy relevante para tomar decisiones sobre el destino de partidas de materias primas o de productos elaborados. Esto se debe fundamentalmente a la necesidad de utilizar técnicas de enriquecimiento. En ellas hay que cultivar los microorganismos para que se multipliquen hasta alcanzar una cantidad de células fácilmente detectable, pero el problema es que después de haberse multiplicado resulta imposible saber cuántos microorganismos había originalmente. Además, los resultados son a veces ambiguos en cuanto a la identidad de las especies, siendo muy difícil distinguir microorganismos a nivel subespecífico (cepa). Conseguir identificar cepas concretas de un microorganismo puede ser muy importante, entre otras cosas, para identificar el origen de una contaminación y para adoptar medidas correctoras. Los métodos moleculares de detección que se describen seguidamente permiten la detección, la identificación o la cuantificación de microorganismos de una manera más rápida, incluso más fiable, que estos métodos tradicionales, tal como se describe en el capítulo 3.

Por otro lado, debemos recordar que, frente a los microorganismos patógenos y alterantes, existe una vertiente positiva de los microorganismos en alimentación: algunos son capaces de modificar de una forma muy concreta los sustratos alimentarios, generando alimentos y bebidas fermentadas, como el queso, el pan, la cerveza o el vino. En la actualidad, la mayor parte de las fermentaciones alimentarias que se llevan a cabo en la industria hacen uso de microorganismos aislados y seleccionados atendiendo a sus propiedades y a las que confieren al producto final. En muchas ocasiones las propiedades que hacen interesante a ese microorganismo son dependientes de la cepa concreta, y muchas cepas de la misma especie podrían ser menos interesantes para el mismo proceso, de modo que existe un gran número de cepas microbianas que han sido patentadas para utilizaciones

concretas. Al patentar se impide que empresas de la competencia puedan utilizar el mismo microorganismo para esa aplicación. La situación es similar en el caso de los microorganismos empleados en la producción de aditivos o enzimas de uso alimentario. Los métodos moleculares de identificación y caracterización son imprescindibles para conseguir una identificación inequívoca de la cepa que se patenta, lo que es ya imprescindible para que la patente tenga validez; pero es que además proporcionan una herramienta analítica para controlar que los derechos de patente no sean conculcados por terceros.

5.2. Identificación de especies

En la medida en que se incrementa el grado de procesamiento, los ingredientes alimentarios procedentes de tejidos animales (carnes y pescados) son más difíciles de identificar mediante los mismos criterios morfológicos o físicos (textura, dureza) que se utilizan para los productos frescos, facilitando la posibilidad de «dar gato por liebre». Este tipo de fraudes puede tener implicaciones legales, económicas y de seguridad alimentaria. Para evitarlos es necesario una vez más disponer de sistemas de trazabilidad y de procedimientos analíticos apropiados. Los métodos moleculares constituyen una parte muy importante entre los métodos de análisis de alimentos que se están desarrollando con el fin de detectar este tipo de fraudes. Un buen ejemplo de ello es el método desarrollado por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, que permite mediante una reacción de PCR determinar la posible adulteración de una conserva de atún con carne proveniente de otros tónidos de menor calidad comercial.

5.3. Detección de los organismos modificados genéticamente (OMG)

Para preservar el derecho a la elección de consumo de los alimentos transgénicos, y también respondiendo al principio de precaución ante una nueva tecnología, la mayor parte de los países han promulgado medidas legales para regular el etiquetado y la trazabilidad de alimentos que contengan OMG o deriven de los mismos. Por ello, para garantizar los sistemas de trazabilidad y el cumplimiento de las diferentes normas de etiquetado, es necesario disponer de sistemas analíticos que permitan la detección de OMG en alimentos. Puesto que las normas de etiquetado establecen umbrales mínimos por debajo de los cuales no es necesario el etiquetado en caso de contaminación accidental de un producto no transgénico con un OMG, estos métodos analíticos deben ser cuantitativos. También, teniendo en cuenta el diferente tratamiento que establece la legislación para los OMG en función de si su liberación controlada o su comercialización han sido ya autorizadas, los métodos de detección de alimentos transgénicos se enfrentan con el reto de tener que detectar OMG sobre los que se dispone de poca información, ya que la Administración sólo dispone de información molecular completa de aquellos que han sido sometidos a un proceso de autorización para la liberación controlada o la comercialización.

Además un mismo ADN se puede insertar en diferentes sitios del genoma de la especie transgénica, dando lugar a lo que se conoce como diferentes eventos. La legislación europea considera cada uno de estos eventos como un OMG diferente, de modo que una autorización de liberación o comercialización se refiere a uno de ellos en particular. Generalmente propiedades como el aspecto, comportamiento agronómico o presencia de una proteína de origen transgénico no permiten diferenciar estos eventos, pues sólo es posible hacerlo mediante tecnologías moleculares.

5.4. Marcadores moleculares para mejora genética clásica

Sin que hayan cambiado fundamentalmente los principios, las técnicas clásicas de mejora genética se han beneficiado también de las herramientas moleculares desarrolladas con la nueva biotecnología. La mejora genética tradicional utiliza a menudo lo que se conoce como marcadores genéticos. Se trata de características fenotípicas, que a menudo sólo se manifiestan en la planta o el animal adultos y permiten orientar al mejorador en la elección de los progenitores más adecuados para la siguiente generación. La ventaja de los marcadores moleculares es que pueden ser muchos más (existen muy pocos marcadores fenotípicos útiles para la mejora genética) y que se pueden observar mucho antes en el desarrollo del organismo, ya que basta con hacer una extracción de ADN y someterlo a unos análisis que no suelen llevar más de un día. Los marcadores moleculares más útiles en la actualidad para este tipo de aplicaciones se denominan AFLP, RFLP (por las siglas en inglés de «restriction fragment length polymorphism»), microsatélites (análisis de secuencias repetitivas cortas) y SNP (por las siglas en inglés de «single nucleotide polymorphism»).

La mayor parte de ellos utilizan de alguna manera la tecnología de la PCR descrita con detalle en el capítulo 3, y lo que permiten es identificar y localizar el mayor número posible de las pequeñas diferencias genómicas que siempre existen entre los individuos de una especie. A modo de ejemplo baste recordar que en medicina forense o en investigación biomédica estas mismas técnicas permiten la identificación de individuos mediante el análisis de ADN o la identificación de las mutaciones que están en la base de determinadas enfermedades genéticas. En mejora genética, estos marcadores moleculares han hecho posible en la actualidad abordar de una manera más rápida objetivos como la mejora de caracteres cuantitativos, la introgresión de nuevos caracteres individuales en variedades o razas ya establecidas (es decir, tratar de transferir un único carácter adicional, procedente de otra variedad, pero respetar el resto del genoma de la variedad original) o la detección sencilla y rápida de caracteres que son difíciles de evaluar o se manifiestan tardíamente.

5.5. Bibliografía

GARCÍA-CAÑAS, V., CIFUENTES, A. y GONZÁLEZ, R. (2002). «Detección de organismos modificados genéticamente en alimentos mediante técnicas de amplificación de DNA». *Alimentaria*, diciembre: 11-19.

Genoma España. (2002). *Tecnologías moleculares de trazabilidad alimentaria*. FECYT, Madrid.

6

Las técnicas para generar transgénicos



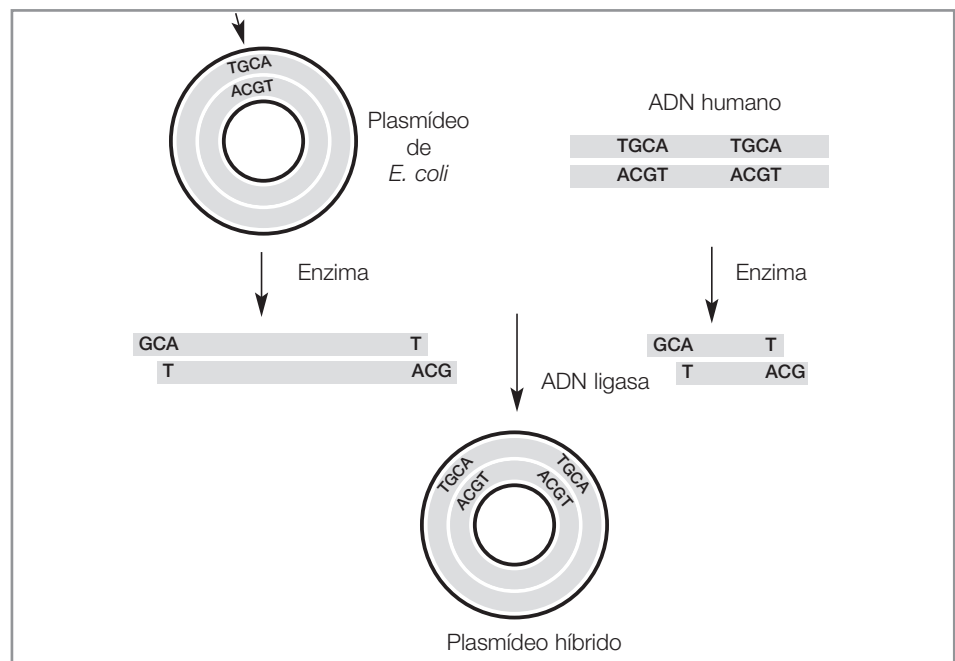
Como se ha recordado al principio de este libro, un OMG es aquel organismo que se diseña mediante técnicas de ingeniería genética. Recordemos que el material hereditario de cualquier ser vivo es ADN. Ya sea una mariposa, una lechuga o la bacteria *Salmonella*, los genes de estos organismos vivos están hechos de los cuatro nucleótidos (A, C, G y T) mencionados en el capítulo 1. Por ello, cuando se dispone de un gen clonado en el laboratorio, se puede pensar en su expresión en cualquier otro organismo vivo. Para ello es necesario disponer del gen clonado desde un organismo donador, idear una «treta fisiológica» que permita introducirlo en un organismo receptor y evaluar posteriormente la validez tecnológica del OMG generado. En los apartados siguientes vamos a comentar cada uno de esos pasos.

6.1. La aplicación de la ingeniería genética: construcción de moléculas recombinantes

Clonar un gen no es tarea fácil. Se puede llegar a ello por decenas de estrategias distintas, de forma que podemos afirmar que el proceso de clonación de cada gen es un caso único y especial. Comentar las distintas posibilidades de clonación de un gen sería, por lo tanto, motivo de un libro de texto completo y quedaría fuera de los objetivos de éste. Por ello, comenzaremos suponiendo que ya disponemos del gen clonado en el laboratorio. Con ello debemos diseñar una estrategia que nos permita introducir este ADN exógeno proveniente de un organismo donador en un organismo receptor.

Para ello se utiliza una molécula portadora a la que se denomina vector de clonación. Esta molécula actúa como un trasbordador y permite introducir el ADN exógeno en la célula receptora. Para ello se digieren las dos moléculas, el gen clonado y el vector, con unas tijeras moleculares exquisitas denominadas enzimas de restricción que reconocen secuencias específicas en el ADN. Dada la especificidad de la secuencia diana para el enzima de restricción, las dos poblaciones de ADN tienen entonces secuencias con extremos complementarios que se solapan, creándose una molécula mixta entre ambos que recibe el nombre de ADN recombinante (figura 6). Los vectores permiten amplificar el gen clonado y lo protegen de la degradación tras su entrada en la célula transformante. Conviene destacar que la inmensa mayoría de vectores portan genes de resistencia a antibióticos que, como veremos posteriormente, se utilizan como marcadores de selección de aquellas células que han incorporado el ADN recombinante.

Figura 6.
Construcción de un
ADN transgénico



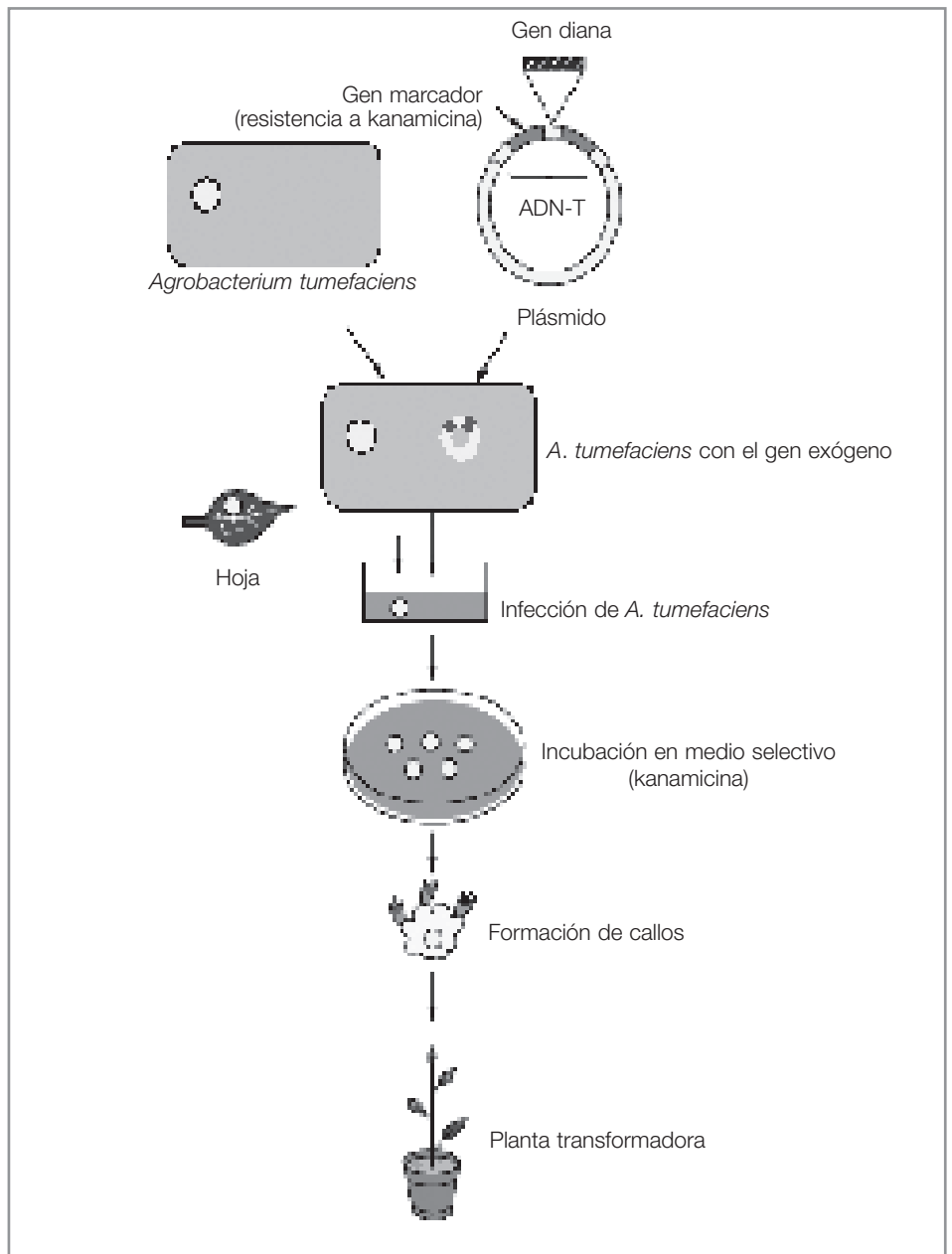
6.2. La producción de un organismo transgénico

Para introducir el ADN recombinante en el genoma del organismo receptor se usan las técnicas llamadas de transformación genética. Para ello es de gran ayuda la presencia de genes marcadores en el vector como los genes de resistencia a antibióticos. Como indicamos, se trata de un gen delator que permite diferenciar eficazmente las células que han tomado el vector de las que no lo han hecho. Ahora bien, dado que en el vector también está incluido el gen clonado, la detección del gen marcador indica indirectamente la presencia del gen clonado. Un caso típico de genes marcadores son aquellos que producen resistencia a antibióticos, ya que su presencia es fácilmente detectable añadiendo en el medio de selección dicho fármaco. Si el vector y, por lo tanto, el gen marcador de resistencia ha entrado dentro de la célula, dicha célula transformada crecerá en un medio en el que esté presente el antibiótico y dará lugar a un organismo transgénico u OMG. En tecnología de alimentos la presencia de genes de resistencia a antibióticos en alimentos es objeto de controversia al aducirse la posible generación de bacterias intestinales resistentes a antibióticos. No existen datos científicos que avalen esta sugerencia; no obstante, la UE ha decidido prohibir el empleo de estos marcadores a partir del año 2007. En respuesta a esta exigencia se han desarrollado distintos vectores de clonación y protocolos de transformación que no utilizan o eliminan del producto final los genes de resistencia a antibióticos.

Las técnicas de transformación genética varían en función del organismo que se va a transformar (plantas, microorganismos o animales). Para poder introducir ADN exógeno en un genoma vegetal, hay básicamente dos técnicas: la primera, denominada biolística, emplea un microdisparador que lanza sobre la célula minúsculas partículas de tungsteno u oro (alrededor de 0,45 micras de diámetro) recubiertas con el ADN transformante. Estos microproyectiles se disparan a una velocidad tal que, con una frecuencia aceptable, quedan alojados en el núcleo de la célula vegetal transformada. Una vez en el núcleo, el ADN transformante se integra en el genoma receptor (figura 7). La segunda técnica de transformación utiliza como vector una bacteria denominada *Agrobacterium tumefaciens* que en la naturaleza inyecta una pequeña porción de su genoma denominada plásmido Ti a las células de las plantas a las que infecta (figura 8). Este sistema de transformación utiliza, por lo tanto, un mecanismo fisiológico natural de transformación que a las plantas a las que afecta les acarrea la aparición de una enfermedad denominada agalla del cuello. Se han construido versiones modificadas de plásmidos Ti capaces de transferirse al genoma vegetal sin desarrollar infección. En esos plásmidos se introducen los genes que se van a expresar consiguiendo la cotransferencia de los mismos al genoma de la planta receptora. Tanto con la biolística como con el empleo de *Agrobacterium* como vector es imposible dirigir el ADN transformante a una zona concreta del genoma del vegetal que se va a transformar. Ahora bien, esta aparente ineficiencia del sistema técnico empleado se solventa mediante la transformación de un número considerable de plántulas transformantes seguida de la selección de

las más apropiadas. Posteriormente se lleva a cabo sobre ellas un extenso estudio molecular del sitio de inserción del gen en cuestión.

Figura 7.
Esquema del sistema
de transformación de
plantas basado en el
empleo de la bacteria
Agrobacterium
tumefaciens



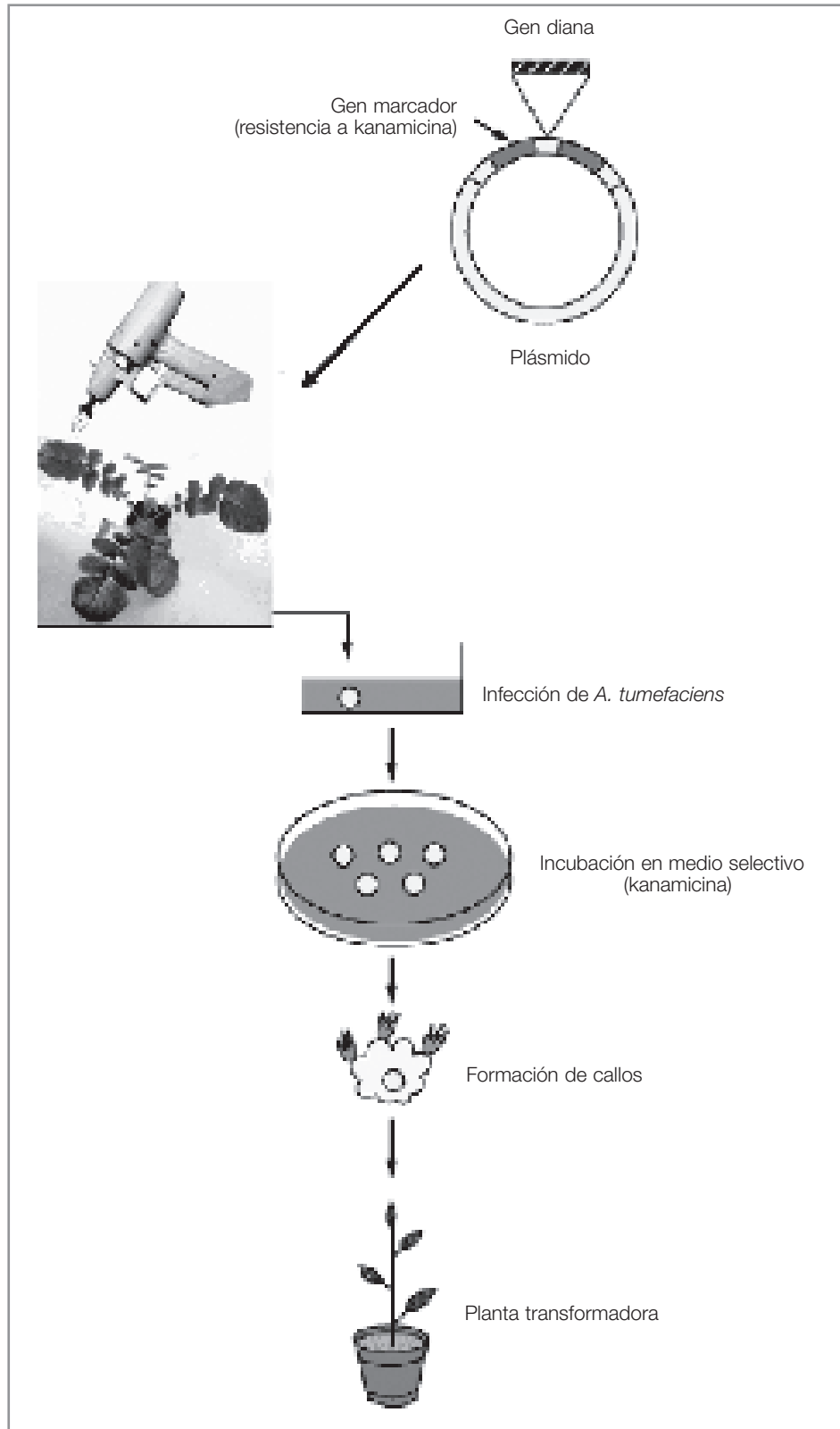
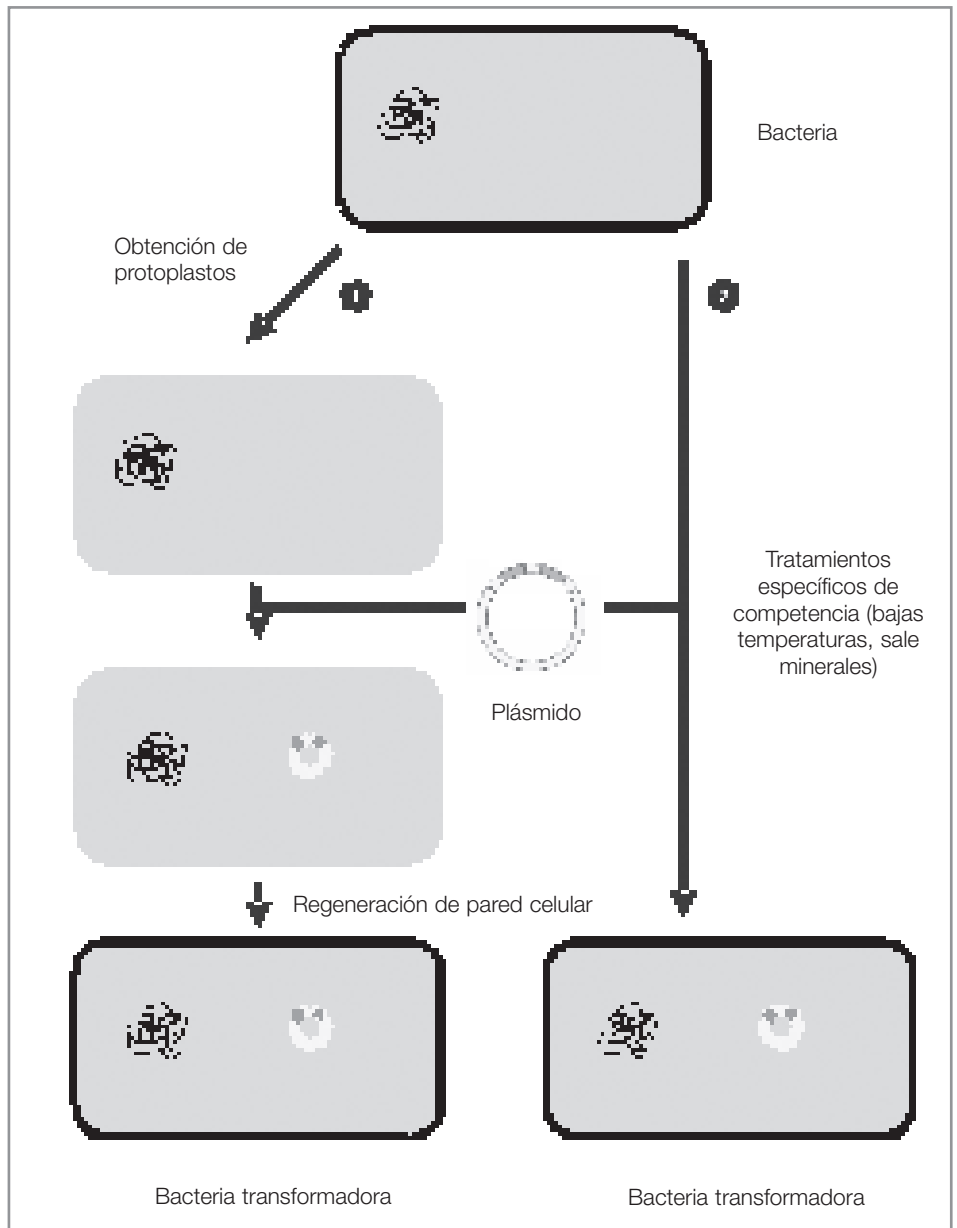


Figura 8.
Esquema del sistema de transformación de plantas basado en el empleo del protocolo de biolística

En el caso de los microorganismos la transformación se logra forzando la introducción del ADN en las células mediante estrategias experimentales basadas en bajas temperaturas, el tratamiento de las células diana con sales minerales o el empleo de los llamados protoplastos que no son más que células microbianas a las que temporalmente se les elimina su pared celular facilitando así la entrada del ADN transformante (figura 9). También se pueden emplear pulsos cortos de un voltaje eléctrico elevado. A esta técnica se la llama electroporación. En muchos casos no se conocen con absoluta precisión las bases fisiológicas que hacen que dichos tratamientos permitan la entrada del ADN transformante al interior celular. Un hecho importante es que en estos microorganismos es posible dirigir el ADN transformante a una zona concreta de su genoma.

Figura 9.
Esquema de los
distintos sistemas de
transformación
microbianos



Finalmente, en el caso de los animales se utilizan fundamentalmente técnicas de microinyección del ADN en ovocitos recién fecundados. Para ello, con la ayuda de una micropipeta se inyectan unos pocos nanogramos del vector que transporta el gen transformante en el pronúcleo masculino del óvulo recién fecundado y, tras una recuperación en cultivo *in vitro* del oocito transformado, el mismo se reimplanta en una madre adoptiva mediante las tecnologías convencionales de la fecundación asistida. Con una determinada frecuencia dicho ADN se integra en el genoma receptor. Tras sucesivas divisiones de las células transformadas se obtiene un embrión transgénico que al final del desarrollo rendirá el OMG animal (figura 10). En algunos animales (ratones, ovejas) se ha descrito que es posible dirigir el ADN transformante a sitios específicos del genoma.

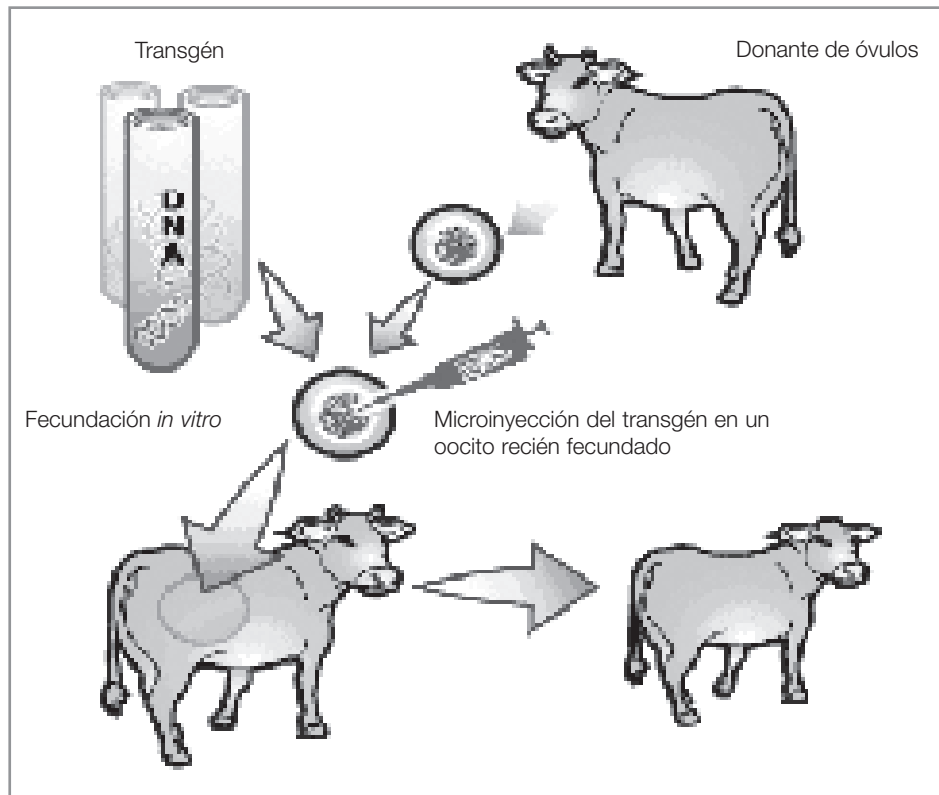


Figura 10.
Esquema del sistema
de generación de
animales de granja
transgénicos

6.3. Evaluación de la capacidad tecnológica de un OMG generado por biotecnología transgénica

Con frecuencia se suele pensar que al generar un OMG basta con obtener un solo transformante. Nada más lejos de la realidad. Sea cual fuere el organismo transformado (animal, vegetal o microorganismo), es preciso partir de decenas de transformantes para evaluar cuál de todos ellos tiene mejor validez tecnológica. En el caso de vegetales transgénicos es necesario evaluar en invernadero centenares de plántulas transgénicas hasta encontrar las que presentan las mejores características agronómicas. Con éstas se da el salto al campo y se llevan a cabo liberaciones controladas al ambiente como se describe en el apartado 9.2. El caso de los microorganismos es más sencillo, ya que el escrutinio inicial se hace en el laboratorio manejando centenares o miles de bacterias o levaduras transgénicas. Con las seleccionadas se llevan a cabo microfermentaciones y se seleccionan las que producen alimentos o bebidas fermentadas con mejores características. Finalmente, el caso de los animales transgénicos es el más complejo. La selección comienza durante el mismo desarrollo del transgénico, ya que se lleva a cabo el diagnóstico molecular preimplantatorio y, también, durante el embarazo para conocer *a priori* si el animal OMG es un auténtico transgénico en todos sus tejidos.

Tras superar esta selección se hace necesario llevar a cabo la evaluación sanitaria y ambiental descrita en el capítulo 8.

6.4. Bibliografía

ALDRIDGE, S. (1999). *El hilo de la vida: de los genes a la ingeniería genética*. Cambridge University Press. Madrid.

SÁNCHEZ-SERRANO, J. J. (2000). *Tecnologías de producción de plantas transgénicas*. En *La biotecnología aplicada a la agricultura*, pp. 55-68. Mundi-Prensa, Madrid.

7

Influencia de la biotecnología transgénica en la industria alimentaria



7.1. La mejora de las materias primas

Como se indicó previamente, la biotecnología de alimentos transgénica se resume en la producción de los alimentos transgénicos. Los alimentos transgénicos se definen como aquellos en cuyo diseño se utiliza la ingeniería genética. Ello implica la modificación genética de las materias primas animales y vegetales de las que provienen, la modificación genética de los posibles iniciadores microbianos empleados en la elaboración de determinados alimentos o la adición de determinados aditivos alimentarios producidos mediante la utilización de OMG.

Tan sólo hace unas décadas que somos capaces de introducir y modificar caracteres genéticos en el laboratorio para conseguir la producción específica de materias primas con características concretas. En algunos casos, las materias primas generadas mediante la utilización de la ingeniería genética no son muy distintas que las que se han venido produciendo desde el neolítico por métodos convencionales. Así, por métodos de mejora convencionales se podrían producir y seleccionar variedades de tomates con mejores propiedades reológicas para la producción de purés o salsas, muy parecidos a los que ya han sido obtenidos por ingeniería genética. Sin embargo, mediante ingeniería genética, también es posible producir variedades con características que, probablemente, jamás podrían producirse mediante técnicas convencionales, como por ejemplo las llamadas plantas Bt, que producen en sus tejidos una proteína insecticida cuyo transgén proviene de una bacteria del suelo.

El impacto de esta nueva tecnología hay que buscarlo en las ventajas que representa frente a las tecnologías convencionales, esto es, la rapidez en obtener resultados, la reducción del azar que suponían las hibridaciones y mutagénesis inducidas y la posibilidad de contar con todo el conjunto de genes conocidos y estudiados como herramientas de trabajo independientemente de la especie, género, familia o reino del que provenga el gen donante. Sin embargo, el objetivo final sigue siendo el mismo de siempre, independientemente de la técnica empleada: la selección de uno o varios genes cuya expresión o inactivación da lugar a la variedad mejorada.

Las demandas y necesidades de las industrias alimentarias pueden ahora enfocarse de otra forma y es posible hacer un breve repaso de algunos de los aspectos en los que la ingeniería genética llega a influir en la mejora de las materias primas y los procesos de producción de alimentos. Hasta ahora, las principales dianas en la mejora mediante ingeniería genética de los alimentos han sido las de interés agronómico, como son la resistencia a herbicidas y la resistencia frente a plagas. Sólo en algunos sectores concretos, como los de productos fermentados —el pan, la cerveza, el vino o los derivados lácteos fermentados—, se ha abordado la mejora del

proceso de fabricación del alimento por la implicación del microorganismo modificado genéticamente como actor principal del propio proceso productivo.

7.1.1. PLANTAS TRANSGÉNICAS

Sin duda el gran impacto de la ingeniería genética en la producción de alimentos en el mundo y su consecuente repercusión social se ha debido a la producción de plantas transgénicas, cuya extensión de cultivo ha ido aumentando en los últimos años sobre todo en Argentina y Estados Unidos. La superficie mundial cultivada con plantas transgénicas no ha hecho más que crecer desde 1994. En el año 2005 se han plantado más de 90 millones de hectáreas de cultivos transgénicos en todo el mundo, especialmente en Estados Unidos, Canadá y Argentina, como también en África del Sur, Australia, China, Brasil o la India. Este dato implica un aumento del 11% de superficie cultivada con respecto al año anterior. Además, un total de 8.500.000 agricultores cultivaron durante ese año plantas transgénicas y el 90% de ellos lo hicieron en países en desarrollo. Cabe destacar que en Europa, Alemania, España, Francia, Portugal, República Checa y Rumania cultivan variedades transgénicas.

7.1.1.1. Resistencia a herbicidas

La primera generación de plantas transgénicas se ha compuesto fundamentalmente de plantas resistentes a herbicidas y plagas, lo que ha permitido una reducción en el uso de fotoquímicos, a la vez que ha aumentado los rendimientos de estos cultivos con respecto a los cultivos convencionales.

La mayoría de las plantas que se cultivan son sensibles a los herbicidas de uso agronómico. Esto no impide que los herbicidas se empleen en diversos cultivos con el objetivo de limitar el crecimiento de las llamadas malas hierbas, los cuales, al competir por los recursos con la especie cultivada, pueden hacer que la productividad del cultivo baje hasta el 15%. Sin embargo, debido a la sensibilidad al fitoquímico de las propias plantas cultivadas, la aplicación del herbicida se debe limitar al período anterior a la siembra o emplear herbicidas selectivos que ataquen sólo a las malas hierbas. A principios de 1980, la compañía agroalimentaria Monsanto ya comercializaba con éxito su popular herbicida Roundup™, cuyo principio activo, una sustancia denominada glifosato, ataca y bloquea una enzima clave en el metabolismo de plantas y microorganismos, si bien los animales, humanos incluidos, carecen de esta enzima y, por tanto, no se ven afectados por el herbicida. Debido a su capacidad para bloquear una enzima tan esencial, el glifosato es un potente herbicida, sobre todo cuando se aplica durante el crecimiento activo de las plantas, pero no es selectivo, por lo que no distingue entre distintas especies vegetales e inhibe prácticamente por igual a todas ellas. Si la planta cultivada fuera resistente a un herbicida como el glifosato, los agricultores podrían aplicarlo en solitario, puesto que se trata

de un herbicida que afecta a casi todas las plantas, y en presencia del propio cultivo sin que éste se viera afectado. Con estas premisas, los científicos intentaron buscar plantas con resistencia natural al glifosato, pero tuvieron poco éxito. Calgene, una pequeña empresa canadiense de biotecnología, encontró y patentó un gen que confería resistencia al Roundup™: para encontrarlo les bastó con buscar entre los microorganismos que eran capaces de sobrevivir en los campos en los que se utilizaba el herbicida. Los científicos de Calgene aislaron y clonaron el gen responsable de la resistencia y al expresarlo en plantas generaron plantas transgénicas resistentes a dicho fotoquímico. Por su parte, los científicos de Monsanto se centraron en una estrategia distinta: se aprovecharon del hecho de que las células de petunia poseen múltiples copias del gen que codifica para dicha enzima, lo que simplificaba el trabajo de hallarlo y extraerlo, de modo que consiguieron, después de mucho trabajo y esfuerzo posterior, modificar en el laboratorio el gen aislado para que la enzima fuera menos reconocida por el glifosato, aunque debía mantener la suficiente actividad de la enzima para asegurar el correcto funcionamiento del metabolismo de las plantas portadoras. La expresión de este gen en distintas variedades vegetales también genera plantas transgénicas resistentes al glifosato.

Actualmente existen múltiples cultivos resistentes a herbicidas. Por ejemplo, hay variedades transgénicas de colza, remolacha, maíz, algodón o soja resistentes al glifosato; también hay variedades transgénicas de arroz, colza, remolacha, soja o maíz resistente al glufosinato, y hay un trigo transgénico resistente a las imidazolinonas, todos ellos herbicidas de amplio espectro que se pueden emplear en solitario. En estas variedades, el hecho de que sea suficiente la aplicación de un único herbicida supone un claro beneficio agronómico. Otra ventaja es que se pueda aplicar después de la germinación de la semilla o durante el crecimiento de la planta, pues aplicaciones más racionales en función de las necesidades de cada campaña y lugar pueden facilitar una reducción de la cantidad final del fitoquímico aplicado. Existen otras ventajas añadidas, como la posibilidad de efectuar siembra directa en cultivos de maíz, es decir, siembra sobre los rastrojos de un cultivo anterior, lo que permite ahorros en combustible por necesitar menos laboreos, o en agua de riego por conservar mejor la humedad del suelo. A todo ello hay que añadir que los herbicidas utilizados en los cultivos transgénicos resistentes poseen un menor efecto residual que los que se han venido empleando en los cultivos convencionales, por lo que se reducen los riesgos de contaminación de aguas y suelos y la erosión del suelo agrícola. En resumen, parecen más seguros para el medio ambiente.

7.1.1.2. Resistencia a enfermedades y plagas

Las pérdidas anuales por plagas son inmensas, sobre todo en países en los que los agricultores no pueden permitirse usar plaguicidas debido a su precio. Existen numerosos tipos de plagas en el campo que están causadas por viroides, virus, bacterias, hongos, nematodos o insectos. El uso de plaguicidas para paliar la inci-

dencia de estas plagas plantea serios problemas de contaminación medioambiental y, de hecho, se ha decidido prohibir algunos de estos productos por su alta toxicidad. Antes de que empezaran a producirse plantas resistentes a plagas por medio de la ingeniería genética, ya se había abordado el problema por los métodos tradicionales, consiguiéndose, en algunos casos, reducir las cantidades de plaguicidas utilizadas. Sin embargo, con la posibilidad de utilizar la ingeniería genética se podía pensar en una inmensa variedad de genes provenientes de diversos organismos que confieren resistencia a insectos jamás alcanzada por los métodos de mejora vegetal clásica.

Ya existen en el mercado numerosas variedades vegetales resistentes a ciertos virus que afectan a cultivos como la patata, la calabaza, la papaya o el tabaco. Algunas de estas resistencias, como la resistencia al virus del mosaico del tabaco, se consiguen expresando en la planta transgénica una proteína de la cubierta del propio virus. El mecanismo de la protección se basa en un primer momento en la inhibición de la desencapsidación del virus entrante, aunque parece ser que posteriormente también afecta a la replicación del virus y su movimiento por la planta. Es eficaz contra el virus homólogo y también contra cepas relacionadas. Existen otras estrategias para conferir resistencia frente al ataque de virus que suponen la expresión en la planta de otras secuencias del virus tanto codificantes (replicasas, proteínas de movimiento) como no codificantes (secuencias antisentido, genomas defectivos y ARN satélite).

Respecto a plantas resistentes frente a hongos y bacterias, la expresión de varios genes de defensa de las propias plantas que codifican para un grupo de proteínas denominadas genéricamente PR (por el inglés "pathogenesis-related") ha resultado bastante exitosa: así la expresión simultánea de dos de estos genes, que, por ejemplo, codifican una quitinasa junto a una β -1,3-glucanasa, tiene un efecto protector sinérgico. En este caso, el mecanismo por el cual se consigue la resistencia al microorganismo es conocido, ya que los sustratos naturales de estas enzimas hidrolíticas son algunos de los compuestos estructurales básicos de la pared de muchos hongos filamentosos. Con ello se logra destruir la superficie del patógeno y, por tanto, eliminarlo. Por ejemplo, se ha obtenido maíz transgénico resistente a infecciones fúngicas como la causada por *Fusarium*: estos hongos producen fumonisinas, presentes en bajas cantidades en la mayor parte de los granos producidos. El consumo de maíz con un alto contenido en fumonisinas ha sido relacionado con algunos tipos de cáncer en humanos por los efectos demostrados en los animales de experimentación.

En cuanto a las plagas de insectos, las contaminaciones producidas por el empleo de insecticidas en agricultura producen un daño ambiental superior al provocado al luchar contra la plaga. Por otro lado, las pérdidas mundiales debidas al ataque de insectos se cifran en torno al 15% de la producción, una cantidad que puede duplicarse, ya que a menudo los insectos son vehículo de virus, bacterias y hongos. La primera proteína que se expresó en plantas con el fin de hacerlas resistentes al ataque de insectos fue el producto del gen de una bacteria del suelo denominada *Bacillus thuringiensis*, capaz de producir distintas variantes de una toxina

denominada Bt (por las siglas de la especie bacteriana): se trata de unas proteínas tóxicas para numerosas especies de insectos. Así, existen cepas de la bacteria productora cuya toxina es activa frente a dípteros y otras lo son frente a coleópteros. Además, esta toxina se ha venido empleando desde hace décadas con fines insecticidas en agricultura, aunque su uso estaba limitado por su alto precio y su poca persistencia, ya que es soluble en agua y fácil de degradar.

Todos estos datos hacen de la proteína Bt la candidata ideal para generar plantas transgénicas resistentes al ataque de insectos. Se conocen numerosos genes que codifican para distintas variantes de la proteína Bt y buena parte de ellos se han expresado mediante técnicas de ingeniería genética en distintas plantas. De esta forma, la propia planta produce el insecticida en sus tejidos, con lo que queda autoprotegida frente a los insectos. Sin duda, la posibilidad de conseguir que las plantas produzcan su propio insecticida supone un método más limpio, seguro y eficaz que la práctica habitual consistente en pulverizar la bacteria completa liofilizada. Así, además del conocido maíz Bt resistente a la plaga del taladro, se han producido numerosas plantas transgénicas de diversas especies (patata, colza, soja, arroz o algodón, entre otras), que expresan distintas variantes de la toxina Bt y que protegen a estos cultivos frente al ataque de sus correspondientes insectos parásitos. De forma paralela el maíz Bt ha demostrado ser más resistente al ataque por hongos, debido a que llega a los silos con un menor índice de daños. Este es el motivo de que en este maíz transgénico se detecten niveles inferiores de micotoxinas que en el maíz convencional.

7.1.1.3. Resistencia a estrés

Otra característica de interés agronómico es la resistencia de las plantas a determinados tipos de estrés, como la presencia de sal, metales pesados o frío. Se han obtenido tomates y sandías que resisten elevadas concentraciones de sal en el suelo y papayas transgénicas que crecen en suelos ácidos con alto contenido en aluminio gracias a la expresión de genes capaces de contrarrestar la situación de estrés que sería letal para la variedad convencional. En el mismo sentido se han expresado proteínas anticongelantes de peces en algunos cultivos especialmente sensibles al frío, como las fresas, permitiendo así ampliar el periodo en el que puedan ser cultivadas.

7.1.2. ANIMALES TRANSGÉNICOS

La mejora mediante ingeniería genética de animales para su utilización en alimentación está todavía lejos de alcanzar, cualitativa y cuantitativamente, la importancia de los desarrollos conseguidos con vegetales. Las razones fundamentales son económicas y sociales. Por un lado, los costes de producción de los animales transgénicos superan con creces a los de las plantas, fundamentalmente por pro-

blemas técnicos. Por otro, las encuestas han indicado que la percepción por parte de los consumidores de la aplicación de la ingeniería genética en animales es más negativa que la que se tiene sobre sus aplicaciones en vegetales.

A pesar de los inconvenientes se han obtenido hasta la fecha numerosos animales transgénicos de granja, con diferentes objetivos, aunque los fundamentales han sido el incremento de tamaño y la modificación en la composición de la leche producida por vacas, ovejas y cabras, tanto con fines biomédicos como nutricionales.

7.1.2.1. Mejora de la productividad

Conseguir aumentar la productividad ganadera sin incrementar significativamente los costes ha sido un objetivo clásico buscado por los mejoradores animales desde tiempos remotos. No en vano, prácticamente la totalidad de las razas empleadas en la actualidad para la producción de carne o leche ha sido mejorada desde su domesticación hasta obtener las variedades superproductoras que conocemos hoy en día. La ingeniería genética ha supuesto una herramienta más para conseguir este objetivo y su utilización ha dado resultados diversos. La aproximación metodológica es clara. En el caso de incrementar el tamaño del animal, y por tanto su contenido en músculo, se persigue aumentar la producción endógena de la hormona del crecimiento, la cual está codificada por un gen conocido en muchas especies de vertebrados, por lo que ha sido posible clonarla e introducirla en múltiples copias en un animal. Este animal generará más hormonas de crecimiento que un individuo normal y se pretende que su crecimiento sea mayor. En salmones y otros pescados se ha realizado con éxito; sin embargo, en cerdos fue un completo fracaso. Los cerdos que expresaban múltiples copias del gen de la hormona de crecimiento bovina ganaban peso más rápido y su rendimiento con la alimentación era mayor. También presentaban una característica interesante desde el punto de vista nutritivo, ya que el acúmulo de grasa subcutánea era menor. Sin embargo, estos cerdos presentaban una serie de contrapartidas que afectaban a su desarrollo normal, haciéndolos inviables desde el punto de vista productivo. Presentaban bajo peso al nacer, poco apetito y letargia. En el estado adulto tenían problemas de artritis, poca fertilidad y alta incidencia de episodios ulcerosos. Por el contrario, como acabamos de decir, la misma aproximación aplicada en peces ha sido más exitosa, pues se han construido peces transgénicos que expresan sobradamente la hormona del crecimiento en especies tales como la carpa, el salmón, la trucha arcoiris o la tilapia. En algunos casos, como en el del salmón atlántico, además del gen que codifica para la hormona del crecimiento, se ha introducido otro gen que confiere mayor resistencia a las bajas temperaturas. Los peces resultantes gozan de tasas de crecimiento claramente superiores a las de los peces no transgénicos. Los estudios y controles posteriores han revelado un incremento de tamaño en salmónidos de tres a cinco veces en comparación con los controles no transgénicos, y algunos individuos llegan a alcanzar tamaños entre diez y treinta veces más. Los beneficios económicos son evidentes, más aún

si se tiene en cuenta que la demanda mundial de pescado aumenta, mientras que las capturas disminuyen.

También se ha intentado incrementar la resistencia de los peces a ciertos patógenos. Se han expresado en los peces fragmentos proteicos del patógeno a modo de vacuna y ciertas proteínas con capacidad antimicrobiana como la lisozima. Otros rasgos modificables mediante ingeniería genética con un gran potencial en el futuro próximo son la tolerancia a la salinidad, la esterilidad, las modificaciones de comportamiento o el incremento de ácidos grasos ω -3.

7.1.2.2. Animales como biorreactores

Sin duda las aplicaciones de la construcción de animales transgénicos más productivas han sido las derivadas del uso de la glándula mamaria como biorreactor para la obtención de compuestos de interés por su alto valor añadido en biomedicina. Las ventajas de estos sistemas son claras. La primera de ellas es de índole económica. Por ejemplo, un gramo de factor VIII de coagulación sanguínea humana cuesta 180.000 euros cuando es obtenido desde su fuente convencional, la sangre humana. Además, al utilizar sangre humana existen riesgos de infecciones a partir de los donantes al copurificar, junto con el factor algún virus como el VIH o el de la hepatitis B. Mediante ingeniería genética se ha clonado dicho gen y se ha expresado en animales transgénicos. La expresión se ha forzado para que se dé exclusivamente en la ubre de las hembras transgénicas, y, por lo tanto, que secrete en su leche. Al producir el fármaco en la leche de un animal de granja transgénico, el rendimiento puede alcanzar los 35 gramos por litro de leche, con lo que es posible, con un pequeño número de animales y en función de la proteína producida, abastecer las necesidades mundiales del fármaco. Además, la percepción pública de las sustancias provenientes de OMG cambia radicalmente cuando el objetivo no es la alimentación, sino la biomedicina. No en vano desde hace años la única insulina disponible es producida por un microorganismo modificado genéticamente, sin que ello haya causado el más mínimo rechazo ni se hayan promovido campañas en contra. Algunas de las proteínas de interés farmacológico producidas en glándula mamaria son la antitripsina-1 humana para el tratamiento de la fibrosis quística, la interleuquina-2 para la estimulación de la respuesta inmune, la calcitonina para el tratamiento de la osteoporosis o algunos de los factores de la coagulación imprescindibles en el tratamiento de la hemofilia.

7.2. Mejoras en las industrias de transformación

Todos los ejemplos analizados hasta ahora se refieren a la mejora de la materia prima. Ahora bien, una parte importante de las empresas alimentarias son industrias de transformación que obtienen alimentos o ingredientes alimentarios a partir de materias primas. También en este subsector industrial son evidentes las posibles mejoras por ingeniería genética.

7.2.1. PLANTAS

Algunas de las mejoras efectuadas en las plantas de cultivo han ido encaminadas a facilitar los procesos propios de transformación industrial de las materias primas para obtener el derivado alimenticio final. El primer alimento transgénico que obtuvo el permiso de comercialización fue el tomate *Flavr Savr*TM por la empresa canadiense Calgene. Este tomate, obtenido mediante una treta de ingeniería genética denominada antisentido, tenía una reducción considerable en la producción de la enzima poligalacturonasa, una enzima propia de este fruto que interviene en su maduración y senescencia. De esta forma la vida útil de estos tomates se alargaba varias semanas y, lo que es más destacable, permitía recolectar los frutos ya maduros, con la consiguiente mejora organoléptica. El propio tomate se comercializó con el nombre de tomate *McGregor*TM, aunque con poco éxito. Sin embargo, unos tomates transgénicos similares que tan sólo conservan un 1% de la actividad poligalacturonasa propia, se emplean con éxito en la mejora del procesado de tomate para la producción de purés, salsas y *ketchup*, debido a las excelentes propiedades reológicas que tienen al retener una mayor cantidad de pectinas.

Utilizando la misma tecnología del ARN antisentido que el empleado en los tomates del ejemplo anterior, se han construido patatas transgénicas en las que se ha silenciado el gen que codifica para una polifenoloxidasa, una enzima responsable de la formación de los pigmentos típicos del pardeamiento que se produce en las patatas al cortarlas y exponerlas al oxígeno atmosférico. Este problema, que puede considerarse trivial en el caso del consumo casero de patatas frescas, es de gran importancia en la industria de producción de patata troceada frita y congelada. Con el empleo de estas patatas transgénicas se puede reducir o acabar con el empleo de agentes sulfitantes para blanquear, una estrategia común, menos recomendable para la salud del consumidor.

En la línea de producir materias primas que faciliten los procesos industriales de transformación, también se han generado patatas transgénicas con un contenido de almidón modificado para aportar una mayor cantidad de amilosa y una menor cantidad de amilopectina, los dos componentes del almidón. De esta forma se puede mejorar su utilización en algunas aplicaciones industriales, ya que la relación entre la amilosa y amilopectina tiene una gran influencia en las propiedades físico-

químicas del almidón y, para la mayoría de las aplicaciones, es deseable disponer de fracciones puras o enriquecidas tanto en amilosa como en amilopectina.

La resistencia del grano de trigo a la molienda también ha sido un rasgo que ha llevado a introducir modificaciones. En este sentido se ha producido trigo transgénico para controlar la textura del grano y producir un grano más blando. Para ello los científicos se aprovecharon de dos genes que codifican enzimas relacionadas con la síntesis de puroindolinas que se creen relacionados con la textura del grano. De esta forma, tras la molienda, la harina producida a partir del trigo transgénico posee un almidón menos dañado y un porcentaje más elevado de partículas finas de harina. Se pretende aplicar esta misma estrategia en la mejora del grano de otros cereales.

También por ingeniería genética se ha modificado la proporción de las distintas caseínas de la leche. En concreto, se han conseguido aumentos en la cantidad de k-caseína que se ha asociado a una disminución de tamaño de las micelas y a una mejora de la estabilidad térmica y de las propiedades de la leche en la fabricación del queso. Por otro lado, aumentos en b-caseína, la variedad que se encuentra en el interior de las micelas, se han relacionado con mejoras en las propiedades de procesado, en concreto con la reducción del tiempo de formación de la cuajada y el incremento de la expulsión de suero. Otras modificaciones realizadas sobre las caseínas han sido la adición de sitios de fosforilación, con lo que se logra un aumento del calcio y de la estabilidad proteica, incrementándose sus propiedades emulgentes y espumantes; la adición de sitios de corte de la quimosina, la enzima que se añade a la leche para conseguir que cuaje, con lo que se incrementa la velocidad de curado del queso; o la eliminación de puntos de corte de la proteasa en la b-caseína con lo que se incrementan las propiedades emulgentes y se elimina el sabor amargo en los quesos.

7.2.2. MICROORGANISMOS Y ENZIMAS

Hay procesos de producción de alimentos clásicos, como el pan, la cerveza o el vino, que necesitan de la actuación de un microorganismo vivo, la levadura, *Saccharomyces cerevisiae*. Otros no menos antiguos, como la producción del yogur, el queso, los embutidos o los encurtidos, requieren la actuación de bacterias lácticas. En todos estos casos el crecimiento del microorganismo implicado es imprescindible para que se produzca la transformación de la materia prima, de forma que las características de estos microorganismos influyen tanto en las variables tecnológicas de los procesos industriales como en la calidad final de los productos obtenidos. Estos microorganismos, también llamados *starters* o iniciadores, han sido objeto de mejora por la genética clásica y por la ingeniería genética. Por otro lado, en la producción de gran cantidad de productos alimenticios se utilizan enzimas, las cuales se producen a escala industrial en fermentadores a partir de cepas, en muchos casos de hongos filamentosos, que también pueden ser objeto de mejora por cualquiera de las técnicas genéticas disponibles.

En la actualidad existen numerosas cepas de todos estos microorganismos que han sido modificados genéticamente para introducir mejoras en el proceso fermentativo que controlan, tanto la elaboración de los alimentos como la producción de aditivos.

7.2.2.1. Bacterias lácticas

Las bacterias lácticas son las protagonistas de los procesos de elaboración de alimentos fermentados como el yogur, encurtidos vegetales y muchos tipos de quesos. Entre los objetivos de mejora mediante ingeniería genética de estas bacterias se encuentra la estabilización de funciones como, por ejemplo, la utilización de la lactosa, que es el azúcar mayoritario de la leche y la principal fuente de carbono que utilizan estas bacterias. Cuando lo fermentan, producen ácido láctico y cuajan la leche, resultando así el derivado lácteo correspondiente. Sin embargo, los genes que confieren la capacidad para fermentar la lactosa se encuentran en un plásmido, es decir, un fragmento de ADN independiente del cromosoma bacteriano, no imprescindible para el crecimiento de la bacteria, por lo que es frecuente que este plásmido se pierda en la cepa de uso industrial con el consiguiente fracaso del proceso en el que participa. Mediante ingeniería genética se ha estabilizado esta función tan importante desde el punto de vista industrial, introduciendo los genes correspondientes en el cromosoma bacteriano. Otro gran problema en la producción de quesos es la pérdida de viabilidad de las bacterias por la infección con bacteriófagos. También se han producido bacterias lácticas transgénicas resistentes al ataque de gran cantidad de fagos. Otros fenotipos modificados han sido el incremento de la producción de diacetilo, un aroma característico de algunos derivados lácteos, o la mejora de la biosíntesis de exopolisacáridos relacionados con la textura del producto lácteo final.

7.2.2.2. Levaduras

Como antes comentamos, la levadura *Saccharomyces cerevisiae* es el microorganismo protagonista en la elaboración de productos como el pan, la cerveza o el vino. Existen cepas de esta levadura especializada en cada uno de estos procesos industriales y, durante los últimos años, se han seleccionado cepas en función de la presencia de características idóneas para las peculiaridades de cada uno de estos procesos fermentativos. Mediante ingeniería genética también se han producido cepas de levadura útiles para conducir estas fermentaciones.

Se sabe que cuando se inocula una determinada levadura seleccionada en el mosto de uva, si la cepa ha sido adecuadamente seleccionada, ésta se impone de forma mayoritaria a lo largo de la fermentación alcohólica del mosto. Este hecho hace posible que las modificaciones genéticas que se introduzcan en esta cepa vayan a tener un gran peso específico en el proceso de elaboración. Varios grupos

han trabajado en la producción de levaduras vínicas transgénicas para aportar al vino características nuevas, como un mayor aroma afrutado, una mejor clarificación, una mayor producción de glicerol o una mayor o menor acidez del vino.

En la producción de la cerveza la levadura inoculada juega un papel aún más relevante que en el caso del vino, ya que en este caso dicha levadura será la única responsable de la fermentación. Por ello, las principales multinacionales productoras de cerveza poseen ya numerosas cepas de levaduras transgénicas con sus características mejoradas. Por ejemplo, para solventar problemas como los de filtrabilidad provocados por el exceso de β -glucanos se ha introducido en el genoma de la levadura cervecera genes que codifican glucanasas; asimismo, se han conseguido cepas transgénicas de levadura cervecera con baja producción de diacetilo, con lo que se disminuye el tiempo que hay que dejar reposar la cerveza para que se elimine este compuesto volátil.

Finalmente también se han realizado mejoras en la levadura panadera. Una de ellas es la introducción en la levadura responsable de la fermentación panadera del gen que codifica la enzima α -amilasa. De esta forma no hay que añadir de forma externa esta enzima de uso común en panadería y, lo que es más importante, el personal no queda expuesto al polvo de la misma, con lo que se pueden evitar un gran número de alergias inespecíficas que se han venido produciendo en el sector panadero.

7.3. Mejoras para las industrias de la distribución

Una de los grandes retos de la biotecnología agrícola es mantener unas condiciones óptimas tras la cosecha de los productos. El valor de muchos productos así como sus posibilidades de comercialización y exportación están fuertemente ligados a la vida útil de estos alimentos después de su recolección. Aplicaciones como la anteriormente comentada de los tomates, que tardan varias semanas más en estropearse que sus homólogos convencionales, suponen grandes avances en este campo. En este sentido también se han obtenido melones y tomates transgénicos, en los que se ha silenciado la expresión de un gen participante en la síntesis de etileno de la planta. Estas plantas transgénicas presentan una maduración inducible externamente por los operarios, simplemente exponiendo los frutos ya recolectados a una atmósfera de etileno en el momento en el que se desea su maduración.

7.4. Mejoras para el consumidor

Con todos los ejemplos descritos en los puntos anteriores se puede concluir que la aplicación de la ingeniería genética en la alimentación es muy amplia y diversa no sólo en cuanto a las especies transformadas, sino también con respecto al tipo de objetivos y problemas que se plantean. Algunos de estos objetivos, como las mejoras nutricionales y organolépticas, son características que van dirigidas directamente al consumidor al incidir de forma directa en la calidad final del producto. Estas aplicaciones pueden ser percibidas de una manera más sencilla por el consumidor, ya que es más fácil comprender y valorar la ventaja ofertada. En la medida que estos avances se completen y lleguen a los consumidores aumentará el nivel de comprensión de la ingeniería genética por parte de la sociedad.

7.4.1. MEJORAS NUTRICIONALES EN PLANTAS

Las plantas resistentes a herbicidas y a determinadas plagas han sido sin duda los cultivos transgénicos que más se han extendido debido fundamentalmente a dos motivos: a) estas mejoras se resuelven con la introducción de un sólo gen, lo que facilita enormemente el proceso de desarrollo de la planta transgénica; b) este tipo de cultivos supone una ventaja directa para los agricultores, por lo que son más fáciles de introducir en el mercado con lo que los beneficios se recogen con mayor rapidez y se amortiza antes la costosa inversión que supone producir una planta transgénica. Sin embargo, conseguir plantas transgénicas con mejoras nutricionales u organolépticas requiere a menudo la introducción de varios genes, además del conocimiento y control de complicadas rutas metabólicas. Como esta clase de alimentos transgénicos está dirigido directamente a los consumidores que pueden aceptarlos o no, supone inversiones más arriesgadas por parte de las empresas privadas, motivo por el que este tipo de desarrollos se ha producido fundamentalmente al amparo de centros públicos.

7.4.1.1. Aumento del contenido proteico

Una de las primeras aplicaciones en relación al aumento del valor nutritivo de los alimentos tiene que ver con la mejora del valor biológico de las proteínas de origen vegetal que se utilizan en alimentación. Este hecho implica modificar su composición para aumentar, cualitativa y cuantitativamente, el contenido en aminoácidos esenciales, es decir, los que el organismo no puede sintetizar y que necesariamente deben ser ingeridos en la dieta. En este sentido cobran especial relevancia los cultivos autóctonos de países en vías de desarrollo y básicos en la dieta de sus habitantes (mandioca, batata o papaya). Un ejemplo es la introducción en la batata, un cultivo que forma parte de la dieta elemental en África, de una proteína de reserva rica en aminoácidos esenciales. Las batatas transgénicas tienen un contenido proteico cin-

co veces superior al convencional y niveles de los aminoácidos esenciales —metionina, treonina, triptófano isoleucina y lisina— significativamente superiores a los de las batatas convencionales. También mediante ingeniería genética se ha conseguido aumentar en más de cien veces el contenido en lisina libre de semillas de soja, una de las fuentes proteicas de origen vegetal más importantes en alimentación.

7.4.1.2. Mejora de la calidad nutricional de los aceites

Una de las características nutricionales más deseadas de las grasas comestibles es el balance de ácidos grasos saturados, mono y poliinsaturados, ya que los mismos se han relacionado con una mejor integridad celular y la prevención de enfermedades cardiovasculares. Con este objeto se han obtenido variedades de colza, soja, girasol y canola transgénicas con un mayor contenido de ácidos grasos monoinsaturados, y otras de soja y colza transgénicas con un bajo contenido, o incluso ausencia, de ácidos grasos saturados. El aceite de semilla de algodón ha sido modificado para que contenga niveles elevados de ácido oleico y niveles disminuidos de ácido palmítico con mejores propiedades cardiosaludables. La canola, una planta cultivada ampliamente en Canadá para la obtención de aceite, ha sido modificada para producir un aceite con altos niveles del ácido graso ω -3 y del ácido estearidónico, precursor de ácidos grasos ω -3 de cadena larga. Otro ejemplo es la obtención de una colza transgénica en la que se ha introducido un gen que codifica para una enzima llamada desaturasa, capaz de convertir un ácido saturado como el esteárico en otro monoinsaturado como el ácido oleico. El contenido de ácido oleico en la colza transgénica es el 80% del total de ácidos grasos de sus semillas, valor muy superior al del aceite de colza convencional y comparable al de aceites nutricionalmente más recomendables, como por ejemplo el de oliva.

El aceite de palma se emplea mucho en regiones tropicales de Asia, África y América. Debido a su alto contenido en un ácido graso saturado pro-aterogénico como el ácido palmítico, no es un aceite popular en el mundo desarrollado. En Malasia, uno de los mayores productores de aceite de palma, se trabaja para obtener un aceite transgénico, de modo que el ácido palmítico llegue a convertirse en ácido oleico, mucho más cardiosaludable. Se acabaría así con el principal defecto nutricional de este aceite y se podrían revalorizar otras propiedades beneficiosas; como su riqueza en carotenoides, tocoferoles, tocotrienoles y esteroides, convirtiéndolo así en uno de los aceites más atractivos desde el punto de vista nutricional.

7.4.1.3. Otras mejoras nutricionales

Se han conseguido alimentos transgénicos en los que se ha reforzado su contenido en componentes esenciales para la dieta como vitaminas u oligoelementos. Un ejemplo es el llamado arroz dorado, una variedad de arroz transgénico en el que

se han introducido genes que codifican para enzimas participantes en las rutas biosintéticas de carotenoides. De este modo se consigue un arroz que acumula 1,6 microgramos de β -caroteno, el precursor de la vitamina A, por gramo de endospermo. Este desarrollo no posee prácticamente valor en las poblaciones bien alimentadas de occidente, pero puede ser de gran ayuda en países en vías de desarrollo en los que una gran parte de su dieta esta basada en el arroz. El arroz convencional no tiene suficiente vitamina A ni su precursor, por lo que se producen innumerables casos de ceguera infantil y muertes por la carencia de esta vitamina en la dieta. La falta de hierro es otro grave problema nutricional en países en los que gran parte de la población apenas tiene acceso a alimentos de origen animal. En este sentido también se ha conseguido un arroz transgénico que expresa un gen de soja que hace que el contenido en hierro de este arroz sea tres veces superior al normal.

7.4.2. CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN DE LA LECHE

La construcción de animales de granja transgénicos también se ha abordado con el objetivo de alterar la composición nutricional de la leche. Existen múltiples razones de índole nutricional para justificar esta aplicación de las técnicas de ingeniería genética. Los casos de intolerancia a la lactosa, la fenilcetonuria, la «humanización» de la leche de vaca o la obtención de leche con proteínas de más alto valor biológico han sido algunos de los objetivos estudiados hasta el momento. Estos objetivos, en principio menos rentables desde el punto de vista económico, han sido más fácilmente abordables conforme se han ido mejorando las técnicas de modificación genética en animales de granja, permitiendo la obtención de animales transgénicos con una menor inversión inicial. Así se ha obtenido leche con lactoferritina humana, una proteína relacionada con el sistema inmunitario de los lactantes o leche baja en fenilalanina adecuada para su consumo por parte de los fenilcetonúricos.

7.4.3. ALIMENTOS FUNCIONALES

Los alimentos funcionales se definen como cualquier alimento en forma natural o procesada, que, además de sus componentes nutritivos, contienen componentes adicionales que favorecen a la salud, la capacidad física y el estado mental de una persona. De acuerdo con esta definición muchos de los ejemplos vistos hasta ahora, como los alimentos con cantidades elevadas de ácidos grasos ω -3 o de carotenoides, podrían encuadrarse dentro de esta categoría por su claro componente funcional. En la misma línea es posible incrementar o añadir determinadas propiedades funcionales a los alimentos aumentando o produciendo en ellos, gracias a la ingeniería genética, ciertos compuestos considerados biosaludables, como las isoflavo-

nas de soja o los fitoesteroles. Aunque es un campo con gran futuro y proyección inmediata, en gran medida debido a las grandes posibilidades de *marketing* que posee, en la mayor parte de los casos el posible efecto beneficioso no ha sido contrastado desde el punto de vista científico, o tan sólo lo ha sido en experimentos parciales que no contemplan la biodisponibilidad del componente funcional o cuál debe ser la dosis diaria del alimento para que se produzca el hipotético efecto beneficioso para la salud. Por ello hay que ser extremadamente cuidadoso a la hora de analizar los denominados alimentos funcionales, con el fin de situarlos en el contexto real de su consumo dentro de la dieta de la población a la que van dirigidos. Quizás sea este uno de los campos en mayor expansión y con mayor demanda, y en el que las técnicas de ingeniería genética pueden hacer aportaciones valiosas.

7.4.4. MEJORAS ORGANOLÉPTICAS

Las propiedades organolépticas de los alimentos son condicionantes directos de la calidad de los productos y confieren un valor añadido a ciertos alimentos que puede llegar a cotizar muy alto en el mercado. En multitud de alimentos, algunas propiedades organolépticas, como el aroma, el sabor, el color o la textura, se diseñan, ajustan y mejoran mediante el uso de aditivos alimentarios y aromas. Muchos de los ajustes organolépticos diseñados y establecidos durante la producción de los alimentos intentan restaurar las características propias de los alimentos, perdidas en muchos casos durante las prácticas y tratamientos industriales. En otros casos, la elección de unas variedades vegetales frente a otras por motivos agronómicos hace que el mercado opte por elegir aquellas que no son las mejores desde el punto de vista organoléptico. La utilización de la ingeniería genética como herramienta para la mejora organoléptica de productos vegetales puede conducir a una reducción en la utilización de aditivos alimentarios y ofrece la posibilidad de construir variedades que posean al mismo tiempo buenas cualidades organolépticas, nutricionales y agronómicas.

Uno de los objetivos en la mejora organoléptica ha sido la modificación del dulzor. Se ha llegado a expresar en el tomate una proteína llamada monelina de alto poder edulcorante (unas 100.000 veces más dulce que la sacarosa). Los frutos transgénicos obtenidos presentan un dulzor superior al convencional. Otra aplicación biotecnológica asociada con el dulzor ha sido la producción de fructanos de bajo peso molecular. Los fructanos son polímeros de fructosa similares a la sacarosa en su poder edulcorante, pero con las ventajas de no producir caries ni ser degradados por las enzimas digestivas humanas, con lo que se reduce el poder calórico. Los fructanos han sido reconocidos como compuestos prebióticos, es decir, compuestos que son beneficiosos para la salud por mejorar el mantenimiento de la microbiota del tracto gastrointestinal. Tomando como base estas premisas, se han construido plantas transgénicas de remolacha que convierten la sacarosa almacenada en fructanos de bajo peso molecular. De esta forma se mejora la flora intestinal del consumidor.

Tabla 1.
Listado no exhaustivo
de algunos OMG de
uso en alimentación
humana o animal. Los
ejemplos aparecen
agrupados por
sectores de la
industria
agroalimentaria

| Sector | Producto | Características |
|--|--|--|
| Frutas, hortalizas y otros cultivos | <i>Papaya (Carica papaya)</i> | <i>Resistencia a virus</i> |
| | <i>Melón (Cucumis melo)</i> | <i>Maduración retardada</i> |
| | <i>Patata (Solanum tuberosum)</i> | <i>Resistencia a insectos y virus</i> <i>Cambios en la cantidad y composición del almidón</i> |
| | <i>Soja (Glycine max)</i> | <i>Resistencia a herbicidas</i> <i>Mejor composición aminoacídica</i> |
| | <i>Remolacha (Beta vulgaris)</i> | <i>Resistencia a herbicidas</i> <i>Producción de fructanos</i> |
| | <i>Tomate (Lycopersicon esculentum)</i> | <i>Retraso en maduración</i> <i>Retraso en senescencia</i> <i>Resistencia a insectos</i> <i>Aumento de flavonoides</i> <i>Aumento de licopeno</i> <i>Aumento de provitamina A</i> |
| Grasas y aceites | <i>Batata (Convolvulus batatas)</i> | <i>Aumento del contenido proteico</i> |
| | <i>Canola (Brassica napus)</i> | <i>Resistencia a herbicidas</i> <i>Alto oleico y bajo linolénico</i> <i>Aumento de ácido linoleico, w-3 y b-caroteno</i> |
| | <i>Palma (Elaeis guineensis)</i> | <i>Alto oleico, bajo palmítico</i> |
| Cereales | <i>Soja (Glycine max)</i> | <i>Incremento en ácido oleico</i> |
| | <i>Arroz (Oryza sativa)</i> | <i>Resistencia a herbicidas</i> <i>Incremento de hierro</i> <i>Incremento de β-caroteno</i> |
| | <i>Trigo (Triticum aestivum)</i> | <i>Resistencia a herbicidas</i> <i>Aumento de gluteninas</i> <i>Modificaciones en puroindolinas</i> |
| Bebidas alcohólicas | <i>Maíz (Zea mays)</i> | <i>Resistencia a insectos</i> <i>Resistencia a herbicidas</i> <i>Resistencia a hongos</i> <i>Aumento de vitamina C</i> <i>Mejora del contenido proteico</i> |
| | <i>Vino (modificación de Saccharomyces cerevisiae)</i> | <i>Aumento del aroma afrutado</i> <i>Control de la acidez</i> <i>Producción de glicerol</i> |
| Productos cárnicos | <i>Cerveza (modificación de Saccharomyces cerevisiae)</i> | <i>Eliminación de b-glucano</i> <i>Baja producción de diacetilo</i> |
| | <i>Animales de granja</i> <i>Experimentación en ratones</i> | <i>Carne con menor contenido en grasa</i> <i>Mejorar la digestibilidad de la celulosa del pienso</i> |
| Pescado | <i>Piscifactoría (salmón, trucha arcoiris, tilapia, carpa)</i> | <i>Aumento de tamaño</i> <i>Tolerancia a bajas temperaturas</i> <i>Resistencia a enfermedades</i> |

| Sector | Producto | Características |
|--------------------------|--|---|
| Leche y derivados | <i>Leche</i> | <i>Baja en lactosa Baja en fenilalanina Leche humanizada Producción de proteínas de interés biomédico</i> |
| | <i>Queso</i> | <i>Cambios en el balance de caseínas</i> |
| | <i>Leches fermentadas (modificación de bacterias lácticas)</i> | <i>Producción de ingredientes funcionales</i> |
| | <i>Queso (modificación de bacterias lácticas)</i> | <i>Estabilización de capacidad de fermentar lactosa Producción de bacteriocinas Resistencia a virus bacteriófagos Producción de diacetilo Aceleración de la maduración Producción de exopolisacáridos</i> |

7.5. Bibliografía

RAMÓN, D. (2004). «Presente y futuro de los alimentos transgénicos». *Sistema* 179-180: 31-40.

SASSON, A. (2001). *Cultivos transgénicos: hechos y desafío*. Elfos, La Habana.

8

Evaluación de los productos de la biotecnología de alimentos



La irrupción de los alimentos transgénicos en nuestra dieta debe implicar una reflexión seria sobre sus posibles riesgos, beneficios y necesidad. Para ello, hay que partir de tres premisas: la primera es que en la alimentación, como en cualquier otra faceta de la vida, no existe el riesgo cero; la segunda es que existen muchos alimentos transgénicos, por lo que no es posible generalizar que todos vayan a ser buenos o malos; finalmente, no hay que hablar de riesgo, sino de binomio riesgo-beneficio y existen tres escenarios para ello: ambiental, sanitario y económico. Por ello, podemos concluir que hay que evaluar los productos transgénicos uno a uno y riesgo por riesgo. Todo ello desde la perspectiva ya comentada anteriormente de que el consumidor no percibe igual la biotecnología en la alimentación que en otras facetas de la vida cotidiana como, por ejemplo, la salud. Nadie duda en inyectar a sus hijos la vacuna antihepatitis B obtenida por ingeniería genética, pero muchos pensarán si darles de comer o no un tomate transgénico, aunque para generar ambos productos se hayan utilizado las mismas técnicas. Las razones son obvias: en la biotecnología farmacéutica no hay otra alternativa, sólo existe esa vacuna y la sensación de beneficio minimiza la percepción del posible riesgo. En el tomate siempre hay variedades convencionales que ingerir, por lo que si el transgénico no oferta algo interesante, nunca será adquirido.

A esta situación hay que sumar las diferencias en la percepción de riesgos que existe entre distintas sociedades. Por ejemplo, en la UE existen muchos recelos sobre los alimentos transgénicos, debido a tres razones para ello: en primer lugar, los mensajes de peligro lanzados por organizaciones que se oponen a la comercialización de estos productos han calado fuerte en la sociedad; en segundo, los mensajes positivos formulados por las autoridades competentes no han logrado convencer al consumidor; en tercero y último, hay una falta de credibilidad del ciudadano europeo en las instituciones de evaluación alimentaria. ¿Qué hay de cierto en todo ello? ¿Son tan peligrosos para la salud o el medio ambiente los alimentos transgénicos? Analicémoslo por separado.

8.1. Evaluación sanitaria

Hace más de quince años que organismos como la Organización Mundial para la Salud (OMS), la Food and Agriculture Organization (FAO) y la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) crearon grupos de trabajo sobre la seguridad alimentaria para el consumidor de los alimentos transgénicos. Para ello, concedieron prioridad a la elaboración de principios científicos de evaluación, pero no hay una reglamentación establecida, porque cada alimento presenta sus propias peculiaridades de evaluación, razón por la que la OMS estableció el modelo de evaluación caso por caso, alimento transgénico por alimento transgénico. En esta estrategia resulta importante el empleo del concepto de «equivalencia sustancial», categoría que se otorga a los alimentos transgénicos cuya composición nutricional y características organolépticas son iguales a las del alimento convencional del que proviene, con la única excepción del nuevo carácter introducido por ingeniería genética. Por ejemplo, el maíz Bt es sustancialmente equivalente al maíz convencional porque tiene la misma composición nutricional, excepto en lo relativo a la presencia de proteína Bt.

Todos los alimentos transgénicos que se han comercializado hasta la fecha son sustancialmente equivalentes. En ellos se ha analizado el contenido nutricional, la posible presencia de alérgenos y el nivel de toxicidad. Son cientos de trabajos que concluyen que no existe un dato científico que indique que dichos alimentos, por el hecho de ser transgénicos, representen un riesgo para la salud del consumidor superior al que implica el alimento convencional correspondiente. Jamás se habían evaluado los alimentos como se ha hecho con éstos. De hecho, los alimentos transgénicos constituyen el paradigma de cómo evaluar los alimentos. En base a ello, la OMS ha formulado un manifiesto público en el que afirma: «Los alimentos transgénicos actualmente disponibles en el mercado internacional han pasado las evaluaciones de riesgo y no es probable que presenten riesgos para la salud humana; además, no se han demostrado efectos sobre la salud humana como resultado del consumo de dichos alimentos por la población general en los países donde fueron aprobados». Este mensaje ha provocado un efecto positivo sobre las organizaciones que se oponen a los transgénicos. De hecho, buena parte de ellas ya asume que los alimentos transgénicos comercializados actualmente no son un riesgo para la salud y ha dirigido su discurso hacia el riesgo medioambiental.

8.2. Evaluación ambiental

El posible riesgo ambiental de los productos transgénicos queda confinado al empleo de las plantas transgénicas. Los animales de granja transgénicos y los fermentos están más controlados, ya sea en los propios estabularios o en los confines del tanque de fermentación. Analizar el riesgo que para el medio ambiente supone la utilización de cultivos transgénicos tiene una dificultad de arranque que radica en la falta de conocimiento y metodologías de que disponemos para analizar riesgos medioambientales, tanto de las plantas transgénicas como de las convencionales. Ahora bien, hay que destacar que las plantas transgénicas, a diferencia de las convencionales, se someten en todo el mundo a un proceso de evaluación ambiental previo a la solicitud del permiso de comercialización. De hecho, cuando finaliza su diseño en los laboratorios, se procede a un proceso de liberación controlada al ambiente bajo la aprobación y supervisión del Comité de Bioseguridad del país en que se va a llevar a cabo dicha liberación. Esas liberaciones se llevan a cabo durante varias campañas de cultivo y en distintas localizaciones geográficas. Posteriormente, tras la aprobación de su comercialización, las plantas transgénicas también deben tener un seguimiento ambiental.

En cualquier caso, también es claro que desde la evaluación científica de dichas plantas se detectan hasta tres posibles riesgos medioambientales: transferencia de transgenes a otras plantas, descenso de la biodiversidad agrícola y, en el caso de las variedades resistentes a insectos como el maíz Bt, un posible efecto sobre organismos distintos a la plaga diana.

En la transferencia de los genes exógenos, desde la variedad transgénica a plantas silvestres del entorno en que son cultivadas, es posible siempre que exista compatibilidad sexual. Esta transferencia se produce frecuentemente en la naturaleza, aunque se da con más frecuencia en algunas especies. En base a ello podemos afirmar que la transferencia de genes es improbable en el caso del maíz transgénico en Europa, pero probable si utilizamos colza transgénica, ya que en la región europea existen variantes silvestres de esta especie. Conviene recordar que ese mismo riesgo se da con cualquier variedad vegetal generada mediante mejora genética clásica. Por lo tanto, el problema no son las plantas transgénicas en sí, sino la propia biología vegetal. Hasta la fecha se han realizado más de 70.000 liberaciones controladas de plantas transgénicas al medio ambiente y sólo se ha detectado un único caso de transferencia de genes de una variedad transgénica de colza a una crucífera silvestre. Los investigadores que han evaluado si esta transferencia supone un riesgo ambiental han concluido que no hay indicaciones de ello. Aun así, hay que analizar caso por caso y ejercer un control riguroso sobre este tipo de experimentos.

El segundo riesgo medioambiental lo constituye la pérdida de biodiversidad agrícola asociada al cultivo de plantas transgénicas. Desgraciadamente, esta pérdida se viene produciendo desde que comenzó la agricultura y, en buena medida, somos los propios consumidores, con nuestros gustos, los que la mantenemos. Un

ejemplo de ello son las variedades de manzana que se cultivan en Lérida. A principios del siglo XIX en esta región catalana se cultivaban 20 variedades distintas de manzana. Hoy en día se producen dos variedades de forma extensiva y son distintas de las originales. Esta problemática tiene, entre otras, una solución racional, consistente en potenciar las colecciones de vegetales, también llamadas bancos de germoplasma, y las colecciones de microorganismos.

El último posible riesgo medioambiental son los efectos dañinos que ciertas plantas transgénicas resistentes a insectos pueden tener sobre insectos distintos de aquellos contra los que protegen. En 1998 todos los medios de comunicación se hicieron eco de una publicación científica en la que se informaba que las orugas de la mariposa Monarca morían al ingerir polen de maíz transgénico, a pesar de que los propios autores del trabajo indicaban en su artículo lo prematuro de sus conclusiones. Por el contrario, la reacción de los expertos en entomología fue distinta, indicando que los datos presentados eran poco convincentes e incompletos. Desde entonces se han realizado nuevos experimentos en condiciones adecuadas que han demostrado que en condiciones reales de campo no existe peligro alguno para las mariposas Monarca. En cualquier caso, las alternativas al maíz Bt son no usar insecticidas y padecer la plaga o tratar con insecticidas químicos no específicos cuya toxicidad animal y ambiental es clara.

8.3. Bibliografía

CASTAÑERA, P. y GARCÍA-ARENAL, F. (2000). *Plantas transgénicas y medio ambiente*. En *La biotecnología aplicada a la agricultura*, pp. 225-238, Mundi-Prensa, Madrid.

OMS. *Veinte preguntas en torno a los alimentos modificados genéticamente* (<http://www.who.int/fsf/GMfood/>).

9

El entorno normativo



Si volvemos a nuestra reflexión inicial sobre biotecnología, biotecnología molecular y biotecnología transgénica, y escrutamos la legislación que existe sobre cada una de ellas, podemos concluir que la misma es muy amplia en lo referente a las nuevas aplicaciones tendentes a obtener alimentos transgénicos. Por el contrario, lo referente al empleo de técnicas genéticas clásicas o al uso de técnicas moleculares en la detección de patógenos o fraudes está mínimamente contemplado en la normativa jurídica española, la europea e incluso en la de otros países líderes en biotecnología, como Australia, Canadá o Estados Unidos. De particular interés es la falta de legislación en la biotecnología molecular, a pesar de su evidente trascendencia industrial. Tan sólo hay normativa jurídica al uso en la UE tendente a delimitar los umbrales de detección de componentes transgénicos en los alimentos. No obstante, y dada su referida importancia, se esperan modificaciones legales próximas, sobre todo en lo referente a la detección molecular de microorganismos alterantes o patógenos en alimentos.

9.1. Legislación en biotecnología molecular

En este sentido, y haciendo referencia a las posibles nuevas normativas sobre biotecnología molecular, los procedimientos de PCR para la detección de patógenos alimentarios se están incorporando de manera paulatina a la rutina de los laboratorios de análisis, gracias en buena parte a la comercialización de procedimientos automatizados. Existen varios procedimientos basados en PCR validados por AOAC o Nordval para la detección de patógenos alimentarios, incluyendo métodos para *Salmonella*, *Listeria* o *Escherichia coli* enterohemorrágica. También hay un número creciente de empresas que desarrollan o comercializan tanto inmunoensayos como métodos de ensayo basados en PCR, con el fin de aplicarlos a la detección de patógenos alimentarios.

Existen además normas internacionales ISO, en fase de borrador sobre diferentes aspectos que habría que tener en cuenta para los métodos oficiales basados en PCR. Estas son normas de carácter genérico sobre la utilización de la PCR como herramienta analítica. La normativa propia de diversos países está también incorporando paulatinamente normas que contemplan el uso de la PCR como herramienta analítica: por ejemplo, algunas normas DIN en Alemania, o en España, sin ir más lejos, las medidas para la gestión de la crisis de la lengua azul publicadas en el BOE incluían el uso de la PCR como herramienta analítica. En España, el número de laboratorios de análisis acreditados por ENAC, que incluyen en su alcance de acreditación algún método de PCR, va en aumento, siendo numerosos los que incluyen inmunoensayos. Los métodos de PCR acreditados son tanto para la detección de OMG como para la de patógenos alimentarios.

9.2. Legislación en biotecnología transgénica

Con respecto a la normativa jurídica ya existente sobre biotecnología transgénica, en la UE existe una normativa jurídica que regula desde la investigación a la liberación al ambiente, patentabilidad, comercialización y etiquetado de los productos transgénicos. En la actualidad dicha normativa toma como base la nueva Directiva 2001/18 sobre «liberación intencional de organismos modificados genéticamente». Esta Directiva fue traspuesta a la legislación española el 3 de abril de 2003, al aprobar el Congreso de los Diputados la nueva Ley 9/2003, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente. También se aprobó el Real Decreto 178/2004 para su ejecución con fecha 31 de enero de 2004.

Lo más destacable de esta normativa hace referencia al procedimiento de comercialización, donde debe primar la evaluación caso por caso, que debe ser llevada a cabo obligatoriamente por comités de expertos científicos, con la obligación de informar al público sobre las autorizaciones y también de consultar al Parlamento Europeo. Además, el Consejo de Ministros de la UE puede aprobar o rechazar por mayoría cualificada la propuesta de la comisión para la autorización del producto transgénico.

En esta nueva Directiva, los estados miembros deben garantizar el etiquetado y el seguimiento de todas las fases de comercialización, de forma que la primera autorización de comercialización se limita a un máximo de diez años. Tras la comercialización debe haber un seguimiento obligatorio para observar posibles efectos a largo plazo, sobre todo en el caso de los riesgos medioambientales.

En cuanto al etiquetado de los alimentos transgénicos, existían hasta hace pocos meses cuatro reglamentos de la UE que lo afectaban. Toda esta maraña de normativa se ha intentado racionalizar con la reciente aprobación del Reglamento 1829/2003 sobre «alimentos y piensos modificados genéticamente» y del 1830/2003 sobre «trazabilidad y etiquetado de organismos modificados genéticamente y trazabilidad de los alimentos y piensos producidos a partir de éstos», que se publicaron en el Diario Oficial de las Comunidades Europeas el 18 de octubre de 2003. Estos nuevos reglamentos han tenido consecuencias inmediatas, ya que, a partir de esta campaña, quien plante variedades transgénicas deberá informar por escrito a sus clientes de tal hecho y guardar la copia hasta al menos cinco años. Para completar toda esta información se debe hacer mención a la reciente aprobación del Reglamento 65/2004, por el que se establece un sistema de creación y asignación de identificadores únicos a los OMG, publicado en el diario Oficial de las Comunidades Europeas el 14 de enero de 2004.

Esta gran cantidad de normativas es, en opinión de muchos juristas, un claro ejemplo de inflación legislativa. En la redacción de muchas de estas directivas y reglamentos ha primado más la presión política y, sobre todo, la de determinados grupos ambientalistas y multinacionales del sector agroalimentario, que la racionalidad

y la defensa del consumidor. Todo ello ha dado lugar a una situación compleja que ha afectado y afectará a todos los eslabones de la cadena de producción alimentaria, desde el agricultor al consumidor, pasando por las industrias de transformación y los distribuidores. Además, todas las evaluaciones sanitarias y medioambientales suponen un trabajo caro y complicado que deja fuera de la aplicación de esta tecnologías a muchas pymes.

En otros países fuera de la UE la situación es menos compleja. En Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA) hizo pública una declaración en 1992 en la que afirmaba que no era necesario desarrollar una legislación específica para la comercialización de los alimentos transgénicos, ya que la utilizada para evaluar la comercialización de los alimentos obtenidos por técnicas genéticas convencionales era suficiente al exigir un análisis detallado de la inocuidad higiénica, sanitaria y medioambiental del alimento final. Actualmente, la FDA requiere la evaluación previa de las modificaciones genéticas destinadas a producir alimentos o piensos, pero sin exigir etiquetado específico cuando el alimento es sustancialmente equivalente a sus alternativos convencionales. Hay una clara contradicción entre el modelo americano que evalúa el producto final sin interesarse por la técnica utilizada para obtenerlo, y el modelo europeo que se fija en ambas cuestiones. En otros países, como Australia, Canadá y Japón, el sistema es bastante similar al americano. Todavía existen países con una legislación muy laxa, o en discusión, donde se están comercializando alimentos transgénicos. Sin duda, todas estas diferencias pueden dar lugar a que se creen paraísos de permisividad que, en última instancia, rebajen las medidas encaminadas a asegurar la falta de un riesgo adicional en la comercialización de estos alimentos, algo a todas luces indeseable. En todo caso, en estos momentos la maraña burocrática y legislativa en torno a la venta de estos productos es el auténtico cuello de botella de su futura comercialización.

9.3. Bibliografía

BARAHONA, E. (2000). *Autorización del cultivo y comercialización de plantas transgénicas*. En *La biotecnología aplicada a la agricultura*, pp. 163-181. Mundi-Prensa, Madrid.

CALVO, M. D., PERIS, J, RAMÓN, D. (2000). *Normativa jurídica sobre los alimentos transgénicos*. En *Los transgénicos: ciencia polémica*, pp. 53-77. Fundación Hefame, Murcia.

10

Debate social en torno a la comercialización de los alimentos transgénicos



10.1. Las encuestas sobre los alimentos transgénicos

Se han llevado a cabo centenares de encuestas, sobre todo en Estados Unidos, Europa y Japón, para conocer la opinión de la sociedad sobre los alimentos transgénicos. La gran heterogeneidad de las poblaciones encuestadas, los distintos tipos de encuestas o la falta de neutralidad de algunas preguntas dificulta notablemente el poder extraer conclusiones generalizadas de las mismas. Con todo, es posible identificar ciertas características propias de cada sociedad. Por ejemplo, en Estados Unidos el conocimiento sobre biotecnología es bajo y su aceptación alta. En la UE la situación es contradictoria: en los países del norte de Europa el público tiende a estar informado acerca de esta tecnología, pero aduce objeciones éticas y morales. Por el contrario, en los países del sur de Europa el conocimiento de la biotecnología es menor, pero su aceptación mayor. En cualquier caso, las opiniones varían en función del tiempo. En general se puede concluir que el consumidor desconoce qué es biotecnología, ingeniería genética y cultivos o alimentos transgénicos. Pese a ello, hay un rechazo muy elevado a la aplicación de la ingeniería genética en animales de granja y mucho menor en lo referente a las plantas transgénicas o la producción de levaduras o bacterias lácticas transgénicas que produzcan alimentos y bebidas fermentadas. Se aceptan mejor las modificaciones que afectan positivamente al producto final y, por lo tanto, al consumidor. En la UE, los consumidores están unánimemente a favor del etiquetado de los productos transgénicos. Por el contrario, en Estados Unidos sólo uno de cada tres consumidores se preocupa por esta cuestión.

En nuestro país se dispone de pocos datos. A comienzos de los años noventa la producción de plantas resistentes a un herbicida era aceptable para el 69% de los españoles encuestados. Este valor apenas había variado en el año 2001, cuando en una encuesta del Centro de Investigaciones Sociológicas se concluía que hacer plantas transgénicas resistentes a heladas y plagas se calificaba con un 6,37 sobre una puntuación final de 10. En la misma encuesta, sólo el 17,9% de los encuestados sobre una población de 2492 individuos consideraba que estaba bastante o muy informado sobre biotecnología e ingeniería genética. En el año 2001 se ha realizado una encuesta entre universitarios españoles: sobre una población de 900 estudiantes de distintas facultades de la Universidad Complutense de Madrid, 46% tenían un gran desconocimiento sobre estas temáticas y, lo que es más grave, se mostraban indiferentes. Esta cifra explica por sí sola que, en la misma encuesta, más de 80% de los encuestados contestaran afirmativamente a la pregunta ¿cree que los alimentos transgénicos deberían ser permitidos si se demostrará que no ejercen ningún efecto negativo? (81% entre los alumnos de facultades de humanidades y ciencias sociales, 82% entre los alumnos de ciencias exactas y 93% entre los de ciencias de la salud).

Resulta importante recordar que los primeros cultivos transgénicos autorizados en la UE son claros ejemplos de desarrollos que sólo favorecen al productor. En un

entorno como el europeo no se podía haber comenzado con peores casos. Muy probablemente, este hecho sea otro de los puntos clave que explican el rechazo a los productos transgénicos en la UE. A pesar de haber comenzado con los mismos ejemplos, la respuesta de los consumidores en países como EEUU o Argentina ha sido diferente. En esta percepción tan distinta, sin duda tienen que ver los distintos grados de credibilidad que para un consumidor europeo tienen las autoridades europeas en seguridad alimentaria (sobre todo tras las crisis de las vacas locas y los pollos con dioxinas) frente a la credibilidad que la FDA tiene para la gran mayoría de consumidores norteamericanos. Si en el futuro se autorizaran nuevos productos cuyas propiedades favorecieran al consumidor, la situación podría variar.

Cuando se analizan las cifras entre países se obtienen datos significativos, ya que la percepción de riesgos y el interés por el consumo de transgénicos varía entre los mismos. Se han llevado a cabo encuestas que demuestran que la mayoría de consumidores en Alemania, Austria, Portugal y Suecia consideran la ingeniería genética un riesgo importante, mientras que en Estados Unidos, Grecia, Italia y Noruega sólo opina así una minoría. La actitud positiva hacia el consumo de alimentos transgénicos es muy alta en Canadá, Estados Unidos, Japón y Portugal, y muy baja en Alemania y Austria. Un país curioso es Portugal, ya que las encuestas revelan que el consumidor considera peligrosos los alimentos transgénicos pero los acepta. A nuestros efectos conviene destacar que en el último Eurobarómetro correspondiente al año 2002, España es el país de la UE con mejor opinión acerca de la biotecnología agroalimentaria con un valor en torno al 91% (http://europa.eu.int/comm/public_opinion/archives/eb/ebs_177_en.pdf). Este dato es relevante y debe ser tomado en consideración.

Durante la preparación de este documento, la Organización Mundial del Comercio ha condenado a la Unión Europea en el contencioso presentado ante esta organización por Argentina, Estados Unidos y Canadá contra la prohibición de la comercialización de alimentos transgénicos en el área comunitaria por razones de seguridad alimentaria. En la década de los ochenta, Europa era líder en la aplicación de la investigación biotecnológica en agroalimentación. Hoy, la fuerza de esta investigación, y especialmente de sus aplicaciones, está en otros países como Australia, China o Estados Unidos. Europa está, así, a punto de perder este tren de la innovación al caer en un debate cada día menos técnico y más ideológico. Esto no es nuevo en la historia de la alimentación europea. Salvando las distancias, se debe recordar que un rechazo parecido contra el café tuvieron los obispos católicos en el año 1500, el rey Carlos II de Inglaterra en 1675 o Federico el Grande en Alemania en 1777, aduciendo que este nuevo producto era la bebida de Satán o competía en consumo y ventas con el té inglés o la cerveza alemana.

10.2. Bibliografía

MUÑOZ, E. (2001). *Biotecnología y sociedad: encuentros y desencuentros*. Cambridge University Press, Madrid.

TODT, O. (2004). «El conflicto sobre la ingeniería genética y los valores subyacentes». *Sistema* 179-180: 89-102.

11

De bio-tecnología a un negocio de biotecnología



Crear una empresa requiere varios pasos importantes, desde la concepción de la idea hasta su implantación definitiva. En muchos casos, los problemas fundamentales surgen en la fase de implementación, en cuestiones relacionadas con la atracción de inversores y clientes, o incluso con la coordinación del equipo de gestión. Sin embargo, en muchas otras ocasiones las nuevas empresas de biotecnología fallan en la fase inicial de concepción de la idea. Tener una buena idea de negocio no es siempre equivalente a poseer una buena tecnología o un buen producto derivado de una investigación de primer nivel. En el sector de la biotecnología, el científico es un agente fundamental en el proceso de desarrollo tecnológico de la empresa, pero a menudo carece de la formación necesaria para valorar hasta qué punto una tecnología interesante puede ser la base para un negocio interesante. En este capítulo, trataremos del paso que hay que dar conceptualmente para pasar de pensar en una nueva tecnología en el área de la biotecnología a pensar en un negocio basado en dicha tecnología. Una serie de casos de empresas de biotecnología exitosas en el sector de la agroalimentación ilustrará cómo dichas empresas transformaron su tecnología en negocio. En la mayoría de las ocasiones lo hicieron tras aprender duramente la importancia de evaluar debidamente la adecuación de la tecnología a las posibilidades del mercado, empezando a aplicar dicha tecnología en una actividad concreta y descubriendo que la tecnología en sí misma no aportaba ninguna ventaja competitiva en el sector. Posteriormente, un reenfoque de la tecnología hacia dónde podía aportar valor a determinados clientes, les permitió desarrollar un negocio viable.

11.1. La biotecnología en la alimentación en España

11.1.1. ACTIVIDAD CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA

En términos relativos, el sector biotecnológico español se encuentra en una buena situación en las áreas relevantes para el sector alimentario, tanto en el aspecto científico (publicaciones) como tecnológico (patentes). A pesar de que la actividad empresarial se centra básicamente en el desarrollo de productos tecnológicos, estos son posibles sólo con el apoyo de los resultados y conocimientos que aporta la investigación científica.

A continuación presentamos un breve resumen de la evolución en los últimos años en España de publicaciones y patentes en esta área, indicadores que reflejan la actividad científica y tecnológica, respectivamente. Para escrutar la actividad científica se ha seleccionado un listado de publicaciones científicas recogidas en el *Science Citation Index* que se consideran las más representativas y de mayor impacto en el marco estricto de la biotecnología de alimentos¹ (tabla 2). La evaluación ha sido llevada a cabo por el CINDOC. Por lo que se refiere a las patentes, éstas se han seleccionado de bases de datos de la Oficina Española de Patentes y Marcas, la Oficina Europea de Patentes y el *World Patents Index*, en función de que, según la clasificación internacional de patentes, correspondieran a la categoría de biotecnología agroalimentaria.

¹ Recordemos que este documento se circunscribe a las aplicaciones de la biotecnología en el ámbito de la alimentación humana y deja fuera las aplicaciones en el sector agrario. Aun así es importante recordar y destacar que nuestro país tiene un número elevado de grupos de investigación públicos trabajando con éxito en biología vegetal básica y también en el diseño de plantas transgénicas para problemas de campo. Estos grupos se localizan fundamentalmente en Andalucía, Cataluña, la Comunidad Valenciana y Madrid, y pertenecen a distintas universidades públicas y a varios institutos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Tabla 2.
Listado de las
revistas del Science
Citation Index
consideradas en el
análisis de
publicaciones
científicas

| ÁREA | REVISTA |
|------------------------|---|
| Generales | <i>Biotechnology Progress</i> |
| | <i>Critical Reviews in Biotechnology</i> |
| | <i>Current Opinion in Biotechnology</i> |
| | <i>Food Biotechnology</i> |
| | <i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i> |
| | <i>Journal of Biotechnology</i> |
| | <i>Nature Biotechnology</i> |
| | <i>Trends in Biotechnology</i> |
| Animales | <i>Animal Biotechnology</i> |
| | <i>Animal Genetics</i> |
| | <i>Journal of Dairy Science</i> |
| | <i>Poultry Science</i> |
| Vegetales | <i>Molecular Breeding</i> |
| | <i>Molecular General Genetics (actualmente Molecular Genetics and Genomics)</i> |
| | <i>Planta</i> |
| | <i>Plant Cell</i> |
| | <i>Plant Journal</i> |
| | <i>Plant Molecular Biology</i> |
| | <i>Plant Physiology</i> |
| | <i>Theoretical and Applied Genetics</i> |
| | <i>Transgenic Research</i> |
| Microorganismos | <i>Applied Environmental Microbiology</i> |
| | <i>Applied Microbiology and Biotechnology</i> |
| | <i>International Journal of Food Microbiology</i> |
| | <i>Enzyme Microbial Technology</i> |

Observando el número de publicaciones en el período comprendido entre 2000 y 2004 (tabla 3), reflejo de la actividad científica, se aprecia una considerable actividad en esta área de alimentación, con una producción que se acerca a los 500 documentos. El área de mayor actividad es Biotecnología y Microbiología Aplicada, seguida por Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Botánica.

Tabla 3. Distribución anual de publicaciones en biotecnología y alimentación entre 2000 y 2004 por disciplinas científicas, factor de impacto medio en 2002 (FI2002) y nivel de investigación básica/aplicada

| Temas | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | Total | % | FI2002 | Nivel |
|---------------------------------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|------------|-------|--------|-------|
| Biología y Microbiología Aplicada | 48 | 54 | 38 | 25 | 40 | 205 | 43,16 | 2,999 | 3,83 |
| Microbiología | 33 | 40 | 18 | 27 | 27 | 145 | 30,53 | 2,884 | 3,68 |
| Ciencia y Tecnología de los Alimentos | 30 | 44 | 24 | 14 | 20 | 132 | 27,79 | 1,834 | 3,06 |
| Botánica | 28 | 32 | 28 | 19 | 21 | 128 | 26,95 | 3,509 | 4,00 |
| Genética y Herencia | 18 | 18 | 15 | 22 | 13 | 86 | 18,11 | 2,005 | 4,00 |
| Agronomía | 14 | 17 | 11 | 16 | 14 | 72 | 15,16 | 2,214 | 4,00 |
| Horticultura | 14 | 17 | 11 | 16 | 14 | 72 | 15,16 | 2,214 | 4,00 |
| Agricultura, Multidisciplinar | 19 | 21 | 17 | 3 | 7 | 67 | 14,11 | 1,915 | 3,00 |
| Química Aplicada | 19 | 21 | 17 | 3 | 7 | 67 | 14,11 | 1,915 | 3,00 |
| Bioquímica y Biología Molecular | 8 | 19 | 11 | 9 | 4 | 51 | 10,74 | 3,328 | 4,00 |
| Agricultura y Ganadería | 4 | 3 | 10 | 10 | 6 | 33 | 6,95 | 1,560 | 3,45 |
| Micología | 3 | 7 | 3 | 3 | 2 | 18 | 3,79 | 2,340 | 4,00 |
| Biométodos | 2 | 0 | 1 | 3 | 1 | 7 | 1,47 | 2,983 | 4,00 |
| Biología Celular | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 3 | 0,63 | 10,751 | 4,00 |
| Total real | 108 | 128 | 95 | 65 | 79 | 475 | | | |

La inmensa mayoría de los autores son científicos afiliados a universidades (60%) o al CSIC (35%), mientras que la aportación de las empresas representa un 8% (tabla 4). Los centros del CSIC se encuentran entre los centros que producen más documentos.

Tabla 4. Distribución anual de las publicaciones por sectores institucionales

| Sectores institucionales | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | Total | % |
|------------------------------|------|------|------|------|------|-------|-------|
| Universidad | 69 | 81 | 55 | 34 | 48 | 287 | 60,42 |
| CSIC | 35 | 45 | 33 | 29 | 23 | 165 | 34,74 |
| Administración | 10 | 13 | 9 | 4 | 9 | 45 | 9,47 |
| Empresas | 7 | 8 | 9 | 9 | 7 | 40 | 8,42 |
| CSIC-Universidad | 11 | 9 | 7 | 3 | 6 | 36 | 7,58 |
| Otros OPI | 1 | 4 | 5 | 6 | 5 | 21 | 4,42 |
| Otros | 3 | 0 | 2 | 0 | 0 | 5 | 1,05 |
| Entidades sin ánimo de lucro | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 4 | 0,84 |
| Sector sanitario | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0,63 |
| Organismos internacionales | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0,21 |

La Comunidad Valenciana y Madrid concentran el mayor número de publicaciones (22% cada una), seguidas de cerca por Andalucía (20%) y Cataluña (17%) (tabla 5). Conviene recordar de nuevo que estas cifras hacen estricta referencia a las aplicaciones de la biotecnología en alimentación. De considerarse el global de la biotecnología agroalimentaria habría diferencias significativas. Es importante remarcar el papel de las colaboraciones entre instituciones, que se reflejan en un 57% de publicaciones en las que científicos afiliados a laboratorios distintos trabajan conjuntamente.

| Centros | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | Total | % | FI2002 | Nivel |
|---------------------------------------|------|------|------|------|------|-------|------|--------|-------|
| I. Agroq. Tec. Alim. CSIC, Valencia | 8 | 11 | 9 | 7 | 9 | 44 | 9,26 | 2,790 | 3,50 |
| Fac. Biol. U. Valencia | 5 | 7 | 6 | 1 | 3 | 22 | 4,63 | 3,025 | 3,77 |
| I. Biol. Mol. Cel. Plant. CSIC-UPV | 6 | 4 | 4 | 3 | 2 | 19 | 4,00 | 3,994 | 3,88 |
| INIA, Madrid | 1 | 3 | 5 | 5 | 5 | 19 | 4,00 | 2,946 | 3,72 |
| I. Valenc. Inv. Agraria, Valencia | 4 | 4 | 4 | 2 | 4 | 18 | 3,79 | 3,208 | 3,75 |
| I. Rec. Tecnol. Agroalim., Barcelona | 2 | 3 | 4 | 2 | 5 | 16 | 3,37 | 2,367 | 3,47 |
| Ins. Biol. Molec. CSIC, Barcelona | 2 | 6 | 1 | 5 | 2 | 16 | 3,37 | 3,425 | 3,93 |
| I. Agric. Sosten. CSIC, Córdoba | 3 | 4 | 2 | 4 | 2 | 15 | 3,16 | 2,195 | 4,00 |
| ETSI. Agrónomos, UPM | 4 | 3 | 4 | 2 | 0 | 13 | 2,74 | 3,792 | 4,00 |
| Fac. Vet. UAB | 0 | 0 | 4 | 6 | 2 | 12 | 2,53 | 1,543 | 3,58 |
| I. Fermentaciones Ind., CSIC, Madrid | 1 | 2 | 4 | 2 | 3 | 12 | 2,53 | 1,976 | 3,33 |
| Inst. Grasa, CSIC, Sevilla | 5 | 1 | 5 | 1 | 0 | 12 | 2,53 | 2,283 | 3,42 |
| ETSI. Agron. Mont. U. Córdoba | 0 | 6 | 1 | 3 | 1 | 11 | 2,32 | 2,201 | 3,82 |
| C. Nac. Biotecnol. CSIC, Madrid | 5 | 1 | 3 | 0 | 1 | 10 | 2,11 | 4,191 | 3,63 |
| Fac. Biol. U. Sevilla | 3 | 4 | 2 | 0 | 1 | 10 | 2,11 | 2,150 | 3,88 |
| Fac. Cienc. U. Córdoba | 1 | 4 | 2 | 1 | 1 | 9 | 1,89 | 4,276 | 3,50 |
| Fac. Med. U. Oviedo | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 9 | 1,89 | 2,854 | 3,44 |
| Fac. Veterinaria, UCM | 3 | 4 | 1 | 1 | 0 | 9 | 1,89 | 2,436 | 3,56 |
| I. Bioq. Veg. Fot. CSIC-U. Sevilla | 1 | 4 | 2 | 0 | 2 | 9 | 1,89 | 3,492 | 3,89 |
| I. Catálisis Petroleoq., CSIC, Madrid | 0 | 3 | 4 | 0 | 2 | 9 | 1,89 | 1,808 | 3,89 |
| I. Inv. Marinas CSIC, Vigo | 2 | 4 | 1 | 0 | 1 | 8 | 1,68 | 1,862 | 3,38 |
| Univ. Valencia (varios) | 0 | 2 | 1 | 3 | 2 | 8 | 1,68 | 2,661 | 3,88 |
| Fac. Biol. U. Santiago | 2 | 4 | 1 | 0 | 0 | 7 | 1,47 | 3,279 | 3,43 |
| Fac. Farm. U. Santiago | 2 | 4 | 1 | 0 | 0 | 7 | 1,47 | 2,438 | 3,43 |
| Fac. Farm. U. Valencia | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 7 | 1,47 | 4,421 | 3,57 |
| I. Rec. Tecnol. Agroalim., Lleida | 0 | 2 | 2 | 3 | 0 | 7 | 1,47 | 1,590 | 3,57 |
| Univ. Madrid (sin identificar) | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 7 | 1,47 | 3,358 | 3,57 |
| C. Edaf. Bio. Apl. Seg. CSIC, Murcia | 3 | 2 | 0 | 1 | 0 | 6 | 1,26 | 2,497 | 3,20 |
| C. Inv. Biológicas (CIB) CSIC, Madrid | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 6 | 1,26 | 2,583 | 4,00 |
| Fac. Vet. U. Zaragoza | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 | 6 | 1,26 | 2,392 | 3,17 |
| I. Prod. l. ácteos CSIC, Oviedo | 1 | 0 | 0 | 2 | 3 | 6 | 1,26 | 2,381 | 3,50 |
| ETSI. Agron. U. Publ. Navarra | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 5 | 1,05 | 3,336 | 3,80 |
| Fac. Biol. U. León | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 5 | 1,05 | 2,912 | 4,00 |
| Fac. Cienc. U. Granada | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 5 | 1,05 | 2,532 | 4,00 |
| Fac. Cienc. U. La Coruña | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 5 | 1,05 | 1,916 | 3,40 |
| Fac. Cienc. U. Málaga | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 5 | 1,05 | 8,205 | 3,80 |
| Fac. Química, UCM | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 5 | 1,05 | 1,773 | 4,00 |
| Inst. Biotecnol., Univ. León | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 5 | 1,05 | 2,084 | 3,75 |
| Univ. Politec. Valencia (varios) | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 5 | 1,05 | 3,469 | 3,40 |

Tabla 5.
Centros con mayor producción de publicaciones (cinco o más documentos)

La actividad tecnológica, medida por las solicitudes de patentes, es menor, y aun así considerable con respecto a otros sectores. El número de patentes de titularidad española en el ámbito de la biotecnología agroalimentaria, cuya solicitud fue publicada en el período 2000-2004, es de 64, de las cuales el 45% fueron concedidas en ese mismo periodo. Las instituciones del sistema público de I+D (universidades y CSIC) constituyen el grupo con mayor solicitud de patentes publicadas. Con todo, de forma individual sólo acumulan más de una solicitud las universidades de Málaga, Sevilla, Córdoba, Pública de Navarra, Salamanca y Valencia. Las empresas aparecen como solicitantes en un 28% de los casos. La empresa que acumula más solicitudes es Newbiotechnic (11%). Otra empresa que destaca por su actividad en obtención de patentes es Antibióticos SAU (4.6%) (tabla 6). A pesar de que la obtención de patentes es un reflejo aceptable del desarrollo tecnológico del sector, es necesario recordar que la tasa de solicitud de patentes puede representar una subestimación de la actividad tecnológica, especialmente en el sector empresarial donde la utilización del secreto industrial como método de protección industrial no es infrecuente.

Tabla 6.
Solicitantes de dos o más patentes

| N.º de solicitudes | Solicitante |
|---------------------------|--|
| 23 | <i>Consejo Superior de Investigaciones Científicas</i> |
| 7 | <i>Newbiotechnic</i> |
| 4 | <i>Universidad de Málaga</i> |
| 4 | <i>Universidad de Sevilla</i> |
| 3 | <i>Antibióticos SAU</i> |
| 3 | <i>Ruffles, G.K.</i> |
| 3 | <i>Universidad de Córdoba</i> |
| 3 | <i>Universidad Pública de Navarra</i> |
| 3 | <i>Universidad de Salamanca</i> |
| 3 | <i>Universidad de Valencia</i> |
| 3 | <i>Vitatene</i> |
| 2 | <i>AMC Chemical (ES)</i> |
| 2 | <i>Puleva Biotech</i> |
| 2 | <i>Universidad Politécnica de Valencia</i> |

Observando las instituciones activas tanto en publicaciones como en patentes en la tabla 7 —básicamente el CSIC y algunas universidades—, se detecta una estrecha relación entre ambas actividades (con un coeficiente de correlación de 0,96). Este vínculo reafirma el ya muy generalmente asumido planteamiento de que los conocimientos científico y tecnológico están íntimamente relacionados y que uno hace posible el otro en un proceso de retroalimentación continua. Es probable que

esta simbiosis entre ciencia y tecnología se produzca no sólo en las instituciones o departamentos, donde científicos e inventores interactúan activamente, sino también personalmente, con investigadores que son a la vez autores de trabajos científicos y de innovaciones tecnológicas.

| Centros | Publicaciones | | Patentes | |
|---|---------------|-----|----------|-----|
| | Número | % | Número | % |
| CSIC | 172 | 36 | 23 | 35 |
| Universidad de Valencia | 37 | 8 | 3 | 5 |
| INIA, Madrid | 19 | 4 | 1 | 2 |
| I. Valenc. Innovación Agraria, Valencia | 18 | 4 | 1 | 2 |
| I. Rec. Tecnológica Agroalimentaria, Barcelona | 16 | 3 | 1 | 2 |
| ETSI Agrónomos, UPM | 13 | 3 | 1 | 2 |
| Universidad de Córdoba | 20 | 4 | 3 | 5 |
| Universidad de Sevilla | 19 | 4 | 4 | 6 |
| Universidad Complutense de Madrid | 14 | 3 | 1 | 2 |
| Universidad de Santiago | 14 | 3 | 1 | 2 |
| Universidad Pública de Navarra | 5 | 1 | 3 | 5 |
| Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada | 5 | 1 | 1 | 2 |
| Universidad de Málaga | 5 | 1 | 4 | 6 |
| Universidad Politécnica de Valencia | 5 | 1 | 2 | 3 |
| Otros | 114 | 24 | 16 | 25 |
| Total | 476 | 100 | 65 | 100 |

Tabla 7.
Relación entre publicaciones y patentes*

* Solo agregando centros con cinco o más publicaciones.

Se puede concluir que España se perfila como un lugar bastante atractivo para la creación de empresas de biotecnología en alimentación, dada la importante base de conocimiento científico en esta área —figura octava en la clasificación mundial de publicaciones en biotecnología— y su vinculación con la tecnología —en este caso, figura en el puesto diecisiete (para los años 1992-2001) en los países que patentan en biotecnología (GLÄNZEL *et. al.* 2003)—. Este hecho puede conferir una ventaja competitiva en términos de acceso a la investigación científica y a los propios científicos que, por otro lado, parecen ya implicados en cierta medida con el desarrollo de tecnología. El principal obstáculo que parece tener que superarse es trasladar esta simbiosis entre ciencia y tecnología desde las universidades y organismos públicos de investigación a las empresas, que son las mejor posicionadas para introducir la tecnología en el mercado.

11.2. Crear una empresa en el sector de la biotecnología

La creación de una empresa en el sector biotecnológico implica un doble reto. El primero es común al que se enfrenta cualquier empresa en cualquier sector, el desarrollo de una ventaja competitiva. Sin embargo, en biotecnología, el necesario vínculo de la actividad empresarial con la científica, como se ha indicado en el apartado anterior, hace especialmente compleja la creación de esta ventaja competitiva. Por ello, es necesario tener en cuenta las características de la actividad empresarial en el sector biotecnológico antes de ilustrar cuáles son las cuestiones que se deben plantear en el proceso de creación de una empresa para el desarrollo de una ventaja competitiva sostenible.

11.2.1. PARTICULARIDADES DEL SECTOR

La identificación y el desarrollo de cualquier aplicación comercial en biotecnología están estrechamente ligados al conocimiento científico. De los avances científicos derivados de la investigación básica surgen ideas, técnicas y metodologías necesarias para el desarrollo de aplicaciones con fines comerciales. Estas aplicaciones, sin embargo, no son producto inmediato de la investigación básica, sino que, a su vez, requieren un proceso de investigación aplicada, que tiene como objetivo explícito el desarrollo de un producto o proceso con fines comerciales. Esta investigación aplicada necesita y depende no sólo de los resultados de la investigación básica, sino también del mismo conocimiento científico generado en ella. Es decir, los científicos son a menudo piezas clave para hacer el salto del laboratorio al mercado, ya que sus conocimientos, a menudo difíciles de transmitir, los convierten en los mejor posicionados para detectar qué aplicaciones industriales son tecnológicamente factibles. Por ello, es crítico contar con una base científica relevante capaz de apoyar iniciativas empresariales en el sector. En este sentido, España cuenta con un sector biotecnológico en buena forma en las áreas relevantes para el sector alimentario, tanto científica como tecnológicamente.

Sin embargo, oportunidad tecnológica no es sinónimo de oportunidad de mercado. Es decir, lo que es factible llevar al mercado no es necesariamente lo que el mercado valora. Posiblemente debido a que la educación científica no incluye formación empresarial (a diferencia de la de los ingenieros), el científico se olvida con frecuencia del mercado al evaluar las potenciales aplicaciones industriales. Ello implica, a menudo, la necesidad de una visión gestora que ayude a identificar la viabilidad comercial de los potenciales productos tecnológicos. Es decir, ambas visiones, la científica y la empresarial tienen que complementarse para conseguir unir las dos oportunidades, la tecnológica y la de mercado. Tal y como ilustran los casos que presentamos en el siguiente apartado, este hecho es crítico para el éxito de cualquier incursión científica al mercado. Esta no es una tarea fácil, ya que im-

plica o bien la adquisición de formación empresarial por parte del científico y/o, si hay especialización entre ciencia y gestión, una comunicación entre lenguajes que poco tienen en común.

Otro hecho que se ha de tener en cuenta en las incursiones empresariales en este sector es el factor tiempo. La investigación básica y aplicada, necesarias para el desarrollo de nueva tecnología, consumen cantidades sustanciales de tiempo y dinero, que sólo consiguen rentabilizarse una vez se lanza el producto al mercado. Para una empresa recién creada es difícil sobrevivir invirtiendo en la investigación de una aplicación industrial que requiera muchos recursos antes de poder ser comercializada. Es crucial conseguir llevar al mercado aplicaciones suficientemente avanzadas tecnológicamente para que puedan generar ingresos con la mayor brevedad posible. Es decir, no sólo se debe tener en cuenta si una aplicación es viable tanto en los laboratorios como en el mercado, sino el tiempo que tardará en serlo. Se debe pasar del laboratorio al negocio —o al laboratorio de la empresa— cuando la investigación esté en fases suficientemente avanzadas. O, como ilustran algunos de los casos presentados, se debe empezar con aplicaciones que requieran inversiones mínimas en investigación y que permitan generar unos ingresos esenciales para la supervivencia en el corto así como en el largo plazo, ya que se reinvierten en la investigación de las aplicaciones que requieren más recursos.

11.2.2. CREAR UNA VENTAJA COMPETITIVA EN BIOTECNOLOGÍA

Las oportunidades de negocio son la base para el éxito de un nuevo concepto de negocio. En un sector estancado como el de la alimentación, el mercado de los ingredientes funcionales ofrece buenas perspectivas de crecimiento. En 1994, Danone lanzó *Actimel*, un yogur líquido probiótico que afirmaba reportar beneficios para la salud y que se convirtió en un éxito increíble de ventas, con unos ratios de crecimiento anuales de más del 40% y una penetración del 30% en los hogares españoles. Hoy Danone vende más de 4,5 millones de botellas de *Actimel* al día. Con este nuevo posicionamiento, Danone creó valor añadido no sólo en el segmento del yogur tradicional, sino que al mismo tiempo entró en el segmento de los productos para el desayuno y los tentempiés, combinando una creciente concienciación de los beneficios para la salud de los productos lácteos probióticos con un oportuno diseño del envase y fuertes campañas publicitarias. Así, Danone construyó una ventaja competitiva en el negocio de los productos lácteos probióticos. Con la introducción de *Danacol* en abril del 2004, un yogur que bloquea la absorción del colesterol «malo» en el intestino, Danone espera sostener y extender su ventaja competitiva en el sector de la alimentación funcional. Aunque no fue la primera empresa en entrar en el segmento de productos lácteos funcionales, Danone creó una ventaja competitiva sostenible combinando innovación del producto y del envase con su destreza en *marketing*.

Para discernir si una idea de negocio puede desembocar en una ventaja competitiva permanente, es necesario responder a tres cuestiones clave:

- a) ¿Qué valoran nuestros clientes?
- b) ¿Hasta qué punto nuestra oferta es única?
- c) ¿Es nuestra posición sostenible en el largo plazo?

11.2.2.1. ¿Qué valoran nuestros clientes?

Para poder vender un producto o servicio, nuestra oferta debería ser capaz de crear valor añadido para nuestros clientes potenciales o para los clientes de nuestros clientes. Un aditivo alimentario, por ejemplo, podría mejorar las características relevantes para el consumidor del producto final de una empresa alimentaria, dándole un sabor o color más atractivo o haciéndolo más saludable. De igual manera, un diagnóstico para alimentos genéticamente modificados o para un microorganismo podría mejorar el proceso de manufactura de una empresa alimentaria, ahorrándole costosas devoluciones. En ambos casos, nuestro cliente, la empresa alimentaria, valora nuestro producto tanto si reduce sus costes como si incrementa el valor aportado a los clientes y, en consecuencia, estará dispuesto a pagar por dicho producto o servicio. En estos casos específicos, un análisis de costes y una investigación de mercado, respectivamente, podrían permitirnos incluso cuantificar el máximo que cada cliente está dispuesto a pagar por el producto y averiguar qué clientes pueden valorarlo más. Esto nos permitiría definir el alcance de nuestro negocio: ¿a qué consumidores nos dirigimos y qué productos y servicios les ofrecemos?

11.2.2.2. ¿Hasta qué punto nuestra oferta es única?

Proporcionar un producto o servicio capaz de crear valor añadido a nuestros clientes no es suficiente para desarrollar un concepto de negocio exitoso. Para poder capturar parte del valor añadido que nuestra oferta genera, es necesario cierto grado de exclusividad en nuestro producto, de forma que el acceso a los clientes que valoran nuestra oferta esté garantizado y protegido. La exclusividad puede proceder de varias fuentes. La más obvia es la protección legal que proporcionan los derechos de propiedad intelectual en la forma de patentes sobre ingredientes, microorganismos genéticamente modificados o procesos. Sin embargo, la propiedad intelectual a menudo no proporciona una protección suficiente del concepto de negocio. Como alternativa, el acceso exclusivo a las materias primas, el proceso de producción de ingredientes o el cultivo a escala de microorganismos, por ejemplo, pueden proteger la exclusividad de nuestra oferta a través del *know-how* intrínsecamente unido a estos procesos, que a menudo puede ser protegido mediante el secreto. Por otra parte, una reputación de calidad en los productos o pro-

cesos ofrecidos y el consiguiente desarrollo de nuestra marca pueden proporcionar una exclusividad a nuestra oferta, que haga que los clientes estén dispuestos a pagar más por ella que por cualquier otra de las alternativas existentes. En consecuencia, cualquier iniciativa empresarial debe considerar cuidadosamente las fuentes de su exclusividad, que puede proceder de la tecnología en sí misma, del proceso de manufactura, de un acceso privilegiado a las materias primas o del trato con el cliente a través de una buena reputación, del nombre de marca o del acceso preferencial.

11.2.2.3. ¿Es nuestra posición sostenible en el largo plazo?

Por último, tener una oferta exclusiva que genere valor añadido para nuestros clientes no garantiza un negocio sostenible. Nuestra oferta no sólo debe poseer cierto grado de exclusividad, sino que no deben existir alternativas comparables que puedan surgir en el corto plazo y amenazar nuestro posicionamiento. La amenaza más obvia para cualquier negocio es el riesgo de imitación. Si un concepto de negocio es rentable, probablemente acaparará la atención de competidores potenciales que intentarán capturar parte del valor creado por nuestra propuesta a través de la introducción de productos o servicios similares. Existen varias alternativas para establecer distancias con posibles competidores, a través de las ventajas de la producción a gran escala, el aprendizaje, la experiencia y la inversión en reputación que permita mantener la clientela.

Sin embargo, la amenaza más importante para nuestro negocio es la posibilidad de sustitución de nuestra oferta por una alternativa menos obvia, que pueda cubrir el mismo tipo de necesidades para el mismo tipo de clientes, pero desde un punto de partida muy diferente. La mayoría de los problemas de visión, por ejemplo, pueden remediarse usando gafas: mientras que las lentes de contacto constituyen un sustituto obvio de las gafas, la cirugía ocular es una tecnología relativamente nueva que amenaza tanto al negocio de la producción de gafas como al de lentes de contacto. De igual manera, ingredientes funcionales muy diferentes podrían actuar como sustitutos y dar unos beneficios nutracéuticos similares en el producto final. Es el caso de dos ingredientes naturales (esteroles y estanoles) que reducen el colesterol «malo», cuyo proceso de extracción está patentado. *Benecol* (estanoles) de la compañía finlandesa Raisio se lanzó como alimento funcional en 1995 y fue seguido por *Danacol* (esteroles) de Danone, y *Reduacol* (esteroles) de Forbes Medi-Tech en los años siguientes. Aún hoy, estas empresas siguen luchando para rentabilizar unas inversiones realizadas a lo largo de años con la expectativa de que los ingredientes para la reducción del colesterol generarían un negocio rentable y sostenible. A pesar de que Raisio disfrutó de unos años de ventaja con Benecol, sólo diez años después está cerca del punto muerto. Este hecho ilustra que tener un producto y una tecnología patentada no es suficiente para conseguir una ventaja competitiva sostenible.

11.2.2.4. Ventaja competitiva sostenible

Considerar detalladamente las cuestiones anteriores puede ser muy útil para evaluar hasta qué punto una tecnología explotada en el sector de la biotecnología puede ser la base de una ventaja competitiva sostenible. Para los científicos que trabajan en el campo de la biotecnología, esto probablemente requiera un cambio de mentalidad, como es pasar de pensar en las posibles contribuciones científicas de su trabajo a analizar la posible aportación de éstas en un negocio.

11.3. Algunas ilustraciones

En esta sección, presentamos casos de empresas que operan en distintos sectores de la biotecnología, con diversos posicionamientos y estrategias que ejemplifican cómo se puede casar oportunidad tecnológica con oportunidad de mercado pensando en el *negocio de la biotecnología*. Estos casos han sido seleccionados para ilustrar un variado abanico de tipos de empresas en cuanto a sus fundadores, sus fuentes de financiación, su situación respecto a la aportación de valor en la cadena de alimentación,² su problemática de transición de la idea científica a la necesidad de mercado y su estrategia de creación y apropiación de valor. La información que figura en los casos procede de las entrevistas con gerentes y/o fundadores de las empresas, complementada, en el caso de empresas públicas, con información de sus memorias anuales.

11.3.1. BIÓPOLIS

Áreas de actividad: *Producción y purificación de microorganismos y metabolitos celulares*

Principal producto: *Producción de microorganismos a la carta*

Inicio actividad: *2003*

Plantilla (2005): *10 trabajadores*

Aportación de valor en la cadena alimentaria: *Distribución al consumidor final*

Cliente potencial: *Industria de transformación alimentaria*

Spin-off del CSIC fundada por un investigador de este centro, Biópolis nace con una fuerte base científica que le permite desarrollar una tecnología de producción de microorganismos para la industria de alimentación. La incorporación de experiencia gestora permite advertir que la ciencia no debe determinar el producto, sino que debe hacerlo la necesidad del mercado. Así, Biópolis identifica aplicaciones que aporten suficiente valor añadido al consumidor final, suficiente como para interesar a los productores en la utilización de los microorganismos a la carta que desarrolla.

A finales de los años noventa un equipo de investigadores del CSIC consigue un proyecto FEDER de la Unión Europea (Fondos Europeos de Desarrollo Regional) para la construcción de una planta piloto en fermentación para la producción de aditivos, iniciadores y kits de diagnóstico de interés en la industria alimentaria (principalmente vitivinícola y láctea). El investigador principal del proyecto es catedrático de la Universitat de València y científico del Instituto de Agroquímica y Tecnolo-

² Consideramos que la cadena de actividades secuenciales (conocida como «cadena de valor») que constituyen la industria de la biotecnología alimentaria podemos dividirla en: 1) Agricultura-Materias primas, 2) Distribución-Servicios, 3) Alimentos funcionales y 4) Distribución al consumidor final. Las operaciones de las empresas que actúan en esta industria pueden situarse en uno o varios de estos eslabones de la cadena: es allí donde aportan valor.

gía de los Alimentos (IATA) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Al finalizar la financiación, surge la propuesta de seguir trabajando con los equipos, la tecnología y el personal del proyecto. Con la intención de conseguir autofinanciación, se sugiere el formato de empresa participada por el CSIC, una situación que no se había dado nunca hasta ese momento y que fue complicada de gestionar. La formación de la empresa se materializa en 2003 mediante la creación de una *spin-off* del CSIC bajo el nombre de Biópolis.

Se consigue la participación del CSIC en el proyecto, que se materializa con una participación valorada en el 40% de acciones de la empresa, y de importantes socios industriales, como el grupo Natra y la Corporación Alimentaria Peñasanta, además del apoyo de una sociedad de capital riesgo.

La idea inicial con la que nace Biópolis es la producción y purificación de microorganismos y metabolitos celulares de alto valor añadido para la industria alimentaria. Concretamente, al principio se piensa en enfocar la actividad comercial de la empresa al sector vitivinícola, debido a la experiencia del fundador en la selección y mejora genética de levaduras vínicas y de producción de enzimas de interés enológico. Así, el primer *producto* que se pretende desarrollar es un microorganismo para potenciar el aroma de los vinos. Sin embargo, con la incorporación de un gestor con experiencia en el sector de alimentación, se realiza una prospección del mercado potencial, que revela que el aroma en el vino no es una característica que aporte suficiente valor al consumidor final como para que resulte rentable a los productores invertir en mejorarlo. Se identifican, no obstante, oportunidades de mercado en otras aplicaciones, donde los aditivos o los microorganismos pueden aportar mejoras en el producto alimenticio suficientemente valoradas por parte del consumidor final, como los compuestos funcionales, o por parte de los mismos productores, como el uso de probióticos. Estas oportunidades surgen indistintamente del laboratorio y del mercado, aunque en el primer caso se debe analizar su viabilidad comercial y, en el segundo, su viabilidad tecnológica. Esto requiere un acercamiento del lenguaje y la visión científica con el enfoque de gestión, que se consigue sólo después de muchas horas y kilómetros de trabajo conjunto. Uno de sus primeros productos con éxito son los intermediarios de síntesis biotecnológicos para la industria farmacéutica y química.

La estrategia es colaborar con el cliente industrial del sector alimentario —funcional y de bebés— y farmacéutico, compuesto mayoritariamente por empresas españolas de tamaño medio, para identificar características que añadan valor a sus productos. Después, el equipo científico de Biópolis diseña y produce «a la carta» microorganismos o aditivos que proporcionen los efectos deseados. Biópolis, pues, crea valor con las actividades en investigación básica, que le permiten diseñar microorganismos adecuados para las necesidades de cada cliente. El diseño de probióticos a la carta es, de hecho, su apuesta para la sostenibilidad de la empresa en el corto plazo. Fruto de este trabajo y de inversiones más dirigidas al largo plazo, Biópolis pretende desarrollar un banco de microorganismos que le permita acudir directamente al cliente.

Dos aspectos, uno científico y el otro empresarial, hacen único el “producto” que ofrece Biópolis y, por lo tanto, que le permiten capturar valor. Por un lado, se trata del conocimiento científico básico al que Biópolis tiene acceso, no sólo el de sus propios científicos y técnicos, sino el de muchos académicos de distintas especialidades del CSIC. Esto es posible gracias a su localización en el Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA) en el campus científico de la Universitat de València. Este hecho le permite actuar con rapidez y rigurosidad en su investigación, ya que tiene disponibles bases de datos de información bibliográfica, puede acudir a investigadores especializados en distintas áreas —con los que se establecen contratos de colaboración— y está permanentemente informado de los avances en investigación básica mediante el contacto informal con la comunidad universitaria. Así mismo, puede explotar patentes desarrolladas por el CSIC con anterioridad, que le han sido transferidas o licenciadas. Por otro lado, Biópolis puede capturar valor gracias a su capacidad en escalar la producción del microorganismo desarrollado en distintos niveles, lo que requiere equipos y desarrollo de biosensores que controlen la precisión de las variables del cultivo. Ello le permite ser no sólo un proveedor de servicios, sino también de materias primas.

La sostenibilidad del posicionamiento de Biópolis depende básicamente de su capacidad para replicar su entorno, no exenta de dificultades. Este entorno permite a la empresa estar rodeada de un ambiente científico crucial para desarrollar investigación básica con fines aplicados a la industria y con el propósito de conseguir rentabilidad. Para poder conseguir estos fines, se necesita de una celeridad muy difícil de conseguir fuera de un entorno como éste. La prueba de la irreplicabilidad de este entorno, incluso por parte de la misma Biópolis, está en el hecho de que la empresa, pese a su crecimiento, se ha resistido a abandonar sus instalaciones iniciales en el IATA.

La evolución positiva de Biópolis en sus dos años de vida se refleja tanto en el número creciente de proyectos contratados (12 en 2004, 25 en 2005), lo que supuso triplicar la cifra de negocio y llegar en 2005 al punto muerto (beneficio y pérdidas cero), como en el número de empleados, que creció desde cuatro en 2003 a diez en 2005. Así mismo, se ha doblado el espacio que ocupan las instalaciones de la empresa, que se prevé aumentar en diez veces en un futuro próximo.

11.3.2. NATRACEUTICAL

Áreas de actividad: *Elaboración y comercialización de alcaloides, ingredientes nutracéuticos y otros principios activos*

Principal producto: *Ingredientes nutracéuticos*

Inicio actividad: *2002*

Plantilla (2004): *116 trabajadores*

Aportación de valor en la cadena alimentaria: *Alimentos funcionales*

Cliente potencial: *Industria de transformación alimentaria*

Natraceutical nace al aglutinar en una compañía todas las actividades de biotecnología del Grupo Natra. La idea de negocio es la provisión de ingredientes nutracéuticos que, añadidos a los alimentos finales, los transforman en funcionales. Para potenciar esta línea de negocio, la empresa ha apostado recientemente por reposicionarse como proveedor de innovación en la industria alimentaria, ofreciendo a sus clientes asesoramiento en todas las fases del desarrollo de un producto funcional. Actualmente, la principal línea de negocio en cuanto a facturación aún es la fabricación de principios activos como la cafeína purificada.

Natraceutical se constituye en 2002 para reunir las actividades de biotecnología de alimentación del Grupo Natra S.A., dedicado a la extracción de ingredientes del cacao y del café. En 2002, Natraceutical inicia su cotización en la Bolsa española, segmento Nuevo Mercado. Natra participa en el accionariado de la empresa —en 2005 posee el 62,66%—. En el momento de la salida a Bolsa se estableció como objetivo que, con el tiempo, Natra se quedara con el 75% de las acciones.

La idea inicial de negocio es posicionarse como proveedor de ingredientes funcionales a empresas medianas y grandes del sector de la alimentación, a partir de la experiencia en la extracción de ingredientes del Grupo Natra. Se trata de aprovechar la oportunidad que ofrecen unas tasas anuales de crecimiento del 17% al 30% de este segmento de la alimentación. Natraceutical aporta valor a sus clientes, ofreciéndoles ingredientes nutracéuticos, que, añadidos a los productos alimentarios finales, les aportan propiedades nutricionales o de prevención de enfermedades, características que responden a las necesidades actuales de los consumidores finales. Natraceutical realiza estudios de percepción social de necesidades, en los que analiza qué propiedades funcionales u organolépticas valoran los consumidores finales en cada alimento y, en base a ello, desarrolla el producto para su cliente. Además el enfoque hacia el consumidor final le permite ofrecer unos ingredientes funcionales con unas características que facilitan su aceptación social. Asimismo, diseña sus ingredientes de manera que aporten un beneficio fácilmente medible y que se pueda lograr en el corto plazo y con el consumo habitual del producto. Aparte realiza estudios clínicos para sustentar las alegaciones funcionales de sus ingredientes. De esta manera, satisfaciendo las necesidades y exigencias del consumidor final, Natraceutical ofrece valor a sus clientes. Entre los primeros ingredientes funcionales exitosos que desarrolló, se encuentran el polvo de grano

de cacao, el polvo de oliva, el extracto de cacao con polifenoles o el extracto de valeriana.

Natraceutical captura valor, desde la perspectiva de la investigación, mediante la protección por patentes de los resultados de su I+D, de modo que garantiza así al cliente la exclusividad del ingrediente o del proceso, exclusividad que puede acordarse completa o restringida en su mercado. Natraceutical también goza de la exclusividad en el aspecto productivo en el acceso a las materias primas. A través de sociedades del grupo Natra, dispone de filiales en Guinea, Costa de Marfil y Brasil, que gestionan el acceso, a menudo complejo, a materias primas africanas y amazónicas. En algunos casos, como el de un ingrediente derivado de la corteza de un árbol africano, Natraceutical dispone del control casi exclusivo del acceso a esta materia prima. Además, se diferencia de la competencia con la especialización en ingredientes (en alcaloides, polifenoles y antioxidantes naturales, y derivados del cacao y chocolate) y, principalmente, en el servicio integral que ofrece a sus clientes. Consciente de que los alimentos funcionales son una manera de innovar el producto en un sector estancado —en el sector lácteo, por ejemplo, el crecimiento de facturación en el 2003 se debió exclusivamente a los alimentos funcionales—, Natraceutical se posicionó como proveedor de soluciones innovadoras para los productos alimenticios. Su competencia, pues, no son únicamente los ingredientes funcionales ofrecidos por otros proveedores, a los que realmente no ve como una amenaza en un sector en plena expansión, o los fitofármacos y suplementos dietéticos, sino también otras formas de innovación tan dispares como el reposicionamiento de la marca o un nuevo diseño del envoltorio del producto. Natraceutical ofrece a sus clientes un servicio que abarca desde el desarrollo del concepto de producto funcional hasta su lanzamiento al mercado, pasando por la gestión de la validación clínica de los supuestos beneficios de los alimentos funcionales (*claims*) —importante, ya que la nueva legislación es muy estricta a este respecto—. Este servicio pretende ser competitivo con otras formas de innovación en tiempo de desarrollo —de seis a dieciocho meses— y en beneficios percibidos por el cliente, como es aumento de hasta un 30% de los beneficios del producto estándar. De hecho, a partir de 2005, Natraceutical se posicionó explícitamente como un proveedor de innovación en la industria alimentaria con el lanzamiento de *InnovaPack*, un servicio de consultoría que recomienda al cliente la mejor estrategia de innovación —no necesariamente en alimentación funcional—, en la que intervienen los departamentos de comercial, *marketing* e I+D.

Un extenso panel de ingredientes, patentados y con facilidades de acceso a la materia prima, junto al posicionamiento como proveedor de innovación, podría minimizar las posibilidades de imitación por parte de competidores del sector. Sin embargo, el pilar de su ventaja competitiva sostenible no radica sólo en la simbiosis entre los departamentos de *marketing* e I+D, sino también en el soporte científico externo al que Natraceutical recurre. La investigación que realiza esta empresa es de carácter eminentemente aplicado (análisis de compuestos, nutricionales, microbiológicos, evaluación sensorial), aunque también busca un soporte de sus actividades en la investigación básica, estableciendo acuerdos de colaboración con

centros de investigación científica. Algunos de ellos son proyectos para validar clínicamente los beneficios de los ingredientes funcionales, como los mantenidos con el Instituto del Frío del CSIC. Disponer de una red de acuerdos con centros especializados donde se pueda evaluar clínicamente cada funcionalidad para cada público objetivo y cada producto, será clave para mantenerse en la industria, una vez la regulación obligue a disponer de evidencia empírica antes de poder etiquetar un alimento como funcional. Otros de los contactos con la comunidad científica son proyectos de investigación básica, como el establecido con Biópolis para el desarrollo de un microorganismo que mejore el proceso de producción de compuestos funcionales, o con el Instituto Madrileño de Investigación Agraria y Alimentaria. Aparte de los proyectos concretos, Natraceutical dispone de comités externos formados por académicos que aseguran el mantenimiento de unas líneas de investigación rigurosas y el acceso a información de primera mano sobre los avances científicos y las posibilidades de nuevos desarrollos. También aquí está bien posicionada para detectar posibles fuentes de productos sustitutivos, como es la industria farmacéutica con el desarrollo de fitofármacos y suplementos dietéticos.

Natraceutical, pues, ilustra bien el concepto de la ventaja competitiva sostenible, que la consigue no sólo posicionándose como un proveedor de ingredientes, sino como un proveedor de innovación, que invierte en conocer mejor a los consumidores finales y que dispone de un acceso privilegiado a *inputs* escasos, como el conocimiento científico y las primeras materias.

Desde el primer año de negocio, Natraceutical consigue beneficios: partiendo de 0,3 millones de euros, se alcanza en 2003 la cifra de 1,9 millones y, en 2004, los 3 millones. En la actualidad, los ingredientes nutracéuticos constituyen la línea de negocio minoritaria de la empresa, pues la mayoría es la cafeína purificada, con menos de la mitad de la cifra total de ventas. El objetivo de la empresa es aumentar las ventas de productos nutracéuticos, de forma que se conviertan en la principal actividad de la empresa, traduciéndose en un referente del sector, especialmente en el campo de los polifenoles. Las ventas de ingredientes nutracéuticos aumentaron 51% en 2003 y 49% en 2004. Actualmente, Natraceutical comercializa 22 ingredientes nutracéuticos y otros principios activos. El número de clientes se sitúa alrededor de los 400, suponiendo la exportación el 90% de sus ventas.

11.3.3. NEWBIOTECHNIC (NBT)

Áreas de actividad: Biocontrol, servicios de diagnóstico molecular, tecnología de genes.

Principal producto: TUSAL® Fungicida Biológico

Inicio actividad: 1999

Plantilla (2005): 24 trabajadores

Aportación de valor en la cadena alimentaria: Agricultura

Cliente potencial: La agricultura y la industria de distribución alimentaria

Newbiotechnic nace como un spin-off de las universidades de Salamanca y Sevilla apoyada por el Grupo El Monte (Caja de Ahorros de Sevilla y Huelva). La idea inicial, basada en la gestión de propiedad industrial generada por investigadores de organismos públicos en el área de la agrobiotecnología, resulta escasamente viable, por lo que se inician actividades propias de I+D en control biológico con la idea de introducirse en el mercado de productos. Recientemente, se han abordado nuevas actividades —basadas en sus plataformas tecnológicas de genómica, bioinformática, microbiología, fermentación y ensayos— orientadas hacia campos de mayor valor añadido: alimentación y salud.

Podemos buscar las raíces de NBT en la colaboración científica de dos investigadores en torno a las aplicaciones agrobiotecnológicas del hongo *Trichoderma*. Así, un profesor del Departamento de Microbiología y Genética de la Universidad de Salamanca y otro del Departamento de Bioquímica Vegetal y Biología Molecular de la Universidad de Sevilla, deciden en 1998 dar un paso más e iniciar una actividad empresarial. Después de un estudio previo de viabilidad y prospección internacional, y con el apoyo de una entidad financiera, El Monte Caja de Ahorros de Huelva y Sevilla, se constituye la empresa NBT en Sevilla en enero de 1999. Un factor importante en esta decisión es la repercusión mediática a raíz la consecución del Premio Severo Ochoa de la Fundación Príncipe de Asturias de 1999, que recayó en uno de los fundadores por sus trabajos de investigación en control integrado de plagas en el cultivo de la fresa y que permitió trascender el entorno académico y despertar el interés de entidades financieras.

La empresa nace para explorar proyectos en el mercado biotecnológico. La idea inicial de los fundadores es gestionar la propiedad intelectual en el área de la agrobiotecnología. Este modelo de negocio empieza por establecer una red de I+D externa, mediante acuerdos de colaboración a largo plazo con investigadores relacionados con esta disciplina, en los que se establece que NBT tendrá opción preferencial para evaluar los resultados de sus investigaciones y, en caso de ser interesantes, se encargará del desarrollo tecnológico y comercial, incluyendo la gestión y financiación de solicitudes de patente, así como de su explotación a través de acuerdos de licencia. Es decir, el modelo de negocio se basa en la valorización de resultados de I+D (fundamentalmente provenientes del sector público) y la transferencia de tecnología. Un experto en propiedad industrial en biotecnología gestiona

la cartera de patentes de NBT que, a finales de 2001, suma unas dieciséis familias de patentes (patentes para una misma invención solicitadas en distintos países), entre solicitadas y concedidas, en distintas áreas: biocontrol, fitopatología, tecnología de genes. De esta forma, NBT se convierte en co-titular o licenciataria exclusiva de patentes de diversos OPI (fundamentalmente las Universidades de Salamanca, Sevilla y Córdoba, y el CSIC). La primera negociación de una licencia exclusiva es sobre una patente del CSIC y la Universidad de Salamanca, en la que los fundadores habían participado, sobre aplicaciones de cepas de *Trichoderma* como agente de control biológico, y que se convierte en la tecnología base de la compañía. Al poco tiempo se consiguen los dos primeros acuerdos de licencia internacionales, relacionados con genes de glucanasas, que también serán los últimos. NBT pronto se da cuenta del abismo existente entre disponer de la patente de un gen con actividad putativa, identificado en laboratorio, y poder obtener *royalties* licenciándola. Ante todo, se necesitan efectuar pruebas de concepto en organismos vivos y con interés comercial, lo que supone mantener la patente en vigor pero inoperativa durante un mínimo de tres-cuatro años. Aun así, probada su viabilidad técnica, no existe ninguna garantía que vaya a despertar el interés de las grandes empresas productoras de semillas o enzimas, potenciales licenciatarias.

En 2002 se inicia una nueva fase al constatar que NBT necesita llegar al mercado con productos y servicios propios para poder sobrevivir. La reorientación de la empresa es apoyada por la incorporación a la gerencia de Rafael Camacho, hasta el momento colaborador como consultor tecnológico para la gestión de proyectos y propiedad intelectual. Este cambio de enfoque supone empezar a realizar I+D propia, por lo que se invierte en laboratorios de biología molecular y microbiología, y se solicitan proyectos de investigación que permiten cofinanciar las distintas líneas de desarrollo. El primer proyecto importante, cofinanciado por CDTI y PROFIT, permite financiar una planta de producción preindustrial para desarrollar la tecnología de fermentación y formulación de TUSAL®, un biofungicida desarrollado por NBT a partir de cepas antagonistas del hongo *Trichoderma*. Este fungicida es una alternativa biológica al bromuro de metilo (MeBr), un fumigante químico extremadamente tóxico y cuyo uso se ha ido reduciendo desde 1992, siguiendo el Protocolo de Montreal. Prohibido desde 2005, actualmente sólo se autoriza para usos críticos en cultivos y zonas en los que no existen alternativas. La fresa en Huelva es uno de estos usos críticos. Para 2005, la Comisión Europea aprobó el uso de menos de la mitad de las toneladas de bromuro de metilo que se usaban en el año 2000 —se ha reducido la dosis necesaria por hectárea mezclando esta sustancia con el dicloropropeno, elemento que también puede ser prohibido en breve—. Desde distintos ministerios se ha apoyado la investigación agronómica de varios grupos, entre ellos el equipo de uno de los fundadores en la Universidad de Salamanca, para encontrar alternativas al bromuro de metilo. Huelva concentra el 90% de la producción nacional de fresa y constituye el segundo productor mundial, por detrás de Estados Unidos, con una producción de 328.000 toneladas (2004). El producto que NBT desarrolla, debido a su coste, es especialmente rentable para cultivos de alto valor añadido, como la fresa.

Así NBT, aprovechando el *know-how* de sus fundadores y una imperiosa necesidad de mercado, crea un producto que aporta valor no sólo a los agricultores de la fresa, sino también a su principal inversor, El Monte Caja de Huelva y Sevilla, para quien la fresa es un sector prioritario, ya que es de gran importancia económica en su zona de influencia, donde genera alrededor de 60.000 puestos de trabajo.³ Su uso también es rentable en los cultivos hortícolas, muy importantes para la economía de la región. A pesar de la importancia de este cultivo, la estimación del mercado potencial es reducido, incluso a nivel europeo, donde además existen competidores. No se puede prever si el TUSAL® implicará el final del uso crítico del bromuro de metilo en Huelva, ya que aún no se ha demostrado a gran escala que tenga su misma efectividad. Un mercado objetivo importante es el americano, el principal usuario de bromuro de metilo. Otro obstáculo con el que se encuentra NBT es la estricta regulación de los productos fitosanitarios. Antes de poder lanzar el producto al mercado se necesita, primero, avalar en el ámbito europeo la seguridad y eficacia tanto de las materias activas como del producto final y, después, registrar el producto a escala nacional en los países en los que se pretende introducir, lo que requiere presentar estudios detallados que conlleven gastos elevados y una espera de alrededor de tres años antes de su aprobación. Actualmente, TUSAL® está en fase de registro y se espera obtener autorización para su comercialización en 2006. Existe también otro producto de control de plagas, BECAN® Insecticida Biológico, del que se está elaborando actualmente el dossier de registro. NBT ya comercializa otros dos productos: FERTUSAL®, Inductor Microbiano de Resistencia, y VITAGRO®, Activador Metabólico. NBT también ofrece servicios de diagnóstico molecular, así como el desarrollo de soluciones a medida para la agricultura en el campo de la tecnología de genes.

La propiedad intelectual —patentes y marcas— y los registros son los instrumentos que permiten a NBT capturar valor. Su experiencia en la gestión de patentes indica que una buena cartera es importante para atraer al capital riesgo, si bien, a pesar de su importante cartera de patentes, éste no ha entrado en NBT, pues la financiación ha provenido de su accionariado, a través de sucesivas ampliaciones de capital, proyectos públicos de I+D y la facturación por servicios. El objetivo de NBT es conseguir en el corto plazo que la facturación por venta de productos sea su principal fuente de ingresos. Las dificultades para conseguirlo en el campo agrobiotecnológico —un mercado reducido y una estricta regulación— hacen reenfoquear la estrategia de NBT hacia la alimentación y la salud, donde se percibe un valor añadido más alto, se pueden generar aplicaciones comerciales a medio plazo y no existe penalización por una regulación excesiva. La plataforma tecnológica de genómica y bioinformática desarrollada para agrobiotecnología, así como el importante *know-how* de su personal, permite a NBT trabajar en estos campos. Se trata de identificar genes con aplicaciones agroalimentarias, así como la mejora de microorganismos útiles y procesos de fermentación, ingeniería metabólica y glicobiología. Por ejemplo, se piensa en el desarrollo de azúcares especiales como nu-

³ Los datos referentes a la importancia económica de la fresa en Huelva y a la regulación sobre el bromuro de metilo provienen del Ministerio de Medio Ambiente: http://www.mma.es/calid_amb/br

tracéuticos —prebióticos— en el campo de la alimentación. Así mismo, los servicios de diagnóstico molecular se pueden aplicar en el ámbito alimentario para la detección de productos transgénicos o microorganismos en alimentos, o para la identificación varietal. NBT ya ha cursado una solicitud de patente en el área de la tecnología alimentaria de biotrazadores, lo que anticipa que la propiedad intelectual será también su forma de capturar valor en esta área.

Las oportunidades se identifican tanto internamente, mediante vigilancia tecnológica, como a través de ideas que llegan de la red de investigación creada en los inicios de NBT, ahora más reducida y selectiva. La asistencia a congresos y la información bibliográfica hacen el resto. En este momento, NBT participa en tres proyectos de I+D europeos, cuatro nacionales y cuatro regionales, lo que supone tener contactos activos con una veintena de grupos de investigación nacionales y europeos. De estos proyectos resultan publicaciones y patentes que reflejan, respectivamente, los resultados científicos y las aplicaciones novedosas de estas tecnologías. Los investigadores de NBT figuran como coautores en dieciséis artículos internacionales publicados entre 2002 y 2005 y como coinventores en diez solicitudes de patentes. Este es el reflejo visible del vínculo entre ciencia y tecnología en una misma red de investigación. Y probablemente este hecho permite a NBT sostener la apropiación de valor, es decir, esta red de investigación pasa de ser el centro del negocio a ser una generadora de ideas aplicables basadas en los avances científicos.

El calendario estratégico de NBT fija la entrada en alimentación y salud en el año 2005, y una reducción significativa de la inversión de I+D en agricultura a partir de 2008. Su objetivo es crecer en personal en el área comercial y de producción pero no en I+D, donde actualmente emplea a quince personas. En términos de gestión, se ha establecido como objetivo la gestión de la calidad, que se materializa en la certificación de su sistema de gestión de calidad según la norma ISO-9001:2000, para contribuir a crear una metodología de trabajo empresarial. Se espera llegar al punto de equilibrio en el medio plazo (dos años). En términos de facturación, se estima que la parte agrícola supondrá el 80% de la cifra de negocio para el año 2010, momento a partir del cual aumentará la contribución del área de alimentación y salud, hasta representar la mitad de la facturación en 2015.

11.3.4. ORYZON GENOMICS

Áreas de actividad: *Genómica, proteómica, biología molecular y bioinformática*

Principal producto: *Varietades vegetales funcionales*

Inicio actividad: 1998

Plantilla (2005): 35 trabajadores

Aportación de valor en la cadena alimentaria: *Alimentos funcionales*

Cliente potencial: *La agricultura y la industria de distribución alimentaria*

Spin-off del CSIC y la Universidad de Barcelona, Oryzon crea una plataforma para trabajar en biología de plantas. La idea inicial de identificar genes clave en variedades vegetales y vender los hallazgos a grandes empresas de agrobiotecnología es desplazada hacia la alimentación funcional, después de observar atentamente el mercado agrobiotecnológico y la percepción del consumidor. Su principal actividad consiste en obtener variedades de plantas no transgénicas que posean ciertas características funcionales valiosas para las empresas de alimentación.

En 1998, un científico del Departamento de Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona y una científica participante en un proyecto de la Unión Europea en el Departamento de Genética Molecular del CID-CSIC en Barcelona, deciden fundar una empresa de biotecnología. La idea inicial de negocio es montar una plataforma tecnológica para la identificación de genes clave, protegerlos mediante propiedad intelectual y licenciarlos a grandes empresas de biotecnología agroalimentaria que puedan incorporarlos en sus productos. Se trata de identificar, por ejemplo, el gen responsable de un buen comportamiento de resistencia a la sequía y, después de las comprobaciones oportunas, vendérselo a una empresa de agrobiotecnología, como Syngenta, para que lo incorporara a su germoplasma de elite en sus cultivos.

La creación de la empresa no es fácil: la transferencia de tecnología al mundo empresarial topa con muchos obstáculos. En 1999, el modelo de negocio resulta poco familiar para los inversores: no se ofrece un resultado ya patentado, sino un *know-how* y una patente metodológica sobre la que crear una plataforma tecnológica más amplia. Además, el ambiente no es muy propicio: se intensifican las percepciones de que el ciclo de retorno de la inversión en biotecnología es más largo del habitual y no existen otras empresas de perfil similar ni ningún parque científico en funcionamiento. Una dificultad añadida es que el equipo emprendedor no tiene experiencia en gestión ni se trata de científicos consagrados —en general, éstos tienen mayor facilidad para atraer fondos—. La financiación por parte del capital riesgo resulta complicada por la falta de conexión entre el mundo científico y el financiero en España, que encuentra dificultades en la evaluación de los proyectos. Hasta junio del 2000 la empresa no es una realidad. Surge como un *spin-off* del CSIC y de la UB, ubicado momentáneamente en el CSIC en el Parc Científic de Barcelona. Oryzon cuenta inicialmente con el apoyo único del CIDEM (organismo

público autonómico) y debe recurrir a dos rondas de autofinanciación de «Amigos, Locos y Familia» («*Friends, Fools & Family*»). Unos meses después de iniciarse la andadura de la empresa, se consigue apoyo financiero a través de la iniciativa NEOTEC del CDTI (Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial, entidad pública dependiente del Ministerio de Industria), que facilita la creación de empresas de base tecnológica desde distintas perspectivas, incluida la financiera. En este escenario se consigue a finales de 2002 la entrada de Najeti Capital, una sociedad de capital riesgo que posee en la actualidad un 35% de las acciones de la empresa. También recibe a partir de entonces diversos créditos y préstamos participativos del mismo CDTI y de ENISA (Empresa Nacional de Innovación, adscrita al Ministerio de Industria, Turismo y Comercio).

Oryzon desarrolla una plataforma para trabajar en biología de plantas. Sin embargo, en el paréntesis de tiempo entre la concepción del modelo de negocio en 1998 y la puesta en marcha de la empresa a velocidad de crucero a finales de 2001, Oryzon percibe que la situación del mercado ha cambiado y, con ella, la percepción del modelo de negocio. En agrobiotecnología no resulta exportable el modelo de la industria farmacéutica, ya que la identificación de un gen clave no es muy relevante para las grandes empresas del sector, quienes tienen sus grandes departamentos de I+D y deben comprobar las supuestas propiedades de los genes identificados en sus propios germoplasmas. Este hecho, junto con la percepción negativa del consumidor final de productos genéticamente modificados, hace replantear a Oryzon su mercado objetivo. Es en esta situación cuando decide que su idea puede aportar valor en el mercado de la alimentación en general y en particular en la alimentación funcional, creando nuevas variedades vegetales no transgénicas. Esta oportunidad se detecta con el contacto directo con el mercado y la asistencia a encuentros especializados. Se trata de identificar en una determinada planta los genes responsables de unas características interesantes para el consumidor final —generalmente en forma de beneficios para su salud— y «apagar genes», de forma que se obtenga una variedad de esta planta que intrínsecamente posea estas propiedades. Estas variedades son registrables y/o patentables, hecho que permite seguir con la estrategia inicial, es decir, la apropiación de valor mediante la propiedad intelectual. El modelo de negocio se basa en conseguir licencias tempranas que permitan anticipar los derechos de patentes sobre unos productos en cuyo proceso de I+D también involucra a sus clientes. La nueva tipología de clientes, empresas de agroalimentación con departamentos de I+D más reducidos, valora más la aportación de Oryzon. El grupo Hisparroz-EBRO-Puleva se convierte en el primer ejemplo de éxito en este asunto al encargar a Oryzon el desarrollo de plantas mejoradas. Después, otras empresas españolas firman contratos de desarrollo de arroces funcionales.

Otra forma en la que Oryzon adquiere valor es aprovechando las economías de alcance que brinda la tecnología desarrollada para detectar genes en plantas en la identificación de genes clave en biomedicina, concretamente en diagnóstico molecular: es decir, se puede detectar qué genes son importantes para el pronóstico y la diagnosis de una enfermedad. Mediante alianzas con médicos investigadores de hospitales y con empresas farmacéuticas, Oryzon se embarca en proyectos de diagnosis molecular,

que tienen un coste asumible, un horizonte temporal razonable —de tres a cinco años para salir al mercado— y donde también se puede aplicar una política de licencias tempranas que permiten incorporar liquidez a la empresa. La empresa firma cuatro contratos en 2004 por un valor agregado de unos dos millones de euros entre los que destaca el firmado con Laboratorios FERRER, tercera farmacéutica del país en el campo del cáncer colorrectal. Así, Oryzon actúa en salud preventiva en dos mercados distintos: la alimentación funcional y el diagnóstico molecular.

La sostenibilidad de su ventaja competitiva se centra en su tecnología, parte de ella, patentada (ha solicitado tres patentes para proteger «ORYSAMF», un nuevo método ultrarrápido de descubrimiento de mutaciones y de mapeo de genes). Parte de esta tecnología se basa en plataformas bioinformáticas donde se almacenarán los datos de estudios de genómica previos y los desarrollados por la propia Oryzon.

En 2004, consiguió sus primeros beneficios, con unos ingresos de casi dos millones de euros, que multiplicaban por nueve la facturación del año anterior. En 2005 se prevé que se acerquen a los cuatro millones de euros. La facturación de la empresa se divide en un 45% de las actividades de biomedicina y el resto se reparte a casi partes iguales entre el sector biotecnológico en general y el de agroalimentación. Otro dato que ilustra la evolución positiva de la empresa es el ritmo de crecimiento de su plantilla e instalaciones: la empresa iniciaba sus actividades a fines de 2001 con dos personas y un laboratorio de 15 m² y, en 2005, cuenta ya con 35 científicos trabajando en unos laboratorios de 400 m². Finalmente, cabe subrayar que Oryzon participa en grandes proyectos-consorcios nacionales e internacionales, como el Proyecto hispanocanadiense Pleurogene, el proyecto de Genoma España ESP-SOL, el proyecto europeo INTERDEVO o el proyecto en consorcio NEUROCURE.

11.3.5. PULEVA BIOTECH

Áreas de actividad: *Desarrollo, producción y comercialización de ingredientes funcionales y prestación de servicios de I+D*

Principal producto: *Aceite Omega-3 Eupoly*

Inicio actividad: *2000*

Plantilla (2004): *57 trabajadores*

Aportación de valor en la cadena alimentaria: *Alimentos funcionales*

Cliente potencial: *Industria de transformación alimentaria*

Puleva Biotech nace de la escisión del departamento de I+D de Puleva Food. Inicialmente se crea como proveedor de desarrollos de alimentos con propiedades nutricionales a empresas del grupo, actividad que actualmente constituye su principal fuente de ingresos. Paralelamente se posiciona como un proveedor de ingredientes funcionales que permiten la prevención de enfermedades cardiovasculares, inmunológicas, neurodegenerativas o endocrinas. Actualmente, el principal producto que comercializa es el aceite Omega-3, bajo la marca Eupoly. Acaba de lanzar un producto probiótico y tiene en su cartera de proyectos el lanzamiento de prebióticos de desarrollo propio.

Puleva Biotech surge de la segregación de las actividades de biotecnología y biomedicina del departamento de I+D de Puleva Food S.A., constituyéndose en septiembre de 2000 como empresa del Grupo Ebro Puleva —formado por empresas del sector lácteo, del azúcar, arroz, pastas, salsas, galletas y zumos—. Esta escisión obedece al deseo de impulsar las actividades de I+D dotándolas de una entidad propia que proporcione los incentivos adecuados. Con la creación de Puleva Biotech, se duplica la plantilla existente en el antiguo departamento con científicos procedentes de centros públicos y privados y se construyen nuevas instalaciones de investigación —laboratorio y plantas piloto—. Su objetivo es llevar a cabo proyectos científicos de investigación y desarrollo de alimentos y productos nutricionales basados en compuestos naturales con un efecto beneficioso sobre la salud. Su estrategia de I+D abarca el descubrimiento de nuevos productos naturales aplicables en alimentación, el desarrollo de procedimientos para aislarlos, purificarlos y obtenerlos de forma industrial y la evaluación de sus efectos biológicos. En diciembre de 2000, entra en Bolsa en el segmento Nuevo Mercado, manteniéndose Ebro Puleva como accionista principal con una participación de alrededor del 73%.

Las líneas de negocio de Puleva Biotech son básicamente dos: la prestación de servicios de I+D, y la producción y comercialización de productos desarrollados por la propia empresa. La primera línea de actividad es su principal fuente de ingresos durante sus años iniciales, fruto de un contrato de investigación firmado en 2001 con Puleva Food por un período de cinco años, que obliga a ésta a encargar proyectos de investigación o desarrollo a Puleva Biotech por un importe mínimo predeterminado. La segunda línea de actividad consiste en desarrollar una cartera de proyectos de I+D con distinto riesgo que comprende el descubrimiento, registro (patente y/o «novel food»), validación y producción de productos existentes o noveles que responden a la necesidad de prevención de enfermedades cardiovasculares, inmunológicas, neurodegenerativas o endocrinas. Para ello, cuenta con investigadores especialistas en biotecnología, química, nutrición, biomedicina y desarrollo. El primer compuesto propio que ve la luz es el aceite Omega-3, cuya producción empieza en el año 2003 con el nombre comercial de Eupoly. El desarrollo de este proyecto por parte de Puleva Biotech surge de la necesidad que se identifica en Puleva —la cual ya venía comprando este ingrediente externamente e incorporándolo en sus productos— de modificarlo para garantizar una mejor adaptación a su producto final. La obtención de un producto mejorado y la consideración de no dependencia de un proveedor externo llevaron a la producción propia. En ese mismo año, Puleva Biotech impulsa la comercialización de productos y servicios fuera del grupo, mediante su agente comercial y con la ayuda de la fuerza de ventas de Ebro Puleva y acuerdos con distribuidores. Efectivamente, la acción comercial junto con la aprobación por parte de la FDA de una alegación de salud para los ácidos grasos Omega-3, conduce a acuerdos con empresas europeas y americanas del sector lácteo para el lanzamiento de productos con este ingrediente. La cartera de proyectos de Puleva Biotech incluye otros productos en distintas fases del proceso de I+D+i y del proceso de registro. A finales de 2005, se lanza una línea de prebióticos de leche materna, *Hereditum*. Otro producto en fa-

se avanzada es un prebiótico, ya patentado y cuyo proceso de comercialización empezará con Puleva Food. Otros productos en fases menos avanzadas son un compuesto natural con propiedades antioxidantes o azúcares funcionales.

Puleva Biotech aporta valor principalmente a las empresas del grupo, desarrollando nuevos productos y procesos que son de su interés, pero también a clientes externos. En el caso del aceite Omega-3, por ejemplo, Puleva Biotech no se posiciona como un mero proveedor de estos ingredientes, sino que garantiza un producto de calidad, es decir, con suficiente estabilidad como para evitar las desagradables condiciones en la incorporación del aceite Omega-3 en productos lácteos y en zumos.⁴ Puleva Biotech es líder mundial en la venta de este compuesto para productos lácteos funcionales. Sus dos competidores en la producción de aceite Omega-3 provienen de la industria del pescado, de dónde se extrae este ingrediente y, aunque su mercado ha sido principalmente el de suplementos farmacéuticos, se están introduciendo también como proveedores en el mercado de la alimentación.

Ante la entrada de competidores, Puleva Biotech captura valor posicionándose no sólo como proveedor de ingredientes «*commodities*», sino como proveedor de ingredientes en productos donde el precio no sea un factor crítico y como proveedor de servicios complementarios, como el apoyo en el posicionamiento del producto final o en la realización de estudios nutricionales. Además Puleva Biotech protege sus desarrollos con patentes, a pesar de que considera que éstas no ofrecen una protección fuerte en el campo alimentario. Actualmente, tiene una cartera de ocho familias de patentes, dos de las cuales se refieren a las mezclas de ácidos grasos insaturados. Finalmente, un activo intangible, prestado de su matriz, la marca «Puleva» y el *know-how* que se le asocia en la industria alimentaria, otorga a Puleva Biotech ventaja competitiva.

La sostenibilidad del modelo de negocio de Puleva Biotech radica en una apuesta por el desarrollo continuo de productos innovadores en el sector alimentario. Los proyectos con universidades e institutos españoles y europeos (Universidad Complutense de Madrid, Instituto de la Grasa, Universidad de León, INRA en Francia, IFR en Inglaterra) y las estancias en universidades europeas y americanas del personal interno se perfilan como fuentes importantes de innovación. Puleva Biotech ha incorporado conocimiento y experiencia de unos dieciocho departamentos universitarios o centros de investigación norteamericanos, como por ejemplo el Massachusetts Institute for Technology o la Universidad de Rochester en Estados Unidos, o europeos como la Universidad de Leiden, el CNRS, la Universidad de Leeds o el Nestlé Research Centre, mediante la contratación de investigadores que han realizado sus trabajos posdoctorales en dichos centros, o la organización de estancias de seis meses en los mismos de al menos dos personas cada año. Aparte de la absorción de conocimientos, el principal reto es desarrollar criterios para la

⁴ Los suplementos nutricionales oleinosos, como el ácido graso Omega-3, generalmente tienen una formulación muy inestable, causando indeseable olor y sabor por cambios producidos en sus características organolépticas al ser incorporado al producto final.

identificación de proyectos, no necesariamente sofisticados tecnológicamente, pero atractivos para el mercado.

Puleva Biotech obtiene beneficios desde su creación. En el 2004, éstos ascendieron a 1,4 millones de euros. La venta de Omega3, el único producto que aporta ingresos por el momento, supuso un 15% de la cifra neta de negocio. De estas ventas, el 99% se facturó a Puleva Food. También la prestación de servicios a empresas del grupo (Puleva, Herba, Lactimilk, Azucarera) supuso un 95,5% del total de ingresos obtenidos por este concepto, mientras que los derechos o cánones de comercialización ascendieron a un 70% de su total. Las previsiones de la empresa apuntan a un aumento del porcentaje que representa la facturación externa. En términos de plantilla, ésta ha sido bastante estable en cuanto al número de investigadores desde sus inicios. Actualmente, el personal de la empresa consta de 57 personas, 30 de las cuales son doctores.

11.3.6. SISTEMAS GENÓMICOS

Áreas de actividad: *Biotecnología agroalimentaria, biomédica y servicios de investigación*

Principal producto: *Detección de material transgénico*

Inicio Actividad: 1998

Plantilla (2005): 38 trabajadores

Aportación de valor en la cadena alimentaria: *Distribución-Servicio*

Cliente potencial: *Industria de distribución alimentaria*

Spin-off del Departamento de Genética de la Universidad de Valencia, Sistemas Genómicos inicia su actividad como oferente de servicios de investigación en técnicas de ADN. La necesidad de generar facturación en el corto plazo lleva a Sistemas Genómicos a entrar en el sector alimentario ofreciendo un servicio de análisis de OMG de alta fiabilidad basado en las técnicas de PCR y de secuenciación de ADN. La vigilancia tecnológica y legislativa le permitió detectar el hueco de mercado y conseguir fondos para invertir en el área de investigación y de biomedicina.

En 1994, fruto de un proyecto de colaboración entre un profesor de Genética de la Universidad de Valencia y la empresa alemana Boehringer-Mannheim, se crea un laboratorio de secuenciación del genoma pionero en España. El laboratorio es la respuesta a una necesidad comercial de la empresa alemana en España, donde necesita tener una plataforma para demostrar a los clientes cómo funciona un laboratorio de ensayo. Cuando, al cabo de tres años de actividad, Roche se hace con el control de la empresa, el futuro del laboratorio se vuelve incierto. Es en este momento cuando el profesor responsable del laboratorio se plantea crear una empresa a partir de los equipos y la cartera de clientes existente. Así es como en 1998 nace Sistemas Genómicos como un *spin-off* del Departamento de Genética de la Universidad de Valencia.

La financiación inicial proviene a partes iguales de «Amigos, Locos y Familia» («*Friends, Fools and Family*») y de un préstamo. El hecho de disponer ya de un laboratorio y de una mínima experiencia en gestión es el aval para acceder a la financiación. Ésta se destina a las necesidades más inmediatas: la contratación de personal y el alquiler de un espacio en una incubadora del Parque Tecnológico de Valencia.

Sistemas Genómicos nace como un laboratorio de investigación genómica. Participa en el Proyecto Genoma de *Arabidopsis thaliana*, fruto del cual surgen dos publicaciones en la revista *Nature*. La idea inicial de negocio es ofrecer servicios de investigación en técnicas de ADN, así como productos de diagnóstico en salud humana. El objetivo es dar servicios de soporte a la investigación: de hecho, el primer producto que se desarrolla es el servicio de secuenciación de ADN para investigadores. Durante el primer año y medio, la gestión de la empresa está en manos del fundador, el único científico del grupo con formación en gestión. Al cabo de este tiempo, y con el objetivo de racionalizar el crecimiento de la empresa, se decide profesionalizar la gestión. En este momento es cuando se desarrolla un plan de negocio y se busca financiación externa, en esta ocasión de inversores privados (*business angels*).

Ya en el momento de creación de la empresa se había percibido la necesidad de generar aplicaciones derivadas de la tecnología de lectura del genoma con potencial comercial inmediato. Con la elaboración del plan de negocio se concretan plazos y recursos para actuar en esta dirección, con el objetivo de generar unos ingresos mínimos que permitan subsistir y ser capaces de invertir en el desarrollo de productos en el área biomédica, donde el tiempo de maduración de los productos es a medio o largo plazo (en el diagnóstico genético avanzado, unos tres años, y en el diagnóstico de fármacos unos doce años). Es con esta idea con la que Sistemas Genómicos entra en el campo agroalimentario. En concreto, se descubre una oportunidad de mercado en la puesta en marcha del reglamento europeo sobre el etiquetado de los alimentos transgénicos. Esta oportunidad se detecta al hacer «vigilancia», es decir, observando empresas similares en análisis de ADN en otros mercados —concretamente el alemán— y detectando la gestación de legislación en este campo. Esta regulación, ya vigente en la actualidad, obliga a indicar en el etiquetado de los productos la presencia de organismos genéticamente modificados si ésta supera un cierto umbral. La experiencia de Sistemas Genómicos en secuenciación del genoma le permite desarrollar fácilmente la tecnología necesaria para ofrecer un servicio de técnicas moleculares de análisis para detectar y cuantificar la presencia de OMG en cualquier producto de la industria alimentaria. La empresa aprovecha el hueco de mercado que existe en España de laboratorios que provean estas técnicas de análisis con una alta fiabilidad. Sistemas Genómicos desarrolla a gran escala una tecnología basada en el PCR y la verificación de resultados por secuenciación de ADN.

Sus clientes son fabricantes y distribuidores del mundo de los ingredientes y de la alimentación, a los que aporta valor ofreciéndoles un servicio de análisis para cum-

plir la regulación y/o garantizar la composición de las materias primas o los productos intermedios o finales que adquieren a sus proveedores. También provee a los clientes industriales con *kits* de análisis que pueden utilizar ellos mismos, con soporte técnico de Sistemas Genómicos. El primer *kit* que se desarrolló fue de análisis de harinas cárnicas y se dirigió inicialmente a los organismos de control e inspección, es decir, la Administración. Sistemas Genómicos ha desarrollado otros tipos de análisis basados en la misma tecnología, como los análisis de gluten, la detección de alérgenos alimentarios o de patógenos. También realiza actividades como la autenticación genética de alimentos, que requieren una actividad de investigación más intensa, que permite diferenciar distintas variedades de especies animales (productos cárnicos y productos de la pesca) y vegetales (frutas).

La empresa incrementa el valor percibido por sus clientes industriales y su disponibilidad a pagar estimulando servicios complementarios al suyo. Concretamente, se dirige a las administraciones del Estado, a las que provee soporte para montar laboratorios y transferir tecnología para que puedan realizar una labor efectiva de control de la legislación. Esto redundará en el valor que sus potenciales clientes industriales perciben de la tecnología que Sistemas Genómicos ofrece, la misma que la administración utiliza para labores de vigilancia. La empresa también dedica una parte de sus recursos a contribuir en la aplicación de las directivas europeas.

A pesar de que podría patentar su tecnología de análisis, prefiere mantener el secreto antes que divulgarla. Aunque para conseguirlo intenta mantener el secreto de su tecnología incluso internamente, es consciente de la dificultad de proteger su tecnología. Para capturar valor, ha invertido en la aplicabilidad a gran escala de estas técnicas, en labores complementarias de consultoría y, principalmente, en la creación de una reputación de calidad. Esto lo ha conseguido buscando la credibilidad que otorgan las acreditaciones y la validación de sus métodos por parte de organismos nacionales e internacionales (Entidad Nacional de Acreditación, Departamento de Agricultura de EEUU y Centro de Investigación de la CE), de las que no disponen otros laboratorios españoles ni internacionales. La fiabilidad probada de sus técnicas es un reclamo para las Administraciones y para empresas industriales y distribuidoras con una reputación establecida de calidad, preocupadas por mantenerla ante un consumidor final muy susceptible en el tema de los OMG.

La sostenibilidad de este modelo se sustenta en la ventaja que ofrece la reputación creada mediante el desarrollo pionero de técnicas de análisis novedosas que han demostrado una gran fiabilidad. Esto es fruto del trabajo de un equipo investigador que proviene mayoritariamente de estudios doctorales. Concretamente, dispone de una plantilla de 38 trabajadores, de los cuales aproximadamente la mitad son doctores. Consecuente con la importancia de retener a los científicos y, por ello, de su motivación, Sistemas Genómicos lanzó una ampliación de capital específica para empleados, con el fin de darles la posibilidad de tener una participación en la empresa.

Actualmente, la empresa factura alrededor del millón y medio de euros. La división agroalimentaria y la de investigación aportan cada una un 40% de la facturación,

mientras que el 20% restante corresponde a la división de salud humana. Las perspectivas apuntan a una subida del peso de esta última línea de negocio, que empezó a aportar ingresos en 2003. En el año 2001 se consiguieron beneficios, pero desde entonces y a pesar de la rentabilidad de alguna de las líneas de negocio, el inicio de un proyecto de inversión volvió a situar a la empresa entre el beneficio cero y las pérdidas, zona de la que espera salir en el plazo de unos tres años.

11.4. Conclusiones

Los seis casos presentados en este capítulo quieren reflejar la experiencia de algunas de las empresas creadas recientemente en España en el sector de la biotecnología alimentaria, que han superado o están superando con éxito la carrera de obstáculos que supone crear una empresa viable en este sector. A lo largo de los casos, hemos subrayado las peculiaridades de cada una, para acercarnos a las problemáticas concretas que surgen según las características de los fundadores, la línea de actividad o los apoyos iniciales. Así, hemos tratado el caso de *spin-offs* de universidades y otros organismos públicos de investigación, pero también el de empresas que surgen como filiales de grupos ya establecidos en el sector de la alimentación. Hemos visto distintas formas de financiación, desde «*Friends, Fools & Family*» a la salida a Bolsa, pasando por subvenciones públicas y capital riesgo. Hemos expuesto cómo tecnologías e ideas de negocio muy distintas permiten atacar un mismo mercado, como el de la alimentación funcional, desde distintos puntos de vista: produciendo microorganismos, ingredientes nutraceuticos o plantas funcionales. Hemos ilustrado distintas trayectorias que han conducido a las empresas a estar presentes actualmente en el mercado alimentario, incluyendo la reorientación desde otros mercados como la salud o la agricultura, y por distintas razones, incluyendo la viabilidad en el corto o en el largo plazo. También hemos advertido cómo en la biotecnología se mueven muchas empresas pequeñas, pero también el interés que en muchas empresas grandes de alimentación suscita la biotecnología, activamente o como consumidores de ella.

Subyacen en todos estos casos dos constantes: la primera, una importante base científica, propia y/o formada por contactos y redes externas, que sustenta en la mayoría de casos la aventura empresarial; la segunda, la experiencia de la transición de una idea científica a una idea de mercado, con la reorientación de la idea inicial de negocio, basada en el conocimiento científico, a una idea derivada del conocimiento del mercado, de los clientes potenciales y de los clientes de éstos, los consumidores finales. Más allá de las experiencias concretas de cada empresa, éste es el común denominador de todas las aventuras empresariales en este sector, y del que podemos aprender más. En una empresa biotecnológica es imprescindible el conocimiento científico y técnico, pero también el empresarial. El reto está aquí: en pasar de pensar en la tecnología a pensar en el negocio.

11.5. Bibliografía

GLÄNZEL W., SCHLEMMER, B., MEYER, M., DU PLESSIS, M., THIJS, B., MAGERMAN, T., DEBACKERE, K. y VEUGELERS, R. (2003). *Biotechnology: An analysis based on patents and publications*, noviembre 2003. Publicación de Steunpunt O&O Statistieken, KU Leuven.

Anexo 1

Glosario



Ácido nucleico: Sustancia química que es el soporte estructural de la herencia.

ADN: Material hereditario de todos los organismos celulares. Normalmente está constituido por una doble cadena enrollada en forma de espiral. Cada una de las cadenas tiene una secuencia de nucleótidos* complementaria de la otra, de tal forma que se garantiza la reproducción y transmisión fiel del mensaje encerrado en esa secuencia.

ADN ligasa: Enzima* que cataliza la unión de dos moléculas de ADN*.

ADN recombinante: ADN* que resulta de la unión de dos o más moléculas de ADN no relacionadas en condiciones naturales.

ADN-Ti: Plásmido* de *Agrobacterium tumefaciens** que porta la información genética para que esta bacteria infecte la célula* vegetal y produzca la transformación.

Agrobacterium tumefaciens: Bacteria del suelo que infecta plantas y les inyecta un plásmido* que se integra en los cromosomas* vegetales. De esta forma modifica el patrimonio genético y altera el metabolismo* vegetal en su beneficio.

Alimento prebiótico: Ingrediente alimentario no digerible que afecta beneficiosamente al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de una o un número limitado de bacterias en el colon.

Alimento probiótico: Son microorganismos no patógenos que cuando se ingieren ejercen una influencia positiva sobre la salud o la fisiología del huésped.

Alimento simbiótico: Es la combinación en un mismo alimento de un prebiótico y un probiótico.

Aminoácido: Cada una de las moléculas que componen las proteínas*.

Antisentido: Tecnología basada en la fabricación de un ácido nucleico* con la secuencia complementaria de otro y preparado para bloquear su funcionalidad.

ARN: Tipo de ácido nucleico* que actúa como intermediario en la transferencia de información genética desde el DNA* a las proteínas*. También es el material genético de algunos virus.

Azúcar: Tipo de compuesto químico que constituye una de las principales fuentes de energía de la célula*. Uno de los más conocidos es la glucosa.

Bacteriófago: Virus que ataca a las bacterias.

Biogranja: Término empleado para definir la producción de sustancias de alto valor añadido en tejidos o fluidos biológicos de algunos animales o vegetales.

* Los términos que aparecen con un asterisco a la derecha están definidos en el glosario.

Célula: Unidad funcional de organización de los seres vivos.

Cromosoma: Estructura hecha de ADN* y proteínas que contiene los genes.

Ingeniería genética: Conjunto de técnicas y métodos de laboratorio que se utilizan para construir moléculas de ADN recombinante* para ser introducidas en las células* receptoras.

Enzima: Sustancia celular, normalmente proteína*, que cataliza una reacción química del metabolismo*.

Enzima de restricción: Enzima* que permite cortar con precisión moléculas de ADN.

Etileno: Hormona vegetal gaseosa que controla entre otros procesos biológicos la maduración de los frutos.

Gen: Cada uno de los segmentos del ADN* que contiene la información para fabricar una proteína*. En algunas ocasiones dicha información codifica la síntesis del ARN* ribosomal o de transferencia.

Genoma: Conjunto de genes* que constituyen el material hereditario completo de un individuo.

Hibridación: Fusión de dos células* de diferente procedencia. En la célula resultante se unen los dos núcleos* originales formando uno nuevo que comparte el material hereditario. El término *hibridación* también hace referencia a la formación de una doble cadena de ADN* a partir de dos mitades complementarias que normalmente derivan de fuentes diferentes. Es un método muy empleado para detectar la presencia de una secuencia concreta de ADN.

Hormona: Moléculas que controlan las funciones biológicas de animales y vegetales. Regulan funciones tan diferentes como el crecimiento, la presión arterial o la función renal.

Hormona del crecimiento: Tipo de hormona* que regula el crecimiento animal. Su falta acarrea problemas de enanismo.

Lípido: Sustancia celular insoluble en agua que forma parte de las membranas celulares y constituye una reserva fundamental de energía. Ejemplos de lípidos son los ácidos grasos y los aceites.

Metabolismo: Conjunto de reacciones químicas que ocurren dentro de la célula*.

Microinyección: Procedimiento que permite inyectar mecánicamente ADN* exógeno en el núcleo de una célula* animal.

Núcleo: Lugar de las células* eucariotas (animales, vegetales, levaduras, hongos y protozoos) donde se localizan los cromosomas*.

Oocito: Primeras fases del desarrollo del óvulo fecundado por un espermatozoide.

PCR: Técnica de laboratorio llamada *reacción en cadena de la polimerasa*. La reacción la cataliza una enzima* denominada *Taq* polimerasa y permite copiar millones de veces un fragmento determinado de ADN*.

Plásmido: Cromosoma* circular presente en algunas bacterias. Porta genes* que suelen conferir ventajas adaptativas como resistencia a antibióticos. En ingeniería genética son muy útiles como vectores*.

Proteína: Sustancia química que desempeña funciones cruciales en la célula* (catálisis, transporte, almacenamiento, movimiento, soporte). Está constituida por aminoácidos*.

Proteína parasporal: Proteína con actividad insecticida producida por bacterias del género *Bacillus*.

Protoplasto: Células* bacterianas o vegetales desprovistas de la pared celular por la acción de diversas enzimas*.

Replicación: Proceso metabólico por el cual la información contenida en una molécula de ADN es copiada en la fabricación de otra molécula de ADN.

Saccharomyces cerevisiae: Nombre científico de la levadura que produce el pan, el vino y la cerveza. Es un organismo modelo en biotecnología de alimentos.

Traducción: Proceso metabólico por el cual una molécula de ARN* mensajero resultante de la transcripción* de un gen sirve de instrucción para la síntesis de una proteína*.

Transcripción: Proceso metabólico por el cual un fragmento de ADN que contiene un gen* sirve de molde para la fabricación de una molécula de ARN denominada ARN mensajero. Esta molécula contiene la información necesaria para que se lleve a cabo el proceso de traducción*.

Transformación: Proceso por el cual se introduce ADN* foráneo en el interior de una célula* modificándole su genoma*.

Vector: Molécula de ADN*, generalmente un plásmido*, que se usa para introducir un ADN foráneo en una célula* receptora.

Anexo 2

Páginas de interés en la Red



<http://www.biotechnologia.com.br/> Página del gobierno brasileño sobre alimentos transgénicos.

<http://www.fao.org/biotech/index.asp?lang=en> Página de la FAO sobre biotecnología de alimentos.

<http://www.foodbiotech.org/> Buscador canadiense de información sobre biotecnología de alimentos.

<http://www.foodfuture.org.uk/> Página de información sobre biotecnología de alimentos creada por la Food and Drink Federation.

<http://www.who.int/fsf/GMfood/> Página de la OMS sobre biotecnología de los alimentos. Buenos contenidos y abundante información.

<http://ag.arizona.edu/PLS/syllabi.html> Página de la University of Arizona para docencia sobre mejora vegetal clásica.

<http://www.agclassroom.org> Página del Ministerio de agricultura de Estados Unidos sobre agricultura tradicional. Abundantes direcciones de interés.

<http://www.agron.missouri.edu/> Página del genoma del maíz. Contiene un buscador de información sobre este cultivo.

<http://www.irri.org/> Página del International Rice Research Institute especializado en investigación sobre arroz. Contiene mucha información sobre este cultivo y su mejora genética.

<http://www.library.ucsb.edu/istl/97-spring/internet.html> Página de la Texas University sobre genética de plantas. Excelente en su confección contiene muchas direcciones de interés.

<http://filebox.vt.edu/cals/cses/chagedor/crops.html> Página muy completa con abundante Información sobre plantas transgénicas. Contiene información básica y también otra referente a riegos o repercusiones.

<http://helios.bto.ed.ac.uk/bto/microbes/crown.htm> Página de la University of Edinburgh sobre *Agrobacterium tumefaciens*. Contiene mucha información de utilidad para entender el desarrollo de vectores de clonación para plantas.

<http://www.colostate.edu/programs/lifesciences/TransgenicCrops/what.html> Página de la Colorado State University sobre plantas transgénicas. Buenos contenidos y muchas direcciones de interés.

<http://www.rdg.ac.uk/EIBE/ENGLISH/U9.HTM> Página de la European Initiative for Biotechnology Education para plantas transgénicas. Muy didáctica.

<http://www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/igvegetal-2.html> Página de la Universidad de Granada para describir la construcción de plantas transgénicas.

<http://www.agbiotechnet.com/topics/Database/Btplant/btplants.asp?topic=2&name=Bt%20Plants> Página de Agbiotech sobre el maíz transgénico Bt.

http://www.farmsource.com/Product_Info/Product_Details.asp?PRODUCT_ID=12&Rgn=5 Página de Monsanto sobre la soja resistente al herbicida Roundup Ready® y su uso agrícola.

<http://www.apsnet.org/education/feature/papaya/Top.htm> Página de la American Phytopathological Society mostrando el desarrollo de una variedad de papaya resistente al virus PRSV.

http://www.fundacion-antama.org/biot_1.html Página de la Fundación Antama que muestra el estado actual de los dos cultivos transgénicos que generan resistencias y están autorizados en España.

http://www.amc.unam.mx/Noticias/contenido_doctrans.html Página de la Academia Mexicana de las Ciencias en defensa de las plantas transgénicas que generan resistencias a estreses bióticos o abióticos.

http://www.accessexcellence.org/AB/BA/Two_Views_of_Flavr_Savr.html Página del National Health Museum sobre el tomate Flavr Savr. Muy didáctica en sus contenidos.

<http://www.biotech-info.net/golden.html> Página sobre el arroz dorado. Contiene muchas direcciones con abundante información sobre este desarrollo biotecnológico.

<http://www.molecularfarming.com/ediblevaccine.html> Página con abundante información sobre alimentos que vacunan.

http://www.syngentaseeds.es/noticias/000404_2.htm Página de Syngenta sobre vacunas comestibles.

<http://www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/potrykus.htm> Página de la Universidad de Granada sobre el arroz dorado. Excelente en sus planteamientos y didáctica.

<http://www.geron.com/> Página de la empresa Geron especializada en transferencia nuclear y generación de animales clónicos.

<http://www.ppl-therapeutics.com/welcome/welcome.html> Página de PPL Therapeutics, la empresa más importante en el sector de generación de animales de granja clónicos.

<http://www.roslin.ac.uk/> Página del Roslin Institute donde se creó la oveja Dolly. Mucha información sobre animales clónicos.

<http://www.synapses.co.uk/science/clone.html> Página didáctica sobre la generación de la oveja Dolly. Excelente en contenidos.

<http://www.uco.es/organiza/departamentos/genetica/serga/> Página de la Sociedad Española para los Recursos Genéticos Animales. Contiene algunas direcciones de interés.

<http://es.geocities.com/pirineosjuan/animalestransgenicos.html> Página de Geocities sobre animales transgénicos.

http://photoscience.la.asu.edu/photosyn/courses/BIO_343/lecture/transan.html Página didáctica sobre animales transgénicos. Contenidos adecuados.

<http://web.utk.edu/~taescomm/releases/millie.html> Página de la University of Tennessee sobre investigación en animales de granja transgénicos.

<http://www.accessexcellence.org/AB/BA/casestudy4.html> Página del National Health Museum sobre animales de granja transgénicos.

<http://www.frame.org.uk/Transgenics.htm> Excelente página didáctica sobre animales transgénicos. Contiene abundante información y direcciones de interés.

<http://monascus.net/etraditio.html> Página dedicada a la descripción de distintos alimentos y bebidas fermentadas.

<http://gened.emc.maricopa.edu/bio/bio181/BIOBK/BioBookGlyc.html> Excelente página de docencia en metabolismo que describe la fermentación alcohólica y láctica.

<http://webserver.lemoyne.edu/faculty/giunta/pasteur.html> Página de historia de la química que contiene el artículo original de Pasteur sobre las levaduras y la fermentación alcohólica.

<http://www.vinhoverde.pt/en/tecnologia/vinificacao.htm> Página que describe todas las fermentaciones de interés en enología.

<http://www.yobrew.co.uk/ferment.htm> Página sobre fermentación alcohólica. Muy didáctica y con muchos contenidos.

<http://bioresearch.ac.uk/browse/mesh/detail/C0038408L0086513.html> Página de Bioreserach dedicada a *Lactococcus lactis*. Contiene muchas direcciones de interés.

<http://cc.oulu.fi/~genetwww/lab/lab.htm> Página de la University of Oulu sobre investigación en bacterias ácido lácticas.

<http://home.swipnet.se/~w-25860/jacky/labnet/> Página de la red de la Unesco para el estudio de las bacterias ácido lácticas. Contiene abundante información sobre este grupo microbiano y muchas direcciones de interés.

<http://www.biol.rug.nl/lacto/lab.html> Página de la Groningen University sobre bacterias ácido lácticas.

<http://www.lactococcus.dk/> Página del Biotechnological Institute de Dinamarca dedicado al estudio de las bacterias ácido lácticas.

<http://genome-www.stanford.edu/Saccharomyces/> Página de la Stanford University sobre el genoma de *Saccharomyces cerevisiae*. Contiene mucha información sobre este microorganismo.

<http://genome-www4.stanford.edu/cgi-bin/SGD/colleague/yeastLabs/yeastLabs.pl> Buscador de laboratorios que investigan en levaduras y, sobre todo, en *S. cerevisiae*.

<http://www.bri.com.au/> Página del Bread Research Institute de Australia con múltiples direcciones de interés en investigación panadera.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PMGifs/Genomes/4932.html> Buscador del genoma de *S. cerevisiae*.

<http://www.wineaustralia.com.au/> Página del National Wine Centre de Australia.

<http://milksci.unizar.es/adit/aditivos.html> Página de la Universidad de Zaragoza sobre aditivos alimentarios. Excelente en sus contenidos.

<http://www.elc-eu.org/> Página de la Federation of European Food Additives and Food Enzymes Industries. Contiene muchas direcciones de interés.

http://www.genencor.com/webpage_templates/home.php3 Página de la empresa Genencor productora de muchas enzimas alimentarias por técnicas de ingeniería genética.

<http://www.ncbe.reading.ac.uk/NCBE/GMFOOD/chymosin.html> Página de la University of Reading sobre la quimosina producida por ingeniería genética.

<http://www.novozymes.com/cgi-bin/bvisapi.dll/portal.jsp> Página de Novozymes, la principal productora mundial de enzimas alimentarios.

http://europa.eu.int/comm/food/fs/gmo/gmo_index_en.html Página de la Unión Europea sobre alimentos transgénicos.

http://sbc.ucdavis.edu/outreach/resource/gm_food_safety.htm Página de la University of California sobre seguridad de los alimentos transgénicos. Muchas direcciones de interés sobre el tema.

<http://www.fao.org/es/ESN/gm/allist.htm> Página conjunta FAO-OMS para la evaluación sanitaria de los alimentos transgénicos. Contiene muchos documentos de interés.

<http://www.fda.gov/cvm/biotechnology/bioengineered.html> Página de la Food and Drug Administration para la biotecnología de los alimentos.

http://www.who.int/fsf/GMfood/scientific_advice_index.htm Página de la OMS para los alimentos transgénicos y su evaluación sanitaria. Excelente en contenidos y direcciones.

<http://www.aphis.usda.gov/ppq/biotech/> Página del Departamento de Agricultura del gobierno norteamericano sobre plantas transgénicas y su evaluación ambiental.

http://www.biotech-info.net/butterflies_btcorn.html Página informativa sobre el problema del maíz Bt y la mariposa Monarca. Contiene muchas direcciones de interés donde encontrar información fidedigna.

http://www.biotechnology.gov.au/Industry_Research/CoE/Summaries/A1_-_Biotech_and_biodiversity/a1_-_biotech_and_biodiversity.asp Página del Australian Centre for Biotechnology and Biodiversity defendiendo la coexistencia de biotecnología y la biodiversidad.

<http://www.epa.gov/scipoly/oscpbiotech.htm> Página de la European Protection Agency para la evaluación ambiental de las plantas transgénicas.

http://www.social-ecology.org/learn/library/tokar/biodiversity_2.html Página del Institute for Social Ecology planteando dudas en torno al mantenimiento de la biodiversidad y el uso de la biotecnología.

<http://www.bio.org/> Página de la Biotechnology Industry Organization.

<http://www.monsanto.com/> Página de la empresa Monsanto.

<http://www.oecd.org/EN/home/0,,EN-home-27-nodirectorate-no-no-27,00.html> Página de la OCDE para la biotecnología de los alimentos.

http://www.syngenta.com/es/index_flash.asp Página de la empresa Syngenta Seeds.

<http://www.un.org/esa/sustdev/biot.htm> Página de la ONU sobre biotecnología y desarrollo sostenible.

http://europa.eu.int/comm/dgs/health_consumer/newsletter/200109s1/02_en.htm Página de la Unión Europea de información al consumidor sobre alimentos transgénicos y su etiquetado.

http://sbc.ucdavis.edu/Outreach/resource/detect_biotech.htm Página de la California University para detección de transgénicos en alimentos. Contiene muchas direcciones de interés.

<http://www.ibmb.csic.es/> Página del Instituto de Biología Molecular de Barcelona del CSIC donde se puede acceder a su servicio de detección de transgénicos con muchas direcciones de interés.

http://www.mma.es/calid_amb/seg_bio/index.htm Página del Ministerio de Medio Ambiente que contiene información legal sobre biotecnología.

<http://www.nal.usda.gov/bic/Biblios/leg-reg.htm> Buscador del gobierno americano para legislación sobre biotecnología.

<http://dspace.dial.pipex.com/srtscot/oecdgmf.htm> Página en torno a la percepción del consumidor inglés sobre los alimentos transgénicos.

<http://psci-com.org.uk/browse/detail/2e31de356914db0e35090c335fca8ada.tml> Buscador de información sobre percepción pública de la biotecnología de los alimentos.

<http://www.greenpeace.org/~geneng/> Página de Greenpeace en contra de los alimentos transgénicos.

<http://www.nodo50.org/ecologistas/99/transgenicos/alimentos.htm> Página de la asociación Ecologistas en Acción en contra de los alimentos transgénicos.

<http://www.otago.ac.nz/nzpg/csafere/research.html> Página de la University of Otago sobre percepción pública de la biotecnología de alimentos. Tiene muchas direcciones de interés.

Índice de tablas

| | |
|--|-----|
| 1. Listado no exhaustivo de algunos OMG de uso en alimentación humana o animal. Los ejemplos aparecen agrupados por sectores de la industria agroalimentaria | 91 |
| 2. Listado de las revistas del <i>Science Citation Index</i> consideradas en el análisis de publicaciones científicas | 121 |
| 3. Distribución anual de publicaciones en biotecnología y alimentación entre 2000 y 2004 por disciplinas científicas, factor de impacto medio en 2002 (FI 2002) y nivel de investigación básica/aplicada | 122 |
| 4. Distribución anual de las publicaciones por sectores institucionales | 122 |
| 5. Centros con mayor producción de publicaciones (cinco o más documentos) | 123 |
| 6. Solicitantes de dos o más patentes | 124 |
| 7. Relación entre publicaciones y patentes | 125 |

Índice de figuras

| | |
|--|----|
| 1. Modelo ADN | 18 |
| 2. Linealidad del lenguaje de los genes y las proteínas (código genético) y aparición de mutaciones | 21 |
| 3. Esquema del cruce sexual | 22 |
| 4. Esquema de un experimento de ingeniería genética | 23 |
| 5. Esquema del fundamento de la tecnología PCR | 42 |
| 6. Construcción de un ADN transgénico | 64 |
| 7. Esquema del sistema de transformación de plantas basado en el empleo de bacteria <i>Agrobacterium tumefaciens</i> | 66 |
| 8. Esquema del sistema de transformación de patatas basado en el empleo del protocolo de biolística | 67 |
| 9. Esquema de los distintos sistemas de transformación microbianos | 68 |
| 10. Esquema del sistema de generación de animales de granja transgénicos | 69 |

Equipo de trabajo

Experto coordinador

Daniel Ramón Vidal

Universitat de València, IATA-CSIC (Valencia)

Expertos colaboradores

Bruno Cassiman

IESE (Barcelona)

José Vicente Gil Ponce

Universitat de València, IATA-CSIC (Valencia)

Ramón González García

Instituto de Fermentaciones Industriales (Madrid)

Neus Palomeras Vilches

Universidad Carlos III de Madrid

Expertos participantes en el debate del 3 de octubre de 2005

| | |
|-----------------------------|--|
| Francisco Bas Maestre | ASEBIO (Madrid) |
| José Pío Beltrán | Instituto Biología Molecular y Celular de Plantas - CSIC (Valencia) |
| Raúl Bobet | Bodegas Torres (Barcelona) |
| Rafael Camacho | NBT (Sevilla) |
| Ignacio González Ochoa | Biopolis, S. L. (Valencia) |
| Alvin Ibarra | Natraceutical, S. A. (Valencia) |
| Manuela Juárez Iglesias | Instituto del Frío - CSIC (Madrid) |
| Antonio Llobell | NBT (Sevilla) |
| Carmen Peláez | Intituto del Frío - CSIC (Madrid) |
| Pere Puigdomenech Rosell | Centro Investigación y Desarrollo - CSIC (Barcelona) |
| José Antonio Tagle González | Iberdrola (Madrid) |