

¿Plantas manipuladas genéticamente para fabricar proteínas industriales y farmacéuticas?

Brian Tokar *

Introducción

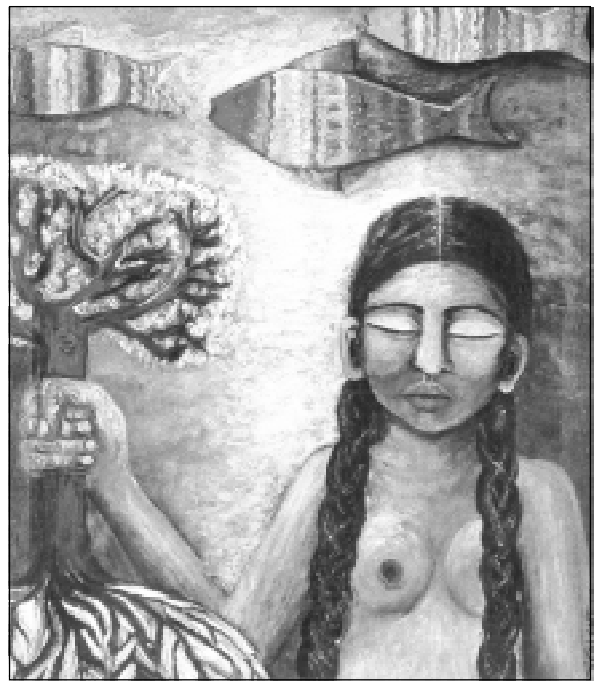
La controversia global acerca de los alimentos genéticamente modificados ha estimulado una crisis de confianza en la industria biotecnológica y sus inversores mundiales. La situación ha sido exacerbada por el crecimiento de la oposición en los Estados Unidos, alguna vez promovido como un mercado relativamente “seguro” para alimentos genéticamente modificados. No obstante el desembolso de 50 millones por año para promover los beneficios de la biotecnología en los Estados Unidos, el descubrimiento en el año 2000 de productos contaminados con una variedad de maíz Bt de Aventis que no estaba aprobado para el consumo humano, puso nuevamente a la industria a la defensiva.

La estrategia corporativa que prevalecía hacia fines de 1990 -cuando una sinergia esperada entre la biotecnología farmacéutica y agrícola condujo al desarrollo de nuevos conglomerados gigantes de “ciencias de vida”- ha sido ahora virtualmente fragmentada. En los últimos dos años hemos visto la separación de la división agrícola de Monsanto de su casa matriz Pharmacia; la creación de una compañía agrícola separada, Syngenta, de las divisiones relevantes de Zeneca y Novartis; y el anuncio de que Aventis esta procurando separar sus divisiones agro biotecnológicas.

* Institute for Social Ecology, para el Instituto Edmonds de Estados Unidos (septiembre de 2001).

Traducido por Mónica Suriano e Ingrid Kossmann del original, para GRAIN. La versión completa en inglés de este artículo puede ser consultado en:

<http://www.edmonds-institute.org>



Sin embargo, significativas sinergias financieras y tecnológicas persisten entre la biotecnología agrícola y farmacéutica. Además, los esfuerzos de la industria biotecnológica para retratarse a sí misma como una fuerza humanística en el mundo, termina enmascarando en forma significativa las diferencias entre la biotecnología para alimentos, que es ampliamente percibida como un desesperanzado proyecto, y la biotecnología para la medicina, la cual es frecuentemente vista con posibilidades de tener beneficios potenciales reales. La estrategia de la industria es continuar claramente enfatizando estos vínculos; además que las compañías han cosechado

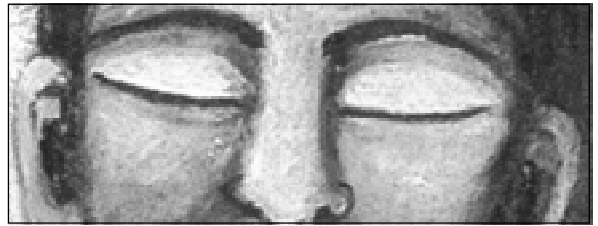
los beneficios de una alta cobertura de los medios del futuro potencial de productos como el arroz enriquecido con vitamina A y alimentos conteniendo vacunas. Como los analistas industriales se dieron cuenta que el mercado de los cultivos manipulados genéticamente puede estar en un serio problema a largo plazo, los ejecutivos de la biotecnología están mirando hacia productos más especializados.

Los "biorreactores" vivientes

La industria se ha encaminado en la dirección de cultivos genéticamente modificados más especializados y con mayor valor agregado. Tempranos esfuerzos incluyeron la canola con alto contenido de ácido láurico de Monsanto, desarrollada principalmente para la industria cosmética y los tomates de Zeneca que contienen pectinas alteradas para mejorar el procesamiento. Ambos fueron introducidos en 1995 (1). También se han difundido informes sobre papas, maíces y otros cultivos manipulados para producir polímeros plásticos (2). Pero quizás el área más activa de investigación hoy en día es la manipulación genética de plantas para producir proteínas específicas de interés para la industria química y farmacéutica. Esta es una extensión lógica del trabajo iniciado por compañías como Genzyme en los Estados Unidos y PPL Therapeutics en Escocia, que usan al ganado como "biorreactores" para producir productos químicos de interés en su leche. Pero mientras que los sistemas de producción basados en animales han resultado costosos, y suscitado significativos problemas técnicos, sin mencionar el crecimiento de la preocupación por el bienestar de los animales y debates éticos sobre la clonación de los mismos, la utilización de plantas como "biorreactores" vivientes se está proponiendo como la solución más ventajosa.

En años recientes, muchas de las compañías líderes agroquímicas y agro biotecnológicas - Monsanto, DuPont y Dow, entre otras- así como un número considerable de compañías más pequeñas y especializadas han comenzado a desarrollar sistemas basados en plantas para la producción química y farmacéutica. Esto representa un significativo y nuevo desarrollo en la biotecnología de plantas, lo que hasta ahora ha escapado de la opinión pública. En el Cuadro hay un listado parcial de las compañías dominantes implicadas actualmente en esta tecnología y algunos de sus productos.

Estos nuevos cultivos "biorreactores" presentan muchos de los mismos problemas potenciales al



medio ambiente que otras variedades de cultivos genéticamente modificados, particularmente si están siendo cultivados al aire libre en gran escala. Los más significativos son los problemas de polinización cruzada y los efectos dañinos desconocidos sobre los insectos, microbios del suelo y otros organismos nativos. Además, pronto podremos ver enzimas biológicamente activas y sustancias farmacéuticas, que se encuentran en la naturaleza en pequeñas cantidades y separadas bioquímicamente en regiones muy especializadas de tejido vivo y células secretadas por tejidos vegetales, en una masiva escala comercial. Las consecuencias pueden ser aún más difíciles de detectar y de medir que aquellas asociadas con las más familiares variedades de cultivos genéticamente modificados, y podrían escalar hasta un punto donde esos problemas, ahora familiares, comenzarían a palidecer por comparación.

Esta nueva tecnología también presenta potenciales consecuencias para la salud pública. Así como los distribuidores comerciales de granos han resultado incapaces para separar confiablemente un producto bien caracterizado tal como el maíz Starlink de Aventis, ¿qué medidas se podrían tomar como seguras para prevenir la mezcla accidental de cultivos modificados para la producción química del resto del suministro de alimentos?

Los autores de esta tecnología en el Reino Unido ya han sugerido la reducción del alto costo de la purificación de proteínas específicas de las plantas con el ingreso obtenido de la extracción de productos alimenticios como aceites, almidones y harinas (3).

Razón fundamental: ¿Por qué utilizar plantas en la fabricación de proteínas?

Las proteínas componen al menos el 50 por ciento del peso seco de las células vivas y son fundamentales en todos los aspectos de la estructura y de la función celular, desde proveer integridad estructural hasta la regulación de reacciones

Compañías y productos: un breve resumen

ProdiGene/StaufferSeeds

(www.prodigene.com, www.staufferseeds.com)

Avidina, aprotinina, Beta-glucuronidas, Tripsina, "Enzima No. 1" (la identidad es etiquetada "confidencial"), laccase, TGEV (vacuna del virus transmisible de gastroenteritis para cerdos), Vacuna (humana) de la Hepatitis B, LtB (vacuna humana E. coli), "producto terapéutico No. 1" (también etiquetada "confidencial"), brazzeina (una proteína edulcorante originaria del Oeste Africano). Cultivo preferido: campos de maíz.

CropTech (www.croptech.com)

Proteínas lisosomales humanas (glucocerebrosidasa, iduronidasa), albúmina sérica humana, urokinasa, sIGA/G (híbrido del anticuerpo monoclonal secretor), enterotoxinas bacterianas, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, Norwalk, insulina humana, glicoproteínas. Cultivo preferido: tabaco. Varios ensayos clínicos están en marcha. Solicita contratos con las compañías farmacéuticas para la producción a pequeña escala. Desarrollo de técnicas para que los productos farmacéuticos derivados de plantas sean más compatibles con las células humanas.

EPlcyte (San Diego, CA.)

Asociado con Dow Chemical para desarrollar y producir anticuerpos monoclonales en plantas. Cinco productos de anticuerpos en desarrollo, utilizando la tecnología licenciada del Scripps Research Institute. Trabajando para el desarrollo de microbicidas tópicos producidos por plantas contra HIV y herpes y un anticonceptivo tópico. La meta es producir anualmente 10.000 kilos de anticuerpos monoclonales derivados de plantas. En un esfuerzo independiente, Dow esta también trabajando sobre los plásticos "naturales" derivados de maíz.

Integrated Protein Technologies (subsidiaria de Monsanto, www.ipbio.com)

Esta subsidiaria de Monsanto intenta contratar varios clientes para producir cantidades comerciales de proteínas en maíz, tabaco y plantas de soja. Promete la capacidad de producir varias toneladas métricas de cualquier proteína apropiada en el plazo de tres años. Ocho proyectos actuales se centran en la producción de anticuerpos monoclonales, incluyendo una colaboración con Bristol-Myers Squibb; también enzimas industriales, proteínas farmacéuticas y vacunas. Usos de la tecnología de

purificación de ProMetic BioSciences, a través de un acuerdo de colaboración. La división de DeKalb de Monsanto está también trabajando en el maíz que produce interferón de las aves de corral como un posible antiviral, y la compañía asociada se ha esforzado para producir un plástico polimérico del azúcar del trigo llamado Biopol. La división Agracetus de Monsanto (Middleton, WI) está también implicada en esta tecnología.

Planet Biotechnology (Mountain View, CA.)

Procura comercializar la técnica desarrollada en la Escuela Dental del Hospital Guy en Londres que permite utilizar anticuerpos producidos por plantas para prevenir caries. Los anticuerpos contra Streptococcus mutantes son producidos en el tabaco y cereales, y ensayos clínicos sugieren un potencial para la protección a mediano plazo contra caries dentales. Desarrollo de terapéuticas basadas en anticuerpos para "enfermedades infecciosas y condiciones tóxicas que afectan las superficies mucosas orales, respiratorias, gastrointestinales, genitales y urinarias y la piel". Terapias para patógenos intestinales incluyendo el virus de la hepatitis, Helicobacter pylori, E. coli enterotoxigénica y cólera.

Meristem Therapeutics

(www.meristem-therapeutics.com)

Una empresa independiente derivada del gigante francés de las semillas Limagrain con su oficina principal en San Francisco, Estados Unidos. Se ocupa básicamente de contratos de producción, con productos que incluyen: hemoglobina humana, lactoferrina, técnicas de laboratorio para el control de la glicosilación. El tabaco es su vehículo principal.

Large Scale Biology Corp.

(Rockville, MD., www.lsb.com)

Enzimas, citocinas, prototipos de vacunas humanas y veterinarias, producidas en plantas de tabaco. Desarrollo de una vacuna para pacientes con linfoma de Hodgkins no específico. Colaboración con Dow en productos genómicos funcionales; la compañía VP para genómicos es una planta anterior de biólogos moleculares de Monsanto.

Otros actores significativos

Protein Technologies Inc. (una division de DuPont), Cornell University's Boyce, Thompson Institute for Plant Research, SemBioSys (Calgary, Canadá), Battelle Laboratories (Columbus, Ohio y Richland, Washington), y Applied Phytologics (Sacramento, California).



bioquímicas, incluyendo los procesos fundamentales de la expresión de los genes. Como nuestro conocimiento acerca de la función proteica se ha incrementado, muchas industrias han encontrado aplicaciones comerciales para las proteínas que son conocidas por mediar funciones específicas en células vivas. Las proteínas enzimáticas que catalizan reacciones químicas son utilizadas en una amplia gama de procesos industriales y las numerosas proteínas que llevan a cabo funciones reguladoras especializadas están siendo comúnmente utilizadas como productos farmacéuticos.

La fabricación de proteínas adecuadas para el uso fuera de las células vivas ha resultado a menudo problemática. Los fabricantes han buscado continuamente la manera más eficiente y segura para extraer estos productos altamente especializados de sus fuentes naturales. Muchas de estas sustancias solamente existen en determinados tejidos vivos y aquellas con funciones biológicas especializadas se pueden encontrar solamente en minúsculas cantidades y a menudo solamente bajo condiciones bioquímicas muy exigentes. La extracción de muchas proteínas conocidas, ya sea para propósitos comerciales o de investigación, ha resultado una desalentadora labor.

La biología molecular y la ingeniería genética han ampliado considerablemente el rango de medios disponibles para aislar cantidades utilizables de

proteínas específicas. En primer lugar, las secuencias de aminoácidos de proteínas muy útiles han sido descubiertas, a veces haciendo posible la síntesis de la proteína en el laboratorio. La comprensión creciente de la regulación metabólica ha hecho posible en algunas instancias inducir una alta proporción de producción de proteínas específicas en líneas de cultivo celular, y los métodos de extracción y purificación han mejorado espectacularmente.

La bacteria *E. coli*, con su proceso bien caracterizado de regulación y expresión de genes, fue la primera célula viva movilizada para este propósito. Proteínas humanas tales como la hormona del crecimiento y la insulina, y productos tales como la hormona recombinante del crecimiento bovino (rBGH) son elaboradas de esta manera. Compañías como Genzyme en Massachusetts y PPL Therapeutics en Edimburgo están empalmado genes para proteínas que actúan como inhibidores de proteasa en células embrionarias de ovejas y de otro ganado, y están procurando purificar estas proteínas de la leche cuando el animal alcanza la madurez. Otras compañías están experimentando con pollos manipulados genéticamente, esperando extraer productos farmacéuticos de sus huevos blancos (4).

Pero los animales presentan problemas técnicos, económicos y éticos significativos.

Los rendimientos de productos son a menudo

muy bajos, la producción es costosa y hay un significativo riesgo de contaminación con priones o virus patógenos. Pero los experimentadores aún continúan prefiriendo células animales y bacterias para producir proteínas animales, pues las células vegetales agregan a menudo residuos de azúcar (un proceso conocido como glicosilación) y otros factores a las proteínas recién sintetizadas. Estos complicados efectos hacen que las proteínas sean menos utilizables, especialmente para aplicaciones farmacéuticas, ya que pueden reproducir proteínas alergénicas y alterar de esta manera su actividad biológica (5).

Recientes avances en la ingeniería genética de plantas han elevado la posibilidad de elaborar productos farmacéuticos y otras proteínas derivadas de animales y humanos en plantas. Los investigadores, trabajando sobre todo en laboratorios comerciales, han elaborado plantas para producir vacunas, anticuerpos (monoclonales) de tejidos específicos, una amplia gama de enzimas derivadas de animales, factores sanguíneos, agentes neurológicamente activos y otras proteínas útiles. Una compañía, ProdiGene con base en Texas, se encuentra colaborando con Stauffer Seed (una empresa derivada de Stauffer Chemical y anteriormente una división de Novartis) para producir diez proteínas específicas en campos de maíz manipulados genéticamente, incluyendo vacunas, enzimas y un nuevo edulcorante sobre la base de proteínas.

Los Problemas: ¿Qué es lo incorrecto de esta visión?

Los críticos de la ingeniería genética han elevado numerosas preocupaciones acerca de las consecuencias ambientales de la producción a gran escala de los cultivos genéticamente modificados. Un creciente número de estudios realizados han confirmado las preocupaciones acerca de la polinización cruzada de cultivos afines y de las especies silvestres emparentadas; los efectos perjudiciales sobre poblaciones de insectos y de artrópodos; la contaminación del suelo a través de la secreción de productos transgénicos desde las raíces de la planta; y las alteraciones en las poblaciones y el comportamiento de los microbios del suelo, para mencionar sólo unos pocos de los impactos (6).

El escándalo del maíz Starlink en los Estados Unidos plantea la cuestión de si los cultivos manipulados genéticamente para elaborar productos químicos industriales y farmacéuticos pueden ser

exitosamente aislados de los suministros alimenticios. Hay una evidencia creciente de que la variedad particular de la toxina Bt que se expresa en el maíz Starlink puede ser alergénica para los seres humanos, pero en el caso de las plantas que contienen productos farmacéuticos y otras proteínas animales y virales las consecuencias pueden ser mucho más severas.

La introducción en el abastecimiento de alimentos de subproductos de esta nueva generación de cultivos genéticamente modificados puede de hecho resultar crucial para el éxito comercial de esta tecnología, ya que el costo de purificación de proteínas de los tejidos vegetales es a menudo prohibitivo. Glynis Giddings y sus colegas, del Instituto de Ciencias Biológicas de la Universidad de Gales, revisaron recientemente los beneficios propuestos por los productos farmacéuticos derivados de plantas genéticamente modificadas en la revista *Nature Biotechnology*, y discutieron la forma de superar las dificultades con la extracción y la purificación: "Un abordaje alternativo es cubrir los costos de purificación con los ingresos de la extracción de productos convencionales como la harina, el aceite o el almidón" (7).

El problema de la contaminación del suelo ha sido ya documentado en el caso de la toxina Bt (8). En este caso, cantidades biológicamente activas de la toxina bacteriana activa fueron encontradas en muestras de suelo más de nueve meses después de que la planta genéticamente modificada fue cosechada. En la próxima generación de plantas





genéticamente modificadas, hay proyectos para tomar ventajas comerciales de este fenómeno, una técnica que ha sido denominada rizosecreción (9). “En esta tecnología, las raíces de las plantas de tabaco transgénico sumergidas en una solución hidropónica secretan continuamente proteínas que representan un 3% del total de proteínas secretadas por la raíz”. La rizosecreción está siendo promovida como una alternativa económica en la extracción de compuestos biológicamente activos (10). Si de hecho esto es una posibilidad viable, ¿Cómo será adecuadamente controlada la contaminación de suelos agrícolas por un amplio conjunto de variedades de plantas genéticamente modificadas?

Mientras que muchas compañías que son activas en este campo sugieren que estos cultivos genéticamente modificados especializados serán contenidos en invernaderos o recolectados manualmente antes de la polinización, está claro que para muchos productos, la implementación exitosa de esta tecnología requerirá de parcelas al aire libre a gran escala. Por ejemplo, Carole Cramer del Instituto Politécnico de Virginia, el fundador de CropTech, le dijo a un periodista de Farm Progress que para algunas proteínas, miles o cientos de miles de acres (*) -cultivados en una densidad de 50.000 a 100.000 plantas por acre (en el caso de tabaco transgénico)- serían necesarios para proveer al mercado actual de estos productos (11). De hecho, se ha sugerido que los cultivos de células vegetales continuarán siendo más rentables para producir pequeños lotes de proteínas más especializadas

(12), planteando la pregunta de si las plantas enteras pueden ser solamente útiles para la producción a gran escala.

Las preocupaciones acerca de la salud pública y de las consecuencias ambientales de estos cultivos son exacerbadas por su amplia gama de actividades biológicas de muy alto nivel. La liberación a gran escala de anticuerpos y de antígenos virales puede provocar reacciones alérgicas o autoinmunes inesperadas en algunas personas. Además, los beneficios pretendidos de las vacunas producidas de plantas son puestos en duda por el fenómeno documentado de tolerancia oral: una pérdida de la eficiencia en la vacuna que a menudo sigue a la administración de antígenos a través de la membrana de la mucosa (13). Sustancias tales como la toxina del cólera son frecuentemente utilizadas como cofactores (adyuvantes) para incrementar la eficacia de vacunas orales (14). La contaminación de productos farmacéuticos con residuos de pesticidas ha sido también identificada como un problema para los fabricantes (15).

La colaboración activa entre ProdiGene y Stauffer Seeds ha dado ya varios productos de esta tecnología al mercado, y sus productos sirven para destacar los riesgos potenciales de plantas manipuladas para producir proteínas comerciales. Stauffer está activamente contratando agricultores para cultivar maíz que contiene los genes para tres o cuatro enzimas, tres vacunas, un edulcorante basado en proteínas, un “agente terapéutico” patentado y otros dos productos químicos biológicamente activos (16). Tres de sus productos, avidina, beta-glucuronidasa y aprotinina (un inhibidor de proteasa comúnmente utilizado por los cirujanos), han sido producidos en cantidades suficientes para ser vendidos a través de un distribuidor comercial, Sigma Chemical Company, St. Louis (17).

Hay informes contradictorios en cuanto a si la beta-glucuronidasa de los “biorreactores” vegetales está todavía siendo comercializada por Stauffer, pero parece que ha estado disponible en esta forma por varios años. Esta enzima revierte una reacción bioquímica que ayuda a volver solubles moléculas irritantes. Esta solubilidad ayuda a facilitar la desintoxicación y la eliminación de componentes tan diversos como hormonas, antibióticos y narcóticos. En presencia de esta enzima, toxinas potenciales son liberadas desde un complejo molecular que permite su excreción adecuada. Sólo se puede especular con las consecuencias de los niveles elevados de tales compuestos que están siendo liberados en el medio ambiente.

La meta declarada por Stauffer es maximizar la producción de estos y otros compuestos a través de la producción de maíz transgénico en el extranjero y en su propio país, teniendo en cuenta tres ciclos cada vez mayores por año. De acuerdo a su sitio web, la producción está actualmente ocupando lugar en Sudamérica, el Sur del Pacífico y el Caribe, así como dentro de los Estados Unidos (18). Como Sudamérica es el centro de biodiversidad para el maíz, la dificultad para la separación de las especies silvestres indígenas emparentadas puede ser considerable. Stauffer y sus aliados ya han anunciado estudios de bioseguridad previstos para la mejor comprensión de las consecuencias ●

Bibliografía

1. Union of Concerned Scientists, "Foods on the Market: Genetically engineered crops allowed in the US food supply". June 2001, en www.ucsusa.org.
2. Para un análisis crítico de la producción de polímeros biológicos desde dentro de la industria, ver T. U. Gerngross, "Can biotechnology move us toward a sustainable society?", *Nature Biotechnology* Vol. 17, June 1999, pp. 541-3.
3. Idem.
4. "Biopharma technologies converge downstream," *Chemical and Engineering News*, July 31, 2000, p. 18; también "Genetic engineering is producing designer eggs that can fit into new niche markets and bring in bigger profit margins", *Feedstuffs* Vol. 71, No. 3, January 18, 1999, p. 18.
5. P.M. Doran, "Foreign protein production in plant tissue cultures", *Current Opinion in Biotechnology* Vol. 11, 2000, pp. 199-204.
6. Para una revisión comprensiva de estos efectos y su documentación científica, ver Ricarda Steinbrecher, "Ecological Consequences of Genetic Engineering," in Brian Tokar, ed., *Redesigning Life? The Worldwide Challenge to Genetic Engineering*, London: Zed Books, 2001, pp.75-102.
7. G. Giddings, *et al.*, 2000, *op. cit.*
8. D. Saxena, *et al.*, "Insecticidal toxin in root exudates from Bt corn", *Nature* Vol. 402, 1999, p.480.
9. E. E. Hood and J. M. Jilka, "Plant-based production of xenogenic proteins", ProdiGene, Inc., 1999, en www.prodigene.com/publications/99-10-01_plant_based_2.html
10. "Alternative Agriculture: Molecular Approaches to Produce Recombinant Proteins and to Isolate Novel Compounds", June 8, 1999, en ihumans.com/news_comments_archive/plant_for_protein_prod.htm
11. W. Harr, 1998, *op. cit.*
12. P. M. Doran, 2000, *op. cit.*
13. J.K-C. Ma, 2000, *op. cit.*; H. S. Mason and C. J. Amtzen, "Transgenic plants as vaccine production systems", *CropTech* 2000, en www.croptech.com/transgenic_plants_as_vaccine_pro.htm; also Joe Cummins, "Edible Vaccines", *Third World Resurgence*, No. 127/128, March/April 2001, pp. 36-37.
14. J. K-C. Ma, *ibid.*
15. Utah State University Biotechnology Center, "Biotechnology in the News: Plants as Factories", March 3, 1999, en www.usu.edu/~biotech/extnews/extnew25.html
16. StaufferSeeds Product Descriptions, en www.staufferseeds.com/0404prod.htm
17. "Sigma Chemical Co. and ProdiGene Inc. Launch First Protein Products from Transgenic Plants", ProdiGene Inc. press release, June 10, 1997, en www.prodigene.com/news_releases/97-06-10_Sigma.html; J. Olson, "Rural Pharmaceutical Grower Inc.", *Farm Industry News*, Mid-March 2000, en www.staufferseeds.com/0702rural.htm; ver también E. E. Hood, *et al.*, "Molecular farming of industrial proteins from transgenic maize", in F. Shahidi, *et al.*, eds., *Chemicals via Higher Plant Bio-engineering*, New York: Plenum Publishers, 1999, pp. 127-147.
18. "Glucuronidase, Beta," en Worthington Biochemicals catalog; en www.worthington-biochem.com/priceList/G/GlucuronidaseB.html; Norbert Hoffmann, "The Ubiquitous Co-Enzyme UDPGlucuronic Acid", en www.kombu.de/glucuron.htm

