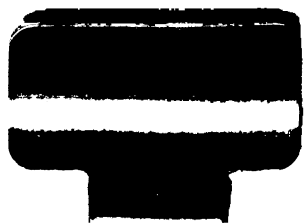




LA REGULACION DE LA BIOTECNOLOGIA
CON ENFASIS EN LA LIBERACION AL
MEDIO AMBIENTE DE ORGANISMOS
MODIFICADOS GENETICAMENTE

PROGRAMA II:
GENERACION Y TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA



Centro Interamericano de
Documentación e
Información Agrícola
2 9 OCT 1992
IICA — CIDI

ISSN-0253-4746

IICA



IICA
BIBLIOTECA VENEZUELA
29 NOV. 2007

**LA REGULACION DE LA BIOTECNOLOGIA
CON ENFASIS EN LA LIBERACION AL
MEDIO AMBIENTE DE ORGANISMOS
MODIFICADOS GENETICAMENTE**

Walter R. Jáffé
María E. Zaldívar
(Editores)

**PROGRAMA II:
GENERACION Y TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA**

BV-006036

IICA
PROJECT-A1/SC
no 92-04

© Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura (IICA).

Derechos Reservados. Prohibida la reproducción total o parcial de este documento sin autorización escrita del IICA.

Las ideas y planteamientos contenidos en los artículos firmados son propios de los autores y no representan necesariamente el criterio del Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura.

El Centro Interamericano de Documentación e Información Agrícola (CIDIA), a través de su Servicio Editorial e Imprenta, es responsable por el levantado de texto, montaje, fotomecánica e impresión de esta publicación.

Reunión del Grupo Interamericano de Estudio de las Nuevas Biotecnologías (2a : 1990 : Brasilia, DF, Bra.)

La regulación de la biotecnología con énfasis en la liberación al medio ambiente de organismos modificados genéticamente / ed. por Walter R. Jaffé, María E. Saldívar. - San José, C.R. : Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura. Programa de Generación y Transferencia de Tecnología, 1992.

294 p. ; 23 cm. - (Serie Ponencias, Resultados y Recomendaciones de Eventos Técnicos, ISSN 0253-4746 / IICA ; no. A1/SC-92-04)

1. Biotecnología. 2. Organismos modificados genéticamente. 3. Liberación en el medio ambiente. 4. Productos biotecnológicos. I. Jaffé, Walter R. II. Zaldívar, María E. III. IICA. Programa de Generación y Transferencia de Tecnología. IV. Título. V. Serie

AGRIS L10

DEWEY 574.8732

SERIE DE PONENCIAS, RESULTADOS Y
RECOMENDACIONES DE EVENTOS TECNICOS

00002172

ISSN-0253-4746

A1/SC-92-04

Abril, 1992

San José, Costa Rica

PROYECTO INSTITUTO INTERAMERICANO DE COOPERACION PARA LA AGRICULTURA/
AGENCIA CANADIENSE DE DESARROLLO INTERNACIONAL

El objetivo general del Proyecto IICA/ACDI es fortalecer el desarrollo conceptual y operativo de los cinco Programas del IICA, en las áreas temáticas más importantes de su Plan de Mediano Plazo y en el contexto del PLANALC. A través de los Programas, el Proyecto IICA/ACDI, con la colaboración de Agriculture Canada, apoya los esfuerzos de los países por modernizar y revitalizar sus sectores agropecuarios, en el marco del fortalecimiento de las relaciones entre Canadá, América Latina y el Caribe.

CONTENIDO

Prólogo	
Grupo Interamericano de Estudio de las Nuevas Biotecnologías: Declaración de Brasilia	7
Introducción	11
PRIMERA PARTE: SITUACION DE LA BIOTECNOLOGIA Y ASPECTOS METODOLOGICOS DE SU REGULACION	15
La Biotecnología en la Década de los Noventa: Tendencias Generales en la Ciencia y la Industria David T. Kingsbury	17 ✓
Una Revisión de Aplicaciones de Biotecnología en Medicina Veterinaria John R. Gorham, James W. Glosser y Donald P. Knowles	33 ✓
Breve Revisión de algunos Temas de la Ingeniería Genética de Plantas Maro R. Sondahl y P. Miller	81 ✓
Pruebas de Campo de Organismos Genéticamente Modificados: Marco para la Toma de Decisiones. Revisión y Comentarios Anne K. Vidaver	87 ✓
SEGUNDA PARTE: SITUACION DE LA REGULACION DE LA BIOTECNOLOGIA EN EL MUNDO	93
Estado Actual de la Reglamentación de la Tecnología del ADN Recombinante en Diversos Países del Mundo. Una Visión Panorámica Jerry Callis	95 ✓

Liberación de Productos de Tecnología del ADN Recombinante en el Medio Ambiente. Sinopsis a 1989 Jerry Callis	121 /
Revisión del Marco Federal para la Regulación de la Biotecnología en Canadá Jean E. Hollebhone	127
Regulación de la Biotecnología en Estados Unidos de América Terry L. Medley	145 /
Regulación Gubernamental de los Productos de la Nueva Biotecnología: La Perspectiva de Estados Unidos de América Henry I. Miller	175
Regulación de Organismos Modificados Genéticamente en la Comunidad Económica Europea Elisa Barahona	203
TERCERA PARTE: SITUACION DE LA REGULACION DE LA BIOTECNOLOGIA EN AMERICA LATINA Y EL CARIBE	
Consideraciones sobre Seguridad en Liberación de Organismos en el Medio Ambiente. Estudios de Casos Brasileños Luiz Antonio Barreto de Castro	211
Situación de la Nueva Biotecnología y su Regulación en México Rodolfo Quintero	225

Biotecnología y Bioseguridad en el Contexto del
Mundo en Desarrollo: una Perspectiva Caribeña
y Latinoamericana

Walter Jaffé

237 ←

**CUARTA PARTE: EL APOYO A LA REGULACION DE LA
BIOTECNOLOGIA POR ORGANISMOS INTERNACIONALES**

Las Actividades de la ONUDI en Materia de
Bioseguridad

Joseph Zelibor

259

El Programa de Biotecnología de la OECD

Jean E. Hollebhone

265

ANEXO

Nómina de Participantes en la Reunión
de Brasilia

275

PROLOGO

GRUPO INTERAMERICANO DE ESTUDIO DE LAS NUEVAS BIOTECNOLOGIAS

DECLARACION DE BRASILIA 1° DE JUNIO DE 1990

Los notables avances de la biotecnología moderna hacen que todos los países miren con esperanza el uso de los conocimientos que surgen de los laboratorios para contribuir a la solución de los numerosos problemas que afligen a nuestras sociedades.

Todos los países, aún los más pobres, deben prestar la debida atención a las oportunidades que se abren y que representan, sin duda, el producto de la inteligencia humana colectiva, manifestada en los extraordinarios avances científicos de la segunda mitad del siglo XX. Los países de América Latina y el Caribe deben convertirse en verdaderos actores y partícipes de esta nueva revolución, y prepararse adecuadamente para contribuir a su avance. De ese modo podrán disfrutar de sus beneficios y contribuir a mitigar y evitar, inteligente y racionalmente, cualquier desvío inconveniente que se quiera hacer del nuevo conocimiento o los riesgos potenciales de las nuevas tecnologías. En ese sentido, las nuevas técnicas deben situarse en el contexto de las alternativas y promesas que ofrecen, buscando en última instancia todo aquello que conduzca a elevar el nivel de vida de nuestros pueblos, sobre todo en lo referente a la salud y a una mejor y mayor producción y aprovechamiento de nuestros alimentos básicos.

La biotecnología moderna nos ofrece, además, grandes oportunidades para redefinir las relaciones de los seres humanos con su medio ambiente, que no podemos dejar de lado. El mundo de hoy se enfrenta al serio problema de la mala utilización y distribución de sus recursos naturales. Esto llevó a la Asamblea General de las Naciones Unidas a integrar una Comisión Mundial para el Desarrollo y el Medio Ambiente, que produjo un informe en 1987 (*Nuestro Futuro Común*), que será analizado en la Segunda Conferencia de las Naciones Unidas sobre Ambiente y Desarrollo, en Río de Janeiro, en junio de 1992. Allí todos los países del orbe deberán evaluar las oportunidades que se abren y los

problemas que se presentan con la aplicación de los nuevos conocimientos aportados por la biotecnología a la solución de los problemas del medio ambiente y a la conservación de la biodiversidad. Con su aplicación se podrá salvaguardar la integridad del planeta, mejorar la calidad de vida, evitar desastres como los producidos por las prácticas extensivas de monocultivos en el campo agrícola, y contribuir a que se haga realidad el concepto de desarrollo sostenido, por medio de aplicaciones y productos industriales ambientalmente aceptables, con sólidas bases económicas y con un manejo adecuado de los riesgos involucrados.

Es necesario entonces que los países latinoamericanos y caribeños adopten una nueva agenda en sus esfuerzos en el campo de la biotecnología, dándole la prioridad que merece y superando las debilidades que hoy se detectan en la Región en esa materia. Conviene reforzar los aspectos que así lo demanden, particularmente en el área de los recursos humanos especializados en biología molecular y materias afines, para poder contribuir a esos avances y captar el conocimiento que llegue de los países más avanzados en el tema, con el propósito de utilizarlo cada vez más adecuadamente. Es necesario apuntar hacia aquellos aspectos prioritarios que conducen a un desarrollo endógeno de la biotecnología en la Región, en especial en cuanto se refiere a capacidad de producción, absorción, adaptación y transferencia de tecnología, y de evaluación y autorización de productos de ellas derivados.

Es importante que en lo referente a la comercialización de productos de la biotecnología, los países de América Latina y el Caribe puedan adoptar posiciones conjuntas que permitan armonizar políticas y concertar intereses enfocados hacia metas comunes. Es necesario que se establezca un intercambio de información y de experiencias más estrecho, que conduzca a la complementariedad de los esfuerzos que ya se realizan en la Región.

De gran importancia resulta la toma de conciencia, por parte de las respectivas autoridades, sobre la necesidad y relevancia de ampliar las normas y regulaciones existentes, a fin de dar plena base legal, eficaz pero no excesiva, a la reglamentación del uso de productos de las nuevas biotecnologías en los sectores de investigación, industria, medio ambiente, agricultura y salud.

La experiencia acumulada en técnicas como la del ADN recombinante señala que los organismos transgénicos obtenidos por esos medios e introducidos al ambiente, no presentan mayores peligros que los logrados por métodos convencionales. No obstante, debe mantenerse una actitud vigilante, procurando establecer normas genéricas que permitan analizar, bajo diversos parámetros, los casos específicos sin desalentar el progreso científico ni la inversión de capital que la biotecnología moderna requiere. La estructuración de Comités Nacionales y guías de bioseguridad tales como las ya elaboradas por este Grupo Interamericano de Estudio de las Nuevas Biotecnologías y aquellas bajo consideración en esta Reunión, deberán desempeñar un papel importante para ayudar a los países a tomar sus definiciones en este campo. En tal sentido, se cuenta con importantes antecedentes sobre lo ya actuado en otras áreas geográficas; se trata de adaptar esas propuestas a las características y condiciones de esta parte del mundo. Debido a que la naturaleza no tiene fronteras y dado que los potenciales riesgos pueden hacerse comunes, es muy deseable que los países de la Región adopten mecanismos regionales o subregionales para la armonización de principios, reglas y procedimientos, así como también para el intercambio de información y documentación relevante sobre comercialización de productos o pruebas de campo a ser realizadas por entes de investigación o por industrias. A este respecto, se sugiere la utilización de la asistencia de organismos y sistemas internacionales, la ampliación a la biotecnología del sistema de "consentimiento informado previo" y la adopción de un Código de Conducta Internacional.

Paralelamente, debe enfatizarse la importancia de la coordinación interagencial en lo atinente a programas relacionados con las nuevas biotecnologías, a fin de que cada agencia coadyuve al estímulo y progreso de la biotecnología en sus países miembros y alcance la mayor incidencia posible en el sector al cual se orienta.

Debe, asimismo, buscarse la concientización de las esferas oficiales sobre la importancia que la biotecnología tiene para el desarrollo y reactivación económica y su adecuada regulación, así como la necesidad de capacitación del personal involucrado en la formulación de políticas y en la aplicación de las reglamentaciones que se establezcan.

Se sugiere también el establecimiento de una oficina regional de información y asesoramiento en materias referentes a la regulación y licenciamiento en biotecnología y sus productos.

INTRODUCCION

El presente volumen recoge las ponencias presentadas en la segunda reunión del Grupo Interamericano de Estudio de las Nuevas Biotecnologías, realizada en Brasilia, del 29 de mayo al 1 de junio de 1990. El Grupo está integrado por investigadores y administradores de alto nivel y liderazgo en el hemisferio americano, quienes a título personal y con apoyo financiero y logístico de la OPS y el IICA, y con la colaboración de la OEA, la OIE y el USDA, abordan temas específicos relacionados con el desarrollo de las nuevas biotecnologías en las Américas, con el propósito de ofrecer un marco conceptual y metodológico para lograr un enfoque armonizado de esos temas en el orden regional.

El Grupo fue constituido en 1988 como resultado de una recomendación del Consejo Directivo del Programa Regional de Biotecnología ejecutado por PNUD/UNESCO/ONUDI; ha producido hasta la fecha dos Guías sobre la temática de la bioseguridad, las "Guías para el Uso y la Seguridad de las Técnicas de Ingeniería Genética o Tecnología del ADN Recombinante", publicadas en 1988, y las "Guías para la Liberación en el Medio Ambiente de Organismos Modificados Genéticamente", que se publicaron en 1991.

La temática abordada en este volumen es, sin duda, el principal problema regulatorio del desarrollo de la biotecnología en la actualidad. El trabajo a nivel de laboratorio y de fábrica con las técnicas de ingeniería genética se desarrolla en la actualidad rutinariamente, con prácticas de laboratorio y de contención convencionales, ya superados los temores e incertidumbres iniciales respecto a la seguridad.

En cuanto al impacto sobre el medio ambiente y la salud pública de los organismos modificados genéticamente e introducidos en pequeña o gran escala en campos, aguas y aire, existe desconocimiento real de los riesgos asociados; ello genera incertidumbre y temores.

La experiencia con la introducción de organismos exóticos en ecosistemas, acción en esencial equivalente a la introducción de un

organismo modificado genéticamente, indica que se debe tener gran cuidado y responsabilidad para evitar accidentes importantes.

En los últimos tres años, la industria biotecnológica ha comenzado a generar, a escala semicomercial, una multitud de microorganismos y plantas modificadas genéticamente que requieren ser ensayados en el campo. Por ello, es decisivo el desarrollo de enfoques regulatorios adecuados a las exigencias de la salud pública y del medio ambiente, como también a las necesidades del desarrollo de la industria biotecnológica. Ello es particularmente importante para los países de América Latina y el Caribe, pues en ellos, debido a la inexistencia o débil desarrollo de esa industria, las regulaciones referentes a la bioseguridad constituyen un instrumento importante en su política de desarrollo de esas capacidades productivas.

En la primera parte de este volumen se han agrupado las ponencias que ofrecen una visión general del desarrollo de la biotecnología en el mundo y de la importancia de esas nuevas tecnologías para los países subdesarrollados. Se incluyen también ponencias con descripciones de los avances recientes en algunos campos de la biotecnología, así como las bases teóricas para la regulación de la liberación de organismos modificados al medio ambiente.

En la segunda parte se presenta la situación regulatoria en el orden mundial en torno a este tema; asimismo, se resumen las liberaciones registradas hasta 1990. Además, se pasa revista a algunos casos en Estados Unidos, Canadá y la Comunidad Europea.

En la tercera parte se analiza el tema desde la perspectiva regional; se presenta la información disponible acerca de las regulaciones existentes en América Latina a la fecha de la reunión. Cada Representante presentó un resumen de la correspondiente situación nacional, los cuales sirvieron de base para una ponencia sobre la situación regional que fue presentada en un Simposio organizado por la *American Association for the Advancement of Science* en 1991, cuya traducción se incluye en el presente volumen.

Finalmente, en la cuarta parte, los representantes de algunos organismos internacionales involucrados con la bioseguridad presentan un resumen de sus estrategias y programas de trabajo.

El funcionamiento de la Secretaría Técnica del Grupo de Estudio y la publicación del presente volumen han sido financiados con los aportes de la Agencia Canadiense de Desarrollo Internacional (ACDI) al Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura (IICA), dentro del Proyecto para el Fortalecimiento de los Programas del IICA en el marco del Plan de Mediano Plazo.

PRIMERA PARTE

**SITUACION DE LA BIOTECNOLOGIA Y
ASPECTOS METODOLOGICOS DE SU REGULACION**

LA BIOTECNOLOGIA EN LA DECADA DE LOS 90: TENDENCIAS GENERALES EN LA CIENCIA Y LA INDUSTRIA

David T. Kingsbury¹

LA BIOTECNOLOGIA COMERCIAL EN LOS NOVENTA

Durante los últimos años han ingresado al mercado los primeros productos de la biotecnología. Algunos con mucha publicidad, como en el caso del TPA (Activador Plasminógeno de Tejido), mientras que otros, como los nuevos análisis de diagnóstico, han tomado su lugar en forma más callada. Si bien los éxitos de producción y comercialización han sido acompañados por algunos fracasos, en el balance general la industria de la biotecnología ha probado que el entusiasmo sobre la "nueva biología" era fundado y no un simple truco publicitario de Wall Street. Sin embargo, a pesar de las tendencias positivas, las experiencias de esta joven industria al enfrentarse con el impredecible laberinto regulador han socavado la confianza de muchos administradores e inversores en el campo de la biotecnología. A medida que se inicia la década de los noventa, se comprueba que la biotecnología ha madurado hasta transformarse en una tecnología "central" en varias áreas comerciales (p.ej. farmacéutica, diagnósticos y agricultura); queda atrás la imagen de una colección de modas de investigación. Sin duda, mientras la comunidad financiera discute hasta el cansancio sobre la vitalidad de las compañías de biotecnología en Estados Unidos, el mercado ha sido exitosamente penetrado por productos biotecnológicos y se está prefigurando una verdadera tecnología básica para el futuro. Como podía esperarse, la gran mayoría de la actual cartera de productos se encuentra en las áreas de diagnóstico médico y en la terapéutica; los productos agrícolas y aquellos referidos al medio ambiente les siguen muy atrás.

¹ Departamento de Microbiología e Inmunología, Centro Médico de la Universidad George Washington, EE.UU.

Una prueba del clima positivo generado en torno a la biotecnología es su crecimiento sostenido en el sector comercial. Mientras que en Estados Unidos la fundación de nuevas empresas en biotecnología tuvo su apogeo entre 1981 y 1987, el ritmo de crecimiento declinó sólo marginalmente y desde entonces se ha mantenido relativamente estable. Si bien en su mayoría esas empresas se concentran en el área de salud humana y suministros a la industria, el uso de microorganismos como vehículos para el control biológico se ha incrementado. Asimismo, parece claro que buena parte de las nuevas empresas biotecnológicas formadas durante la década de los ochenta y que ahora salen de un largo período de investigación para entrar al mercado, madurarán en corporaciones autosostenidas; algunas de ellas llegarán a una integración vertical con capacidad para la investigación, la producción y la comercialización. Aún más, es importante resaltar que hay un sinnúmero de productos surgidos de la investigación de la década pasada que aguardan ser introducidos a escala comercial; los productos que serán introducidos al mercado en el año 2000 ya se encuentran en camino. De la misma manera, la industria está preparada para explotar los nuevos descubrimientos de la investigación básica financiada por el Gobierno; ciertos programas de mayor envergadura, como la "Iniciativa del Genoma Humano", permitirán disponer de materiales para nuevos proyectos.

El desarrollo comercial de la biotecnología ya no es dominado por Estados Unidos; ha tomado un carácter más global. Sin embargo, con independencia del escenario, un factor permanece como la fuerza que mueve el desarrollo en biotecnología: *la disponibilidad de recursos humanos capacitados y altamente calificados*. En las encuestas anuales de la industria biotecnológica que lleva a cabo la empresa Ernst & Young (antiguamente Arthur Young) en Estados Unidos, dos factores han sido identificados sistemáticamente en los últimos cuatro años como los más importantes detrás del éxito en las compañías de biotecnologías: la disponibilidad de capital y *la calidad del personal*. Un tercer aspecto, mencionado como preocupante, es la incertidumbre de las regulaciones tanto en Estados Unidos como en el resto del mundo. Se presentan a continuación algunas de las principales conclusiones del estudio de Ernst & Young para 1990 :

- Existen más de 1100 empresas vinculadas a la biotecnología en Estados Unidos, que emplean alrededor de 60 000 personas.

- La industria biotecnológica es intensiva en educación. El 21% de los empleados cuenta con Ph.D. y 77% tiene, por lo menos, grado de bachiller.
- Las empresas públicas de biotecnología en Estados Unidos tienen una venta anual de US\$ 1.36 mil millones e ingresos por US\$ 2.08 mil millones.
- El 74% de las empresas norteamericanas de biotecnología reportaron ventas durante 1989.
- Dos tercios del total de ingresos de la industria provienen de la venta de productos.
- Cerca de dos tercios del total de empresas, incluido 90% de las firmas grandes en biotecnología, tienen capacidad de procesamiento industrial.
- Se espera que en los próximos cinco años se triplique el número de personal en plantas productoras y que el personal de investigación y desarrollo se incremente en un 50%.

Las encuestas sobre el patrón de desarrollo global de la biotecnología sugieren que hay tres regiones geográficas predominantes: Estados Unidos y Canadá, Europa Occidental y Japón con otros países del Anillo del Pacífico. Si bien la biotecnología se desarrolla en otras partes del mundo, parecería que la infraestructura educacional y tecnológica de los países más industrializados es decisiva para el desarrollo de las nuevas tecnologías. Ya he señalado la naturaleza educativo-intensiva del sector biotecnológico comercial.

En este contexto, me gustaría destacar que la estimulación de la biotecnología, así como también el desarrollo de un sector biotecnológico comercial viable en la región latinoamericana, requieren más que un simple proceso regulador. Requieren científicos, técnicos e ingenieros mejor capacitados en las áreas de biología molecular, bioquímica, botánica, genética y ecología. El proceso regulador no funcionará por sí solo en forma adecuada, no importa lo bueno que sea, sin el talento necesario. Es importante que los países representados en este Seminario diseminan el mensaje de que los gobiernos del Hemisferio están ansiosos de establecer regulaciones adecuadas para la protección de sus

ciudadanos y del medio ambiente, pero es igualmente importante enviar el mensaje de que ésta es *una tecnología central para el futuro y que su aplicación puede significar una mejor calidad de vida para sus habitantes y beneficiar el medio ambiente*. Una manera de enviar este mensaje es establecer programas de capacitación para jóvenes científicos en las áreas conocidas genéricamente como "biotecnología".

UNA TECNOLOGIA EN EVOLUCION

La era moderna de la biotecnología comenzó, de manera específica, con la manipulación de células mediante técnicas de ácido desoxirribonucleico recombinante (ADNr) y la tecnología del hibridoma. Esas técnicas genéricas y sus derivadas permanecen como el núcleo de la investigación biológica moderna; el núcleo de las tecnologías de futuro está constituido por el refinamiento y las extensiones de estas técnicas. Algunos nuevos desarrollos con gran potencial para tener impacto en el mercado son: abzymas o anticuerpos catalíticos -anticuerpos con propiedades enzimáticas específicas; anticuerpos consistentes en una región variable de una sola cadena pesada, producida por *E. coli* con técnicas de ADNr; anticuerpos monoclonales producidos por células vegetales; ácido ribonucleico (ARN) antisentido como medio para regular la expresión genética; vacunas basadas en ribozimas específicas que atacan secuencias predeterminadas de ARN (p.ej. virus de HIV o de hepatitis B), y microbios seleccionados, en combinación con nuevas técnicas de ingeniería genética, para la biorremediación de contaminantes ambientales.

Este es sólo el comienzo de futuros desarrollos. Proyectos como la "Iniciativa para el Genoma Humano" y esfuerzos asociados para mapear el material genético vegetal y animal contribuirán, no sólo a la información sobre la secuencia, sino también al desarrollo de un importante número de nuevas tecnologías e instrumentación que ayudarán a impulsar el progreso. Por ejemplo, la combinación del análisis del polimorfismo de fragmentos de restricción (RFLP) con nuevos algoritmos de cómputo permitirá el análisis rápido y eficiente de marcadores asociados con los *loci* de rasgos cuantitativos (QTL) en cultivos que serán la base de nuevas formas de fitomejoramiento e ingeniería genética para realzar factores tales como rendimientos y tasa de crecimiento.

La biotecnología prosperará en el futuro utilizando rápidamente los resultados de la investigación básica en biología celular, inmunología y diversos campos relacionados. La biotecnología, tal como la conocemos actualmente, es un instrumento para explotar enfoques modernos, con la finalidad de entender problemas biológicos tales como enfermedades, desarrollos embrionarios y control del crecimiento. En el Anexo de este Capítulo se presentan algunos productos terapéuticos derivados de productos conocidos de genes humanos que están ingresando al mercado.

El progreso futuro en esta área no derivará simplemente de la aplicación de la biología molecular a la producción de mediadores biológicos conocidos; más bien, resultará del uso de estos instrumentos para entender mejor la función de los genes humanos y sus productos. Se estima que hay más de 50 000 proteínas diferentes en el cuerpo humano. Sólo una pequeña fracción de ellas han sido identificadas y aisladas. El futuro de la biotecnología médica se basa en la aplicación de la biología molecular y de la bioquímica a la identificación y aislamiento de estas proteínas. Una de las áreas más interesantes de la investigación básica es hoy la exploración de la relación entre la estructura y la función de las moléculas biológicas. La función de un gen no resulta obvia a partir de su secuencia primaria y se necesita mucha investigación para establecer una relación. Las estructuras tridimensionales de las proteínas y ácidos nucleicos son elementos esenciales en el camino que relaciona la secuencia genética a la función. El problema de predecir estructuras tridimensionales a partir de una secuencia permanece no resuelto. La cristalografía de rayos X y la espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN) son los métodos experimentales más importantes para deducir estas estructuras a nivel de resolución atómica. Si bien la tasa a la que se están determinando estas estructuras se acelera, aún sigue significativamente retrasada con respecto a la tasa a la que se acumulan nuevas secuencias. Cada nueva estructura que se descubre incrementa nuestro conocimiento en dos maneras: en primer lugar, agrega información a la base de datos sobre estructuras, que puede ser utilizada, de acuerdo con métodos basados en conocimientos previos, en determinaciones subsecuentes de estructuras de nuevas proteínas. En segundo término, cada nueva estructura permite ver el interior de los procesos biológicos fundamentales que caracterizan la materia viva. Tanto la RMN como la cristalografía de rayos X producen cantidades extremadamente grandes

de datos y dependen por completo de la disponibilidad de poderosas computadoras y algoritmos de cómputo sofisticados para la interpretación de la nueva información. Asimismo, hay problemas científicos fundamentales en ambas áreas que requieren importantes avances computacionales.

El problema relacionado con la conformación de las proteínas desempeña un papel central en biología, ya que convierte la información lineal, unidimensional, de la secuencia de aminoácidos, en una estructura tridimensional biológicamente activa. La estructura tridimensional debe ser vista como el aspecto final, aún sin resolver, del código genético; está claro que el progreso en ésta área será de enorme valor, tanto teórico como práctico, para el desarrollo de la biotecnología. Hubo avances decisivos tanto en cristalografía como en RMN bidimensional, pero el incremento exponencial en la disponibilidad de información sobre secuencias pone de relieve la importancia de trabajar en el problema de la conformación proteica. Aun avances limitados en esta área pueden tener un impacto enorme. El "problema de la conformación proteica" puede ser considerado desde dos puntos de vista: 1) el problema de comprender el actual sendero cinético mediante el cual una proteína adquiere su estructura tridimensional; 2) el problema de predecir la conformación tridimensional final de la proteína. En ambos casos, el rol del solvente, de la temperatura y la influencia de otras moléculas (p.ej. *chaperonins*) debe ser incluido dentro del modelo. Obviamente, un conocimiento detallado de intermediarios del doblamiento de la proteína conduciría a una predicción de su estructura tridimensional final. Sin embargo, el estudio experimental de estados intermedios del doblamiento ha sido muy difícil de llevar a cabo (porque las formas intermedias se encuentran en pequeñísimas cantidades) y se cuenta con poca información experimental que pueda servir de guía al trabajo teórico. Este no es un problema para esquemas de predicción, ya que las ricas bases de datos de estructuras conocidas proveen una guía excelente para el trabajo teórico.

La moléculas interactúan fuertemente cuando encajan bien entre sí. Esto ocurre cuando sus formas tridimensionales son complementarias y cuando hay interacciones estabilizadoras (enlaces de hidrógeno, pares cargados, etc.). Una de las interacciones moleculares más interesantes y con mayor potencial práctico se relaciona con las drogas que se unen con gran afinidad a proteínas y a macromoléculas de ácidos nucleicos: o bien bloquean la función normal de la macromolécula, o bien imitan

otros ligamentos de estructuras tales como receptores, e inducen una respuesta fisiológica normal. La inhibición puede ser ventajosa si la proteína es producida en exceso o si el control celular normal de la acción de la proteína se ha perdido. Debido a que la unión de la droga requiere complementariedad espacial, y debido a que el objetivo es diseñar una molécula que se una con la mayor afinidad posible, debería ser posible utilizar la estructura tridimensional para ayudar al diseño. Trabajos recientes en esta área han seguido varias direcciones. El enfoque más directo es cristalizar la proteína junto con la droga. Estudios de la estructura del complejo pueden sugerir modificaciones a la droga que se espera incrementen su afinidad con el receptor o enzima activa. Para que este método funcione es preciso comenzar con una droga que se sepa se va a unir a la proteína.

Otros métodos procuran evitar ese requerimiento, deduciendo la estructura de la droga enteramente a partir de la estructura de la proteína. Mientras estos métodos son capaces de sugerir nuevas drogas, requieren una búsqueda de estructuras que puedan acomodarse a un sitio de unión. La base teórica de estas búsquedas requiere aún más desarrollo. Estos elementos forman la base de lo que a menudo se llama "diseño racional de drogas" y de la actividad relacionada en el campo de la ingeniería genética.

ASPECTOS SOCIALES Y ECONOMICOS VINCULADOS A LA BIOTECNOLOGIA

Durante la década de los ochenta muchos nos hemos preocupado por mejorar el concepto y el conocimiento que tiene el público en general sobre la biotecnología, de manera que se pueda hacer una mejor evaluación del potencial de la investigación biológica moderna. Muchas veces la percepción errónea del público ha sido la fuerza motriz detrás de políticas gubernamentales en muchos lugares del mundo. Buena parte del ambiente regulador en Estados Unidos, y más aún en Europa, ha sido impulsado casi exclusivamente por percepciones gubernamentales sobre la capacidad del público para entender los cambios revolucionarios de la tecnología. Gran parte del cambio político que hemos experimentado durante 1989 ha sido resultado de tecnologías que han "encogido" al mundo, facilitando la comunicación entre países. A pesar de ello, todo cambio tecnológico es acompañado por

incertidumbre y confusión y no toda nueva tecnología es necesariamente buena; sin embargo, el desarrollo de la tecnología de transfusión, imágenes de ultrasonido y de resonancia magnética, en el campo médico, ha tenido impactos positivos de importancia, aunque sean acompañados de ciertos riesgos. En este momento, en gran parte del mundo industrializado somos testigos de la emergencia de un fuerte movimiento político centrado en la salud y bienestar del "ambiente". Este movimiento, al que normalmente se le llama "verde", tomando el nombre prestado en forma simplista del Partido Verde de la República Federal de Alemania, refleja la preocupación colectiva sobre las numerosas degradaciones del medio ambiente. Desafortunadamente, el movimiento "verde" es un paraguas debajo del cual se agrupan muchas y muy diferentes agendas políticas; van desde aquellos que quieren una acción inmediata para detener el daño que se inflige al medio ambiente a aquellos que quieren destruir las economías industrializadas en nombre del ecocentrismo.

Tenemos que reconocer que, dentro del movimiento ecologista, muchos sienten profundamente que la tecnología está en la raíz de problemas tales como los cambios climáticos; arguyen que las soluciones tecnológicas simplemente crean nuevos problemas. Yo argumentaría, en cambio, que no es la tecnología *per se* la que tiene un severo impacto ecológico sino, más bien, la aplicación errónea de cualquier tecnología. Es cierto que tecnologías como la energía nuclear tienen la capacidad potencial de dañar el medio ambiente, pero el control del fuego por los primeros habitantes de la tierra y la posterior quema de grandes cantidades de materia orgánica han tenido un impacto negativo mucho mayor. Mi punto de vista es que las tecnologías no son intrínsecamente malas, sino que su mal uso puede hacer daño. Debemos concientizar al público en general, y a nuestros líderes en particular, en el sentido de que, por ejemplo, es posible crear nuevos productos de origen microbiano para reemplazar pesticidas químicos de gran toxicidad, siempre que se mantenga un clima apropiado para la innovación tecnológica. Más aún, tenemos que ser cuidadosos y no poner límites artificiales en nuestro concepto sobre el valor de los productos. Por ejemplo, aún productos tan controversiales como la somatotropina bovina (BST) tienen una influencia positiva en el ambiente a través de la reducción del tamaño del hato y la consiguiente reducción de desperdicios animales, un problema importante en los países de menor tamaño. Debe procurarse la aplicación de nuevas tecnologías a otros problemas ambientales como medio de resolver algunos de los

problemas más inmediatos del mundo industrializado. En los países de menor desarrollo relativo, nuevos enfoques para la producción agrícola y ganadera contribuirán a resolver problemas asociados a sistemas de distribución ineficientes.

De alguna manera tendremos que encontrar formas de iniciar la diseminación de la información, con el propósito de que esas tecnologías sean debidamente explotadas. Un elemento decisivo para ello es la confianza del público en el sentido de que no estamos cambiando un problema ambiental por otro. Esa es la razón por la cual Estados Unidos ha trabajado diligentemente para poner en práctica una política de regulación razonable y revisa constantemente esa política en el contexto de los nuevos descubrimientos científicos. El desafío estará siempre en encontrar la frontera entre la sobreregulación de nuevos productos, con la consiguiente represión de la innovación, y la subregulación, con el potencial daño ambiental; debe procurarse no cruzar en forma significativa la línea divisoria en uno u otro sentido.

Hoy nos enfrentamos a una serie de preguntas que, si bien pueden ser contestadas por la nueva biología, son frenadas por la preocupación pública sobre esta poco comprendida tecnología. La eficacia de la solución biológica para los derrames químicos y la rehabilitación de sitios de desechos químicos ha sido demostrada en varias instancias, como es el caso del derrame de petróleo del buque *Exxon Valdez* en Alaska, un ejemplo reciente. Todos los ejemplos exitosos se han limitado a organismos provenientes del lugar en cuestión, que han sido propagados en grandes cantidades *in situ* o bien han sido remitidos a laboratorios y han sido devueltos a sus lugares de origen con algún trabajo de ingeniería para mejorar su desempeño. Estos organismos han tenido un potencial limitado y con frecuencia se han necesitado "comunidades microbianas" para alcanzar los resultados deseados. Tanto investigadores académicos como investigadores industriales han rehusado aplicar alteraciones genéticas modernas a estos organismos, debido a intimidaciones de los reguladores gubernamentales y al temor a provocar una fuerte respuesta pública basada en que "la cura puede ser peor que la enfermedad". Ese temor a innovar tiene un efecto directo sobre la aplicación de soluciones biológicas a la limpieza de lugares de desecho de residuos tóxicos, que se identifican a una velocidad alarmante en Estados Unidos. Como microbiólogo médico que ha trabajado con algunos de los microorganismos más peligrosos conocidos por la humanidad, no puedo más que cuestionar el criterio de nuestra sociedad,

que está dispuesta a aceptar los conocidos efectos debilitantes de los desechos tóxicos por el miedo a los microbios. La inclusión de plantas y de microbios totalmente inocuos en ese sentimiento de temor me resulta aún más intrigante.

Además de las preocupaciones ambientales, nace un nuevo sentir político-social en los Estados Unidos. Ese movimiento es el resurgimiento de los sentimientos imperantes a fines de la década de los sesenta y comienzos de los setenta a favor de la investigación relevante para la sociedad en general, con el rechazo de proyectos que beneficien a la empresa privada o al Gobierno o que afecten la vida del "ciudadano común". En este momento el movimiento es más visible en las áreas relacionadas con la agricultura, pero pronto va a ser seguido por una audiencia más amplia. A efectos de clarificar el punto, citaré un trabajo recientemente escrito por un botánico de una universidad norteamericana:

"Permítanme darles un ejemplo más concreto de cómo una aparentemente inocente investigación básica facilita la diseminación de agricultura de gran escala a expensas de productores pobres, de indígenas y del medio ambiente. Personal de mi laboratorio ha progresado en el conocimiento del papel que juegan los factores maternos en la maduración de embriones vegetales. Hemos encontrado que el ácido absísico y altas concentraciones osmóticas permiten que los embriones maduren con mayor normalidad en un medio de cultivo. Esta información, junto con la generada por otros embriólogos vegetales, ha ayudado a producir plantas clonales con características «superiores». Esto sucede porque muchas plantas sólo pueden ser propagadas en forma asexual por embriogénesis somática y, si los embriones somáticos son colocados en condiciones que les permitan la maduración, son capaces de producir plantas más saludables. La palma aceitera es un buen ejemplo de un producto para el cual es imposible la clásica reproducción vegetativa. Ahora que se pueden producir embriones somáticos saludables, es posible tener una plantación de árboles idénticos (...)

"En otras palabras, es muy probable que lo que a primera vista promete ser una fuente de aceite vegetal y de incremento de ingresos de los habitantes de países tropicales ponga a los

pequeños productores fuera del negocio, desplace a los indígenas, degrade el medio ambiente y cause efectos imprevisibles en el mercado de aceites comestibles. El beneficio real será seguramente para las compañías multinacionales, diversificadas e integradas verticalmente, y para los gobiernos que hayan establecido grandes plantaciones."

El análisis continúa hasta incluir juicios de valor sobre quién debe participar en la generación de riqueza; termina con el aserto de que, abandonando el desarrollo de nuevas tecnologías, se mantiene el *statu quo* y, por lo tanto, se beneficiarían los pobres y el medio ambiente. Si bien esto es una retórica política que ha tenido muchos seguidores en el pasado, es utilizada en un nuevo contexto que, me temo, tipifica una nueva forma de oposición al desarrollo biotecnológico. En la opinión de muchos, la oposición de los ambientalistas a la biotecnología fue un medio indirecto para alcanzar el propósito económico más profundo que recién describí. Durante los últimos cinco años hemos visto que el público ha perdido su preocupación sobre el impacto ambiental de la biotecnología. A medida que se realice un mayor número de pruebas de campo, quedará más claro que organismos creados a través de la ingeniería genética no representan un peligro sustancial para el medio ambiente. En realidad, la experiencia del derrame petrolero de Alaska indicó claramente que los microbios son muy efectivos para remediar esos problemas; sugiere, asimismo, que hemos hecho un flaco favor a la sociedad y al medio ambiente al retrasar el desarrollo y la aplicación de organismos genéticamente modificados para propósitos específicos.

El objetivo de los comentarios anteriores es resaltar los puntos siguientes: en primer término, debemos ser cuidadosos en el debate sobre la naturaleza de las recomendaciones que salgan de esta Reunión, de manera que no se transformen en una agenda política sino, más bien, en parte de un examen objetivo y racional de los peligros reales que la nueva tecnología representa para el medio ambiente y sus habitantes. Cualquier recomendación que surja de esta Reunión, en el sentido de introducir reglamentaciones, debe ser lógica y objetiva, debiendo cumplir con los siguientes requisitos:

1. ¿Son científicas, lógicas y defendibles?
2. ¿Están basadas (las recomendaciones) en el grado de riesgo que representan?

3. El nivel de control que se recomienda, ¿es proporcional al nivel de riesgo?
4. ¿Son consistentes con otras reglamentaciones gubernamentales, de manera tal que riesgos similares reciban niveles similares de control?

En segundo término, no deberíamos establecer un sistema que interfiera con las agendas políticas y económicas de países del Hemisferio. Tenemos que reconocer la soberanía y la independencia de cada Estado, sin olvidarnos de la interdependencia mutua que todos compartimos. Ciertas restricciones en el desarrollo y despliegue de nueva tecnología limitan la capacidad de los líderes políticos de optar por esa nueva tecnología de la mejor manera posible para su país.

EVALUACION DEL RIESGO Y REGLAMENTACION ("RIESGO RAZONABLE")

Nuestro sistema de manejar el riesgo de accidentes y de muerte es totalmente erróneo. Respondemos en forma emocional: sobre-reaccionamos frente a algunos casos e ignoramos otros. Generalmente, esos riesgos que enfrentamos a lo largo de nuestras vidas son tomados con menos seriedad que aquellos que son nuevos y nunca antes experimentados. Por lo tanto, hay una alta probabilidad de que dirijamos nuestros esfuerzos en forma errónea, centrándonos en los riesgos que demandan la atención del proceso político, tales como los carcinógenos recién descubiertos, en lugar de hacerlo en aquellas áreas que presentan las mayores probabilidades de bienestar. En cierta forma, las decisiones que involucran el riesgo ilustran los límites de la racionalidad humana. Quizás el problema fundamental es que los individuos tienen una gran dificultad para comprender eventos con bajísimas probabilidades de ocurrencia, como, por ejemplo, diferenciar entre una probabilidad de ocurrencia de 10^{-5} y una de 10^{-7} . Las percepciones del riesgo también pueden ser afectadas por la visibilidad del riesgo, por el temor asociado con ese riesgo y por el grado en que los individuos perciben la posibilidad de controlar la exposición al mismo. Estudios científicos sobre la percepción del riesgo demuestran claramente que la gente en general sobrestima la probabilidad de ocurrencia de eventos poco probables.

La responsabilidad del Gobierno en la generación y uso de la información sobre riesgo incluye estructurar un proceso de decisión en el cual los individuos y las instituciones sociales trabajen juntos para alcanzar el mayor bien común posible. La selección de políticas en una sociedad democrática puede estar complicada por discrepancias entre opiniones de expertos y de legos. En muchos casos el Gobierno debe intervenir, pero puede ser difícil diferenciar entre las opciones irracionales de los ciudadanos y las bien fundamentadas. Las preguntas que debe encarar este Grupo en los próximos días, durante la formulación de recomendaciones para la regulación, son las siguientes: *"¿En qué medida las recomendaciones sobre control y regulación pueden basarse en principios científicos y en qué medida debe el Gobierno centrarse en los riesgos que preocupan a sus ciudadanos, quienes pueden estar desinformados y sujetos a errores de percepción y valoración del riesgo?"*. De acuerdo con mi pasada experiencia como funcionario del Gobierno de los Estados Unidos, las agencias gubernamentales están sujetas a presiones políticas; muchas veces les resulta difícil establecer políticas basadas en un análisis desapasionado de los riesgos y beneficios que existen para los individuos y para toda la sociedad. La gran mayoría del sistema institucional regulador de la biotecnología está basado en hechos históricos. El peso de los lineamientos del *National Institute of Health* (NIH) es un vestigio de la era de la presión política basada en la irracionalidad y la desinformación, en lugar de basarse en un análisis objetivo de los riesgos y beneficios para la sociedad.

En resumen, tenemos frente a nosotros una interesante semana de trabajo. Ustedes están tratando de formular políticas que van a afectar la economía y el bienestar físico de los habitantes del Hemisferio, así como también la salud del medio ambiente. Los participantes de esta Reunión representan a los expertos mundiales en productos biotecnológicos y en medio ambiente. Los insto a mantener una actitud amplia y demostrar el coraje de ser progresistas, de tomar decisiones basadas en el conocimiento, en vez de basarse en conceptos errados y en la irracionalidad. Por último, nuevamente hago un llamado a este Grupo para que produzca una Declaración clara, en el sentido de que la educación y la capacitación son esenciales para que exista equilibrio en el desarrollo y la regulación de esta familia de tecnologías.

ANEXO**APLICACIONES TERAPEUTICAS CONOCIDAS O ESPERADAS
DE ALGUNOS PRODUCTOS DE GENES HUMANOS
EN DESARROLLO COMERCIAL****Factor Natriurético Atrial (ANF)**

Una de las hormonas péptidas segregadas por el corazón. Actúa en la regulación de la presión sanguínea, del volumen sanguíneo y en la excreción de agua y sal; tiene posibles aplicaciones en el tratamiento de la hipertensión y otros problemas vinculados a la presión sanguínea, y en algunas enfermedades renales que afectan la excreción de sales y agua.

Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF)

Un factor de crecimiento proteico que causa la reproducción de células epidérmicas (en la capa externa de los tejidos). Se espera que pueda aplicarse en la cura de heridas (incluidas quemaduras) y en la cirugía de cataratas.

Eritropoyetina (EPO)

Factor de crecimiento hormonal proteico normalmente producido por el riñón; origina la producción de glóbulos rojos. Tratamiento anticipado de la anemia resultante de enfermedades crónicas del riñón; tiene algún potencial para curar anemias asociadas con SIDA y otras enfermedades crónicas.

Factor VIII:C

Proteína involucrada en la formación de coágulos sanguíneos. Importante en la prevención de hemorragias por heridas en hemofílicos (deficientes en factor VIII).

Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGF)

Proteína que estimula el crecimiento de vasos sanguíneos. Puede ser útil en la cura de heridas por quemaduras.

Factor de Estimulación de Colonias de Granulocitos (G-CSF)

Uno de los miembros de una clase de factores de crecimiento que estimula la producción de granulocitos (una clase de glóbulos blancos sanguíneos). Puede ser útil en el tratamiento de la leucemia y el SIDA, posiblemente junto con otros quimioterapéuticos.

Hormona Humana del Crecimiento (hGH)

Hormona péptida que se produce naturalmente en la glándula pituitaria. Se utiliza en el tratamiento del enanismo infantil. Se espera que tenga un mayor rango de usos terapéuticos en el tratamiento de heridas y el tratamiento del síndrome de Turner y baja estatura.

Alfa Interferón (α -INF)

Proteína linfocinética utilizada para el tratamiento de la leucemia de células pelúcidas; otras aplicaciones posibles en el tratamiento de herpes venéreos, sarcoma de Kaposi (asociado al SIDA), linfoma, cáncer de vejiga y melanoma maligno.

Gamma Interferón (δ -INF)

Proteína linfocinética que activa las células macrófagas e interfiere con la multiplicación viral. Potencial para el tratamiento de cánceres diversos y del SIDA.

Interleucina-2 (IL-2)

Hormona proteica linfocinética que ocasiona respuestas en el sistema inmunológico; potencial para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer.

Interleucina-3 (IL-3)

Factor de estimulación de crecimiento de componentes sanguíneos que promueve la producción tanto de glóbulos rojos como blancos en las primeras etapas del desarrollo celular; aplicaciones potenciales en el tratamiento de deficiencia de glóbulos blancos en pacientes con SIDA o inducidos por radiación o quimioterapia en pacientes cancerosos.

Factor de Estimulación de Colonias Macrófagas (M-CSF)

Factor de estimulación de colonias que actúa solamente en los glóbulos blancos del tipo macrófago/monocelular. Tiene potencial para el tratamiento de enfermedades infecciosas, fundamentalmente parasitarias, pero también virales y bacterianas; posiblemente pueda utilizarse en el tratamiento del cáncer.

Superoxidasa Dismutácea (SOD)

Enzima que localiza radicales libres de superóxido en la sangre y previene daños cuando sangre rica en oxígeno entra en tejidos privados de oxígeno; tiene aplicaciones en el tratamiento de problemas cardíacos y en el transplante de órganos.

Factor Necrótico Tumoral (TNF)

Factor de crecimiento proteico con posible uso en las terapias antitumorales y antivirales.

Activador Plasminógeno de Tejidos

Proteína sanguínea que activa el plasminógeno, una proteína sanguínea producida naturalmente que destruye los coágulos sanguíneos fibrinosos; se utiliza para disolver coágulos coronarios asociados con infartos de miocardio o ataques al corazón. Con potencial para disolver coágulos sanguíneos de otros orígenes.

UNA REVISION DE APLICACIONES DE LA BIOTECNOLOGIA EN MEDICINA VETERINARIA

John R. Gorham,¹ James W. Glosser²
y Donald P. Knowles³

INTRODUCCION

Esta revisión pretende cubrir brevemente el campo de la biotecnología en relación con la medicina veterinaria. Por medio del uso de la tecnología de ADN recombinante, de enzimas de restricción, de sondas de ADN, de anticuerpos monoclonales y de animales transgénicos, mejoraremos la producción y la sanidad animal en la década de los noventa. Los productos de la biotecnología deben mejorar la salud humana y animal sin que tengan efectos negativos sobre el ambiente.

Se estima que el mercado mundial para productos de la biotecnología llegará a un valor de US\$ 100 000 millones en los próximos años. Un informe recientemente publicado por la Oficina de Evaluación de Tecnología menciona que el potencial para la biotecnología ha incentivado el genio creativo de inventores que buscan mejorar la salud mundial, la oferta de alimentos y el medio ambiente.

Esta revisión se centra en la biotecnología, que puede ser definida, *grosso modo*, como cualquier técnica que utiliza organismos vivos para hacer o modificar productos, mejorar plantas o animales, o desarrollar

¹ Jefe de Investigación, Servicio de Investigación Agropecuaria, Departamento de Agricultura de Estados Unidos, Universidad del Estado de Washington.

² Administrador, Servicio de Inspección Animal y Vegetal, Departamento de Agricultura de Estados Unidos.

³ Científico, Servicio de Investigación Agropecuaria, Departamento de Agricultura de Estados Unidos, Universidad del Estado de Washington.

microorganismos para aplicaciones específicas (U.S. Congress. Office of Technology Assessment 1986).

Los profesionales que trabajan con enfermedades infecciosas tendrán que familiarizarse con los procesos de biotecnología y sus mecanismos de acción. Los veterinarios de campo, laboratoristas de diagnóstico y oficiales de control de enfermedades se enfrentarán con nuevos métodos de diagnóstico desarrollados con productos biotecnológicos.

La historia de la biotecnología se remonta a los albores de la humanidad. Nuestros ancestros no supieron que, cuando unos cientos de años atrás dejaban fermentar una jarra de vino o cerveza, eran, por cierto, biotecnólogos. Es difícil detectar los hitos más importantes, pero podemos comenzar con Mescher, de la Universidad de Tübingen en Alemania. En 1869 aisló una nueva sustancia a partir del núcleo de células de pescado, a la que le llamó "nucleína". Más tarde fue rebautizada como "ácido nucleico". La publicación de Mendel de 1865, en la que establecía las leyes de la genética, fue ignorada hasta 1900.

La primera evidencia definitiva de que el ácido desoxirribonucleico (ADN) era el portador de información genética fue publicada por Avery, MacLeod y McCarty en 1944. Una fracción de ADN aislada de neumococos Tipo III muertos por calor transformó neumococos Tipo II sin cápsula en células Tipo III y el cambio fue permanentemente heredable (Stanley 1970).

En 1953 Watson y Crick utilizaron menos de mil palabras para revelar la estructura doble helicoidal del ADN, lo que abrió la era de biología molecular y revolucionó el estudio de los seres vivos (Watson y Crick 1953). El ADN contiene toda la información necesaria para reproducir cualquier organismo, desde una mosca a un elefante. Su importancia merece mucho más que una explicación superficial como la que sigue.

El ADN está contenido en los cromosomas de una célula; su estructura se parece a una larga escalera de caracol o a un cierre metálico retorcido. Los dientes en el cierre metálico consisten de 4 subunidades de ADN, las bases de nucleótidos (adenina, timina, citosina y guanina) que se acomodan entre sí de una manera precisa.

El ADN se replica separando las dos cadenas paralelas, muchas veces llamadas pilares, que unen a los dientes del cierre metálico. Esta

"apertura del cierre metálico" deja cada cadena con sus dientes (bases) que sirven como patrón para armar otra cadena idéntica a la que se separó. Un gen es en realidad una pieza de ADN compuesta por cientos de miles de nucleótidos que dirigen el armado de aminoácidos durante la producción de proteínas (Rosenfield, Ziff y Van Loon 1983; Watson y Tooze 1981).

La revisión rápida que sigue se centra en: 1) el diagnóstico de enfermedades infecciosas y genéticas mediante el uso de enzimas de restricción, sondas de ADN, anticuerpos monoclonales y reacción de polimerasa en cadena; 2) algunas aplicaciones de tecnología de anticuerpos monoclonales; 3) vacunas ADN recombinante (ADNr), vacunas sintetizadas químicamente, vacunas de eliminación de genes y vacunas anti-idiotípicas; 4) algunas vacunas importantes desde el punto de vista médico, preparadas con ADNr y tecnología transgénica; 5) nuevos procedimientos para el mejoramiento genético de animales; 6) las implicaciones de la biotecnología y sus productos para mejorar la salud animal sin efectos negativos en el medio ambiente.

TECNOLOGIA ADN RECOMBINANTE

Aun con el descubrimiento seminal de Watson y Crick (1953), mucha de la biotecnología, tal como la reconocemos hoy, no hubiera sido posible sin el aislamiento de las enzimas de restricción bacteriana o endonucleasas. Si el ADN de un organismo puede ser considerado una "biblioteca" de información genómica, las enzimas de restricción pueden ser consideradas los códigos de identificación de la misma, identificando las localizaciones específicas de las secuencias de ADN. Las enzimas de restricción pueden ser utilizadas como bisturís precisos para cortar al ADN en secuencias específicas. Los fragmentos genómicos de ADN de un agente infeccioso son cortados en fragmentos y separados mediante electroforesis de gel. En la investigación moderna se utiliza el análisis de enzimas de restricción (REA, *restriction enzyme analysis*) para mapear genes específicos por medio de la identificación de la localización de enzimas que rodean genes de interés. Los mapas físicos del genoma de un organismo se crean primero con el REA. Un mapa físico simplemente da la localización de los lugares en los que actúa una endonucleasa restrictiva dentro del genoma. Luego se puede crear un mapa funcional

con la localización de genes específicos en relación a los *loci* de la endonucleasa restrictiva provistos por el mapa físico.

Las enzimas de restricción fueron la llave que hizo posible recombinar ADN de dos organismos diferentes. A principios de los años 70, Herbert Boyer, de la Universidad de California, y Stanley Cohen, de la Universidad de Stanford, aislaron la secuencia de ADN que codifica la insulina humana. Cuando esa secuencia particular fue transferida a las *E. coli*, éstas se transformaron en "fábricas de Insulina". Luego del descubrimiento de Boyer y Cohen, se hizo obvio que el ADN recombinante podía generar vacunas y fármacos más efectivos y baratos. La revista *Time* señaló que "el caso dejó algo desorientado a Wall Street".

El primer paso para producir un clon de un gen mediante técnicas moleculares es aislar y fragmentar en tamaños apropiados el ADN genómico del organismo (virus, bacteria, hemoparásito). Esto se logra utilizando endonucleasas de restricción o "poda" aleatoria del ADN. La producción clonal de proteína molecular de importancia médica (por ejemplo, insulina, activador plasminógeno de tejidos, entre otros) puede lograrse identificando, reproduciendo por clones y expresando ADN complementario (ADNc) a partir del ARN (ácido ribonucleico) mensajero (ARNm) del gen en cuestión.

El paso siguiente es insertar el ADN del donante en el plásmido que transporta el ADN donante dentro de la *E. coli*. Los plásmidos son trozos de ADN de forma anular que se encuentran fuera de los cromosomas en las bacterias. El ADN plásmico es cortado por la misma bacteria de restricción y, cuando se mezcla con el ADN donante, los extremos de ambos son "pegados" con una enzima denominada ligasa. Luego el plásmido donante/recombinante es insertado en la *E. coli*.

Los genes del donante dirigen la producción de una proteína específica en el organismo receptor del plásmido (viral, bacteriana, o proteínas animales para vacunas, insulina, hormonas de crecimiento, etc). Por lo tanto, la *E. coli* es llevada a la producción de una proteína específica por medio de la clonación. En 15 minutos y a 37°C la *E. coli* puede realizar unas 10 000 copias de ADN. Las nuevas instrucciones son pasadas a la siguiente generación de *E. coli*.

Se llama vectores a los plásmidos o virus utilizados para transferir el "nuevo" ADN donante dentro de las células huésped, tales como

bacterias, levadura, insectos o células animales (Cohen *et al.* 1973). Otros virus tales como los de herpes, papiloma, adenovirus, retrovirus, bacteriófagos, virus de insectos y muchos otros han sido también utilizados como vectores clonales y de expresión (Moses 1987).

DIAGNOSTICO

Diagnóstico por análisis de enzimas de restricción (REA)

Las pruebas serológicas comúnmente usadas para identificación de virus, por lo general no son suficientemente sensibles para distinguir aislamientos estrechamente vinculados de serotipos o mutantes de virus. El análisis de enzimas de restricción (huellas dactilares del ácido nucleico) puede detectar diferencias en los genomas de serotipos del mismo virus (Carlson 1985; Hayward *et al.* 1975). Si se desea mapear el genoma de un virus ADN, se extrae el ADN y se lo secciona en fragmentos de secuencias nucleótidas específicas. Los fragmentos de ADN resultantes son luego separados por electroforesis en gel de agarosa y visualizados con etilo-heromida. Los fragmentos son luego radio-etiquetados con etiquetas de ADN complementario (ADNc) con fósforo 32, para determinar las diferencias y similitudes en los genomas.

Cuando vemos el uso que se ha hecho en el pasado del REA en los estudios epidemiológicos, el valor potencial del REA para diagnósticos no parece tan claro. Un problema que enfrentarán los veterinarios clínicos en el futuro es determinar el nivel de significación de las diferencias detectadas entre virus y bacterias. El REA puede detectar sustituciones de pares de bases individuales en ADN basándose en la pérdida o agregación de un conjunto de endonucleasas de restricción. Sin embargo, si la pérdida o agregación de sitios de acción de endonucleasas de restricción no va acompañada también por cambios en la patogenicidad de los virus o bacterias bajo comparación, podemos concluir que la diferencia detectada por el REA no es significativa. La REA puede ser extremadamente valiosa en la detección de una línea patógena de virus o bacterias cuando no se pueden diferenciar de sus homólogos no patógenos por medios serológicos. Esto va a depender, por supuesto, de que la diferencia en patogenicidad esté representada por diferentes patrones de REA.

Varias investigaciones recientes ilustran las ventajas de la REA en la identificación y diagnóstico diferencial de agentes patógenos. Whetstone y sus colaboradores investigaron la irrupción de virus de herpes bovino (BHV-1), (IBR) por medio del REA (Whetstone *et al.* 1986). Sus descubrimientos revelan que líneas de vacunas eran probablemente la fuente de infección en dos de los seis aislados recogidos en el campo. En cuatro aislados adicionales, los patrones del REA eran diferentes de los virus de vacunas de su colección. Kennedy *et al.* (1986) compararon aislados IBR obtenidos de una glándula mamaria y una línea de IBR estándar mediante endonucleasa de restricción. Determinaron que el aislado de glándula mamaria tenía perfiles de fragmentos de restricción comparables al de vulvo-vaginitis pustular infecciosa y no con IBR. Análisis de enzimas de restricción junto con anticuerpos monoclonales indican que el parvovirus canino que infecta a perros en los Estados Unidos cambió su antigenicidad (Parrish *et al.* 1985). Luego de reconocer la enfermedad en 1978, se recogieron muestras de aislados de virus. Los aislados estudiados luego de 1980 eran diferentes desde un punto de vista antigénico. Puede haber varias explicaciones: 1) hubo un cambio antigénico del virus debido a presión inmunológica; 2) la nueva línea surgió de una vacuna; 3) la nueva línea de parvovirus estaba mejor adaptada al crecimiento en perros.

Thiermann *et al.* (1986) pensaron que la clasificación de leptospirosis basada en aglutinación microscópica era cuestionable. Su investigación, en la cual utilizaron REA y sondas de ADN, arrojó una serie de descubrimientos significativos. A pesar de que no se detectaban diferencias serológicas, la línea de referencia *hardjoprajitno* utilizada en las pruebas de diagnóstico y en vacunas se diferenciaba en fragmentos de REA a nivel de *loci* genético; permitía, por lo tanto, diferenciación con líneas de *hardjobovis* norteamericanas (Le Febvre y Thiermann 1986; Thiermann *et al.* 1986).

Holmberg y sus colaboradores (1984) utilizaron fragmentos de endonucleasa de restricción para concluir que la *Salmonella newport* de origen animal, resistente a los antibióticos, causaba serias enfermedades, particularmente en personas bajo tratamiento antibiótico. Recientemente, Spika *et al.* (1987) analizaron ADN de muestras de *Salmonella newport* de pacientes hospitalizados y de muertos; de hamburguesas comidas por los mismos pacientes; de vacas lecheras en mataderos que fueron la fuente de las hamburguesas; y de tambos que enviaron las vacas al

matadero. Demostraron resistencia antibiótica al cloranfenicol, que era dada por un único plásmido (fragmento) de las muestras recogidas.

Muestras de *Mycobacterium paratuberculosis* de bovinos fueron sujetas a REA por Collin y colaboradores (1986). Demostraron que el REA no puede ser utilizado para tipificar líneas bovinas de *M. paratuberculosis* debido a la proximidad genética. Sin embargo, piensan que el REA puede ser utilizado para comparar líneas de *M. paratuberculosis* tomadas de cabras y ovejas.

Diagnóstico por sondas de ADN

Hay poca duda de que las sondas de ADN van a revolucionar en pocos años el diagnóstico de enfermedades genéticas e infecciosas y neoplasia, tanto en seres humanos como en animales domésticos (Kingsbury 1987).

El uso de procedimientos de hibridación de ADN provee una poderosa herramienta para el diagnóstico de enfermedades bacterianas y virales por medio del uso de frecuencias conservadas de ADN. Las sondas de ADN muestran una alta especificidad (Caskey 1987; Mifflin 1989; Swaminathas y Prakash 1989).

Para preparar una sonda se calienta el ADN o se lo trata químicamente hasta que las dos cadenas se separan. Cada una de ellas reconocerá y se unirá a una cadena de ADN que tiene bases nucleótidas complementarias. Para expresarlo de otra forma, una sonda de ADN va a "buscar" nucleótidos complementarios (secuencias) de un patógeno en los tejidos de un animal o insecto. Para determinar si ha ocurrido ligazón (hibridación) la cadena sencilla de una sonda de ADN es, generalmente, etiquetada con fósforo-32 radiactivo.

El ADN desnaturalizado es liberado de muestras clínicas (sangre, saliva, exudados de orina) y aplicado a filtros de nitrocelulosa (procedimiento *dot-blot*). Si la secuencia de ADN de la sonda y del ADN objetivo del espécimen clínico son complementarias se hibridan. Seguidamente el filtro es revisado para comprobar la presencia de la etiqueta de la sonda. El espécimen es positivo para el patógeno si la etiqueta es encontrada. Si el espécimen es negativo, la sonda etiquetada no se adhiere a la muestra y es lavada durante el procedimiento. Aunque las sondas "calientes" (radiactivas) son muy sensibles, tienen

algunas desventajas. El isótopo P^{32} tiene una vida media de solo un par de semanas y constituye un peligro radiactivo.

Para facilitar el uso comercial de sondas de ADN, las etiquetas radiactivas tendrán que ser reemplazadas con etiquetas de larga duración, sensibles y no radiactivas (Brake y Engelhardt 1985; Langer *et al.* 1988). Actualmente, algunos laboratorios están utilizando la atracción tenaz de la biotina y la avidina de la clara de huevo. En este caso, la sonda de ADN es etiquetada con biotina y es detectada por la estreptavidina, que está unida a peroxidasa de rábano o a fosfatasa alcalina, que presentan un conspicuo color en presencia de sus sustratos fácilmente detectable. La estreptavidina puede ser conjugada con colorante fluorescente. Las sondas etiquetadas con biotina tienen una larga vida y el tiempo de detección puede ser reducido a un par de horas, mientras que el procedimiento de etiquetado radiactivo demanda, generalmente, una radiografía de un día. Algunos investigadores, mediante la utilización de sondas biotinalizadas, han encontrado problemas de sensibilidad. Una nueva técnica promisoría es el uso de sondas de ADN etiquetadas con colesterol-digoxigenina y detectadas con mezclas de anticuerpos-fosfato alcalinas y sustrato quimioluminiscente o colirimitivo (Genius *s/f*).

Gutenkunst (1979) detectó secuencias virales latentes de ADN en los ganglios trigeminales de puercos que se habían recuperado de seudorrabia. McFarlane *et al.* (1986) también han utilizado sondas de ADN para detectar virus de seudorrabia latentes. Curiosamente, el ADN viral estaba presente, en altas concentraciones, en el bazo y el hígado de cerdos seronegativos que no tenían virus infectivos detectables. Estos puercos habían sido expuestos a cerdos con infección latente de virus de seudorrabia. Dorman *et al.* (1985) utilizaron sondas ADN biotiniladas para la detección de ADN de virus de herpes bovino 1 (BHV-1) en cultivos celulares y raspados nasales y exudados de ganado infectado experimentalmente. Dunn y colaboradores (1986) también utilizaron sondas marcadas con biotina para demostrar la presencia de ADN de BHV-1 en cultivos celulares infectados y células epiteliales nasales recogidas de terneros inoculados. En adición a un nuevo procedimiento para el diagnóstico de infecciones de BHV-1, las sondas de ADN van a ser un instrumento útil para estudiar los mecanismos patogénicos y epidemiológicos (Dorman *et al.* 1985).

El diagnóstico del virus crónico de Fiebre Porcina Africana (ASF) siempre presenta dificultad. Caballero y Tabares (1986) han detectado ASF por hibridación de ADN. La sonda va a ser utilizada para dilucidar la patogénesis y la epidemiología de la enfermedad y será de valor para el diagnóstico rápido en cerdos y, quizás, en productos porcinos.

El diagnóstico definitivo de la infección por virus de lengua azul (*bluetongue*) y la determinación de serotipos en ruminantes e insectos pueden demandar de tres a cuatro semanas utilizando técnicas virológicas tradicionales. Por supuesto, el tema de la latencia del virus de lengua azul ha causado alguna fricción intelectual entre los propietarios de ganado y los oficiales encargados del control de enfermedades. Eventualmente, las sondas de lengua azul, actualmente en desarrollo por, al menos, dos grupos de investigadores, deberán dar un procedimiento rápido y sensible para detectar las secuencias de ácido nucleico de lengua azul directamente de tejido sanguíneo infestado y de insectos vectores (Adkinson *et al.* 1987; Roy *et al.* 1985; Squire *et al.* 1986).

Davidson *et al.* (1986) desarrollaron una prueba de hibridación de ADN *dot-blot* que detectó el virus de la enfermedad de Marek en la punta de plumas de gallinas infestadas. La sonda era tanto sensible como específica.

Goff y sus asociados (1988) construyeron una sonda de ADN para detectar ADN de *Anaplasma marginale*. Esta sonda marcada con P^{32} es especie-específica y detecta ADN objetivo en apenas 250 RBC infectadas y en garrapatas individuales infectadas. Goff *et al.* (observaciones sin publicar, 1989) marcaron esta sonda no-isotópica y encontraron que era tan sensible como la sonda P^{32} . Ambrosio *et al.* (1988) construyeron (1) una sonda de ADN que era específica para ADN *Anaplasma centrale*, y (2) sondas que detectaban ADN tanto de *A. marginale* como de *A. centrale*.

Ambrosio *et al.* (1988) también han desarrollado sondas específicas para *Babesia equi*. McLaughlin y colaboradores (1986) detectaron *B. bovis* utilizando sondas P^{32} radioetiquetadas. Piensan que las sondas pueden ser utilizadas para detectar ganado y garrapatas infectados, para identificar líneas y para relacionar virulencia con líneas particulares de babesia. Buening *et al.* (1987) han desarrollado una sonda para identificar *B. bigemina* en sangre por medio de hibridación *dot-blot*. Gill y

colaboradores (1987), utilizando hibridación de ADN, demostraron que la línea parental de *B. bovis* contenía poblaciones tanto virulentas como no virulentas de parásitos. Conrad *et al.* (1987) emplearon sondas de ADN para detectar la diversidad genómica en *Theileria parva* recogida en ganado y en colecciones mantenidas *in vitro*. Allsopp y Allsopp (1988) estudiaron el genoma de ADN de *T. parva* y discutieron la importancia de las sondas de ADN para estudiar la epidemiología y el control de theileriosis. Es evidente que las sondas de ADN van a ser muy útiles para los estudios de hemoparásitos tanto en el campo como en el laboratorio.

Kingsbury (1985) ha informado sobre una sonda de ADN de micoplasma que fue preparada, irintencionalmente, sin especificidad de especies, de tal manera que pudiera ser utilizada para propósitos de búsqueda (*screening*). Kingsbury (1985) también señaló que las sondas de micoplasma van a ayudar a dilucidar el papel que desempeñan los micoplasmas en muchas enfermedades.

Mainil y sus colaboradores (1986) emplearon sondas para determinar la prevalencia de K99 (factor de adhesión) y de enterotoxinas en muestras de *E. coli* recogidas de enfermos entéricos y sistémicos. Maddox y Wilson (1986) también han utilizado sondas de ADN para detectar *E. coli* enterotoxigénica. Las sondas de ADN para identificar *Salmonella sp.* en carnes y subproductos cárnicos han sido reportadas por Fitts *et al.* (1983). Dichas sondas pueden ser utilizadas también para trazar el origen de líneas específicas de bacterias en brotes ocasionados por alimentos. Las sondas tienen la ventaja sobre las técnicas de cultivo de microorganismos que son capaces de detectar bacterias muertas o bacterias en tejidos autolisados.

McManus y Simpson (1985) han reportado que fragmentos clonados de ARN ribosómico y *Schistosoma mansoni* se hibridan fuertemente con ADN de *Echinococcus*. Esos autores piensan que la técnica es un excelente método adicional para la identificación y caracterización de *E. granulosus* y *E. multilocularis*.

Las sondas de ADN han sido utilizadas para identificar varias enfermedades genéticas humanas, así como también mutaciones somáticas asociadas con tumores. Mientras que éstas han sido contribuciones realmente importantes, al momento de escribir este trabajo no contamos aún con sondas capaces de detectar un gen animal

anormal. Por ejemplo, se estima que casi 26% de los caballos árabes en Estados Unidos son portadores del gen de inmunodeficiencia combinada (Poppie y Mc Guire 1977). Solamente los cruzamientos experimentales de yeguas y padrillos pueden identificar caballos que son portadores de esa enfermedad autosómica recesiva. Una sonda para detectar los portadores del gen anormal sería de enorme valor económico.

Diagnóstico por reacción en cadena de polimerasa (PCR)

En la actualidad hay mucho interés en la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) ya que amplifica las secuencias objetivo de ADN que están presentes en pequeñas cantidades. El análisis de ADN se vuelve cada vez más importante en el estudio y diagnóstico de enfermedades genéticas, neoplásicas e infecciosas. La velocidad y sensibilidad del procedimiento ofrece ventajas para el diagnóstico microbiológico. El PCR es utilizado para amplificar el ADN objetivo, con el propósito de mejorar aún más la sensibilidad y la especificidad de las sondas de ADN. El ADN puede ser detectado en especímenes patógenos fijados en formalina y recubiertos en parafina. Hasta hace poco, esta técnica dependía de la disponibilidad de especímenes frescos o congelados, lo cual limitaba sus capacidades de diagnóstico. Así, ácidos nucleicos específicos pueden ser visualizados en cortes microscópicos mediante hibridación *in situ*.

El PCR, utilizando la duplicación natural del ADN, produce, *in vitro*, la secuencia de ADN deseada en grandes cantidades. El PCR puede amplificar dos copias de una pequeña región de 100 a 400 pares de bases en millones de copias. Los pasos en el proceso de PCR son presentados en tres publicaciones (Ehrlich *et al.* 1988; Rutledge y Seidel 1983; Saiki *et al.* 1988).

La amplificación de ADN por PCR se logra mediante una serie de pasos de incubación a diferentes temperaturas. El ADN objetivo es desnaturalizado por calor; luego iniciadores o *primers* específicos son templados a bajas temperaturas y extendidos con ADN Taq polimerasa a una temperatura intermedia, con utilización del ADN objetivo como patrón (Saiki *et al.* 1988). Esos pasos, conocidos como ciclos, se repiten entre 20 y 40 veces; dan como resultado la amplificación de las secuencias objetivo de ADN. La clave para la amplificación geométrica de secuencias objetivo de ADN por PCR es la selección de *primers*

apareados los cuales, al ser extendidos, crean lugares recíprocos de templado de *primers* para la extensión de *primers* en ciclos subsiguientes.

El PCR se convierte rápidamente en una herramienta poderosa para detectar infecciones en tejidos huésped y en vectores. Aunque sólo un pequeño número de células del huésped estén infectadas, el PCR puede localizar y amplificar la secuencia genética que ha sido integrada al ADN de las células infectadas del huésped.

La reacción en cadena de polimerasa puede resultar útil en el diagnóstico de infecciones crónicas persistentes, tales como las ocasionada por retrovirus (leucemia bovina, artritis-encefalitis caprina, etc) y enfermedades hemoparasitarias originadas por garrapata (babesiosis equina y bovina, etc.). Estas enfermedades presentan serios problemas en términos de diagnóstico y prevención, ya que los animales infectados por lo general no muestran signos clínicos hasta que la enfermedad está avanzada, y los animales infectados parecen ser una fuente potencial de transmisión constante. Mientras que las pruebas serológicas son por lo general precisas en la identificación de animales expuestos a un organismo, no dan información en cuanto al estatus de un organismo en particular dentro del animal individual. Hace poco tiempo se ha reportado que el ADN del virus humano de inmunodeficiencia (HIV) ha sido identificado por medio de PCR en pacientes que daban serológico negativo a HIV (Pezella *et al.* 1989). Si se encontrara una situación similar en medicina veterinaria, esto es, que animales que son seronegativos para un organismo tienen su ADN, el PCR puede ser importante para identificar esos animales. Esto es importante para programas de erradicación.

Tecnología de producción de antígenos por ADN recombinante

Un problema que se encuentra al utilizar las pruebas de diagnóstico es que los antígenos de prueba tienen que ser continuamente producidos a partir de cultivos celulares o recogidos de un animal infectado. Estos antígenos son caros, las preparaciones tienen una vida corta, necesitan ser estandarizados en cada nueva tanda, y tienen el potencial de contener antígenos que pueden ser reconocidos por animales inmunizados con vacunas preparadas mediante sistemas de cultivos celulares y pueden dar resultados positivos falsos. La producción de

antígenos para análisis de diagnósticos por clonación puede, potencialmente, eliminar esos problemas.

Se describe a continuación un procedimiento general para la preparación de un antígeno por ADN recombinante. Un antígeno con potencial de diagnóstico es identificado por medio del estudio de respuestas de anticuerpos del huésped a las proteínas del organismo bajo estudio. Por ejemplo, la inmunodominancia puede ser definida como aquellas proteínas de organismos contra las cuales existe la mayor concentración de anticuerpos. Siguiendo la identificación de proteínas con potencial de diagnóstico, los reactivos específicos tales como anticuerpos monoclonales o polivalentes mono-específicos serológicos pueden ser generados mediante la revisión de las bibliotecas recombinantes para la(s) proteína(s) de interés. Las bibliotecas de recombinantes pueden ser producidas a partir del ADN genómico del organismo o por la síntesis de ADNc utilizando ARN mensajero (ARNm) del organismo como molde. La preparación del ADN genómico para clonar se logra con cortes aleatorios, seguidos de la adición de un vinculador, o digestión parcial con una endonucleasa de restricción. En ambos casos el ADN es clonado molecularmente en un sistema de expresión procariontico o eucariótico, y se revisa la biblioteca génica en busca de la expresión de la proteína deseada. El uso y las aplicaciones de antígenos recombinantes en diagnósticos ha sido discutido recientemente (Fox y Klass 1989).

Diagnóstico por anticuerpos monoclonales (MAB)

El uso de anticuerpos policlonales al comienzo del siglo fue un avance mayor en el diagnóstico médico. El desarrollo reciente del MAB ha permitido avances significativos en el inmuno-diagnóstico médico (Gamble 1987; Mc Cullough y Langley 1985; Purchase 1985; Sherman y Markhan 1986).

El avance ocurrió cuando Kohler y Milstein (1985) informaron sobre una célula hibridoma de ratón que produjo anticuerpos monoclonales o simples. Para obtener un hibridoma, un ratón normal es inmunizado con un antígeno: virus, bacteria, parásito o membranas celulares de células de tumores. Luego se le remueve el bazo y se fusionan los linfocitos B con células de mielomas para obtener células que proliferan continuamente. Cuando las células del mieloma son fusionadas para obtener un hibridoma, toman del ratón normal inmunizado el código de

Instrucciones genéticas de las células B estimuladas por el antígeno. Estas células fusionadas, llamadas hibridomas, son pequeñas "fábricas celulares" que se dividen continuamente, generando células que continúan produciendo un solo MAB. Los clones del hibridoma son examinados para determinar cuáles de ellos secretan los cuerpos monoclonales deseados. Luego, el hibridoma apropiado es propagado, ya sea en un ratón o en cultivos celulares, para producir cantidades importantes del anticuerpo deseado.

Cada MAB tiene una capacidad de combinación única, en el sentido de que reacciona con un solo epítipo. Los anticuerpos monoclonales son ampliamente utilizados para estudiar problemas básicos o clínicos. Han mejorado la sensibilidad y la especificidad de los actuales análisis serológicos. Sólo se darán unos pocos ejemplos, ya que los MAB han sido objeto de muchas investigaciones y múltiples revisiones.

Desde los días de Pasteur, se presume que los aislados de rabia son antigénicamente homogéneos. Los investigadores del Instituto Wistar, utilizando MAB, han reportado diferencias en la composición antigénica de diferentes muestras de rabia o de virus vinculados, obtenidos en distintas partes del mundo (Flammand *et al.* 1980a y 1980b; Wiktor y Koprowski 1978). Obviamente, esta información es importante para los productores de vacuna antirrábica.

Diagnóstico por anticuerpos monoclonales (MAB) en pruebas de inhibición competitiva

El uso de anticuerpos monoclonales en ensayos competitivos de enzimas conjugadas a inmunosorbentes (ELISA), también conocido como bloqueador ELISA, ha destacado recientemente como método para detectar la presencia de anticuerpos anti-organismos. Desde su introducción por Anderson (1984), el uso de anticuerpos monoclonales en ELISA competitivo ha sido ampliamente adoptado (Afshar *et al.* 1987; Lunt *et al.* 1988). Una de las mayores ventajas del ELISA competitivo es que la especificidad está en la preparación monoclonal y no en el antígeno. Esta característica le permite el uso de preparaciones crudas de antígeno. En síntesis, la estrategia es incubar una preparación antigénica del organismo en cuestión con disoluciones de un suero de análisis. Se añade luego un anticuerpo específico para el organismo y se le permite competir con el test de análisis por la unión a la preparación antigénica. La detección de la unión del anticuerpo

monoclonal puede ser hecha por alguna de las diferentes enzimas (alcalina, fosfatasa, etc.) que son conjugadas a un segundo anticuerpo. Un suero positivo inhibe la unión del anticuerpo monoclonal a la preparación antigénica; resulta una disminución titralateral del clivaje del sustrato por la enzima conjugada al segundo anticuerpo.

Prevención y tratamiento de enfermedades por anticuerpos monoclonales (MAB)

Los investigadores han logrado un MAB de *E. coli* enterotóxica (ETEC) K99 pili-antigénica para prevenir acople y colonización de ETEC (Sherman *et al.* 1983). Si era administrada por vía oral a los terneros dentro de las primeras 12 horas postparto, se reducía la severidad de las diarreas y muertes. El uso de *kits* de diagnóstico basados en MAB han demostrado su utilidad en la identificación y control de ETEC y otras infecciones bacterianas.

La tecnología MAB tiene un potencial extraordinario en el diagnóstico y tratamiento de tumores. MAB con agregado de radioisótopos son utilizados experimentalmente en la generación de imágenes de tumores para determinar si ha ocurrido metástasis.

Probablemente el tratamiento de tumores es el uso más promisorio de los MAB. Estos pueden servir como vehículos para transportar materiales citotóxicos a la célula del tumor. Radioisótopos, drogas de difteria y cólera, toxinas vegetales, así como también drogas quimioterapéuticas, han sido llevadas directamente a la célula tumoral deseada. Si bien estos métodos aún están en la etapa de experimentación, se trata de una activa área de investigación.

En enfermedades no infecciosas tales como las del sistema endocrino, los MAB pueden ser utilizados para medir la concentración hormonal, los metabolitos del cuerpo y otras sustancias de interés.

No debería haber argumento alguno sobre si serán los MABS o las sondas de ADN los métodos de diagnóstico preferidos, ya que ambos procedimientos tienen una serie de aplicaciones y existen situaciones en las cuales un procedimiento tiene ventajas. Las dos técnicas van a competir en confiabilidad, precisión, velocidad, costos y simplicidad de aplicación. Las sondas de ADN son particularmente adecuadas para el diagnóstico de enfermedades genéticas, ya que los cambios o pérdidas

en las secuencias genéticas son responsables de las enfermedades que tienen un origen genético.

Las sondas serán ofrecidas en reemplazo de técnicas de serología y procedimientos de detección convencionales. Las contribuciones potenciales del análisis de enzimas de restricción, técnicas de detección de ácido nucleico, la reacción en cadena de polimerasa, y los tests de competencia-inhibición solo comienzan a ser definidas. El extraordinario potencial de estos procedimientos aún tiene que ser concretado. Sin embargo, hasta tanto que estas últimas tengan un historial de confiabilidad, los métodos tradicionales de detección antigénica y aislamiento permanecerán como el "estándar de oro" de los diagnósticos de enfermedades infecciosas. Antes de que estas técnicas sean aceptadas y ampliamente utilizadas, deben tener sensibilidad y especificidad comparable con los métodos actuales. Finalmente, deben ser seguros y fáciles de aplicar; asimismo, debe ser posible automatizar un número grande de especímenes.

VACUNAS PRODUCIDAS POR BIOINGENIERIA

Uno de los mayores impactos de la biotecnología será el que se produzca en la manufactura de vacunas. La experimentación está aún en la infancia y hay muchas preguntas sin contestar. El desarrollo de vacunas creadas genéticamente es caro. La mayoría de las vacunas convencionales son relativamente baratas, de manera que hay poco incentivo para manufacturar un producto por ingeniería genética, a menos que haya problemas con las vacunas actuales o que existan enfermedades para las cuales no se pueda producir una vacuna efectiva por métodos tradicionales.

Se presentarán unos pocos ejemplos de nuevos métodos de preparación de vacunas para animales domésticos. Para un tratamiento más detallado del tema remitimos a los lectores a varios artículos recientemente publicados (Bachrach 1985; Bachrach *et al.* 1983; Boyle y Coupar 1986; Callis 1986; Carlson 1985; Elleman *et al.* 1986; Isaacson 1985; Kit 1986; Murphy *et al.* 1984).

Vacunas ADN recombinante

Bachrach y colaboradores en el Laboratorio Nacional de Enfermedades Animales de Plum Island, así como investigadores de Genetech han clonado un código de secuencia de ADN (VP-1) en una superficie inmunogénica importante para la fiebre aftosa. El gen fue expresado en *E. coli* produciendo una proteína que desataba altos niveles de anticuerpo neutralizador y protección contra el desafío con una línea homóloga de virus de fiebre aftosa (Bachrach 1985; Bachrach *et al.* 1983; Kleid *et al.* 1981; Moore s/f). Si bien esta tecnología es promisoría para la producción de vacunas anti-aftosa, no ha alcanzado aún todo su potencial, debido a que todavía no se han clonado y evaluado todas las principales proteínas inmunogénicas.

Dos grupos de investigadores australianos (Smith y Bauman 1986; Stewart y Ellerman 1987) han expresado genes *pili* de *Bacteroides nodosus* en *Pseudomonas aeruginosa*. Concluyeron que la vacuna derivada del ADN recombinante era tan efectiva como las vacunas preparadas a partir del *pili* nativo. Curiosamente, la vacuna tenía valor en regímenes de tratamiento. Lehr *et al.* (1985) también utilizaron *Pseudomonas aeruginosa* como vector de expresión para genes *pili* de *Moraxella bovis*. Su vacuna recombinante es promisoría para el control eventual de "ojo rosado". La vacuna producida por ingeniería genética contra el *pili* somático de *E. coli* enterotoxigénica fue, probablemente, la primera vacuna comercial producida por métodos de ingeniería genética.

Debido a los numerosos antígenos encontrados en parásitos mayores, la investigación se ha orientado a la clonación y expresión de los genes apropiados, ya que las vacunas han sido difíciles de producir (Ballou *et al.* 1987; Bowtell *et al.* 1984; Danforth y Augustine 1985; Danforth *et al.* 1985; Friedman 1985; Mc Intyre *et al.* 1987; Zarienga y Gamble 1987).

Investigadores que han utilizado vacunas producidas con vectores de vaccinia han tenido considerable éxito en desarrollar altos niveles de anticuerpo neutralizador y, en algunos casos, protección contra patógenos humanos, incluidos virus de herpes, de hepatitis B, de influenza, virus Epstein-Barr y rabia.

Recientemente, investigadores veterinarios han empleado recombinantes de virus vaccinia como vacunas experimentales:

estomatitis vesicular (Mackett *et al.* 1985), viruela aviar (*fowl pox*) (Boyle y Coupar 1986), y virus Sindbis (Franke *et al.* 1985, Wedman y colaboradores s/f). Gillespie *et al.* (1986) estudiaron la respuestas de terneros de ganado lechero al antígeno de superficie de hepatitis B humano con vector de vaccinia y virus de herpes simplex, glicoproteína tipo 1, pero no al antígeno de superficie hepatitis B.

El uso de vacuna de rabia con vector de vaccinia administrada por vía oral presenta una promesa real para el control de rabia en la fauna silvestre. Mapaches a los que se les suministró virus recombinante de vaccinia/rabia desarrollaron anticuerpos neutralizantes de rabia y fueron refractarios a ésta durante 205 días luego de recibir la dosis (Ruprecht *et al.* 1986). Se están proponiendo pruebas de campo en tres islas frente a las costas de Virginia y de Carolina del Sur, con el propósito de acumular más información sobre la seguridad y eficacia de la vacuna. Una evaluación ambiental de las pruebas de campo propuestas, preparada por la Unidad de Biotecnología, Biológicos y Protección Ambiental de los Servicios de Inspección Animal y Sanidad Vegetal (APHIS), concluyó que la vacuna no tendría un impacto significativo sobre el ambiente.

Parecería que Yilma y colaboradores (1988) han hecho avances significativos en el control potencial de la peste bovina (*rinderpest*). Construyeron una vacuna con vectores vaccinia que fue preparada para expresar la hemaglutinina y los genes de fusión del *rinderpest*. Ganado vacunado con el recombinante en el Centro de Enfermedades Animales de Plum Island estuvo protegido contra ataques virulentos durante 42 días luego de la inmunización.

Se requieren dos pasos para preparar vacunas híbridas de virus vaccinia. Primero, como ya se describió, se prepara un plásmido conteniendo el ADN del virus del donante. En el segundo paso, el segmento del ADN vírico del donante en el plásmido es insertado en el genoma del virus de vaccinia. La vaccinia recombinante es cultivada en un cultivo celular y produce la proteína de inmunización del virus de interés. Hay espacio para una gran cantidad de ADN extraño en el gran genoma de la vaccinia, de manera que es posible construir una vacuna de recombinante híbrido contra varias enfermedades (Perkus *et al.* 1985). Se ha criticado la reintroducción del virus vaccinia como vector. Murphy (1985) y Quinnan (1985) han discutido las preocupaciones especiales sobre la seguridad de vacunas producidas por vectores de vaccinia para

inmunoprofilaxis contra enfermedades animales. Sin duda, se debe considerar la posibilidad de una infección de vacinia generalizada en un animal o ser humano inmuno-suprimido.

Otros virus de viruelas son utilizados como vectores experimentales para controlar la rabia en la fauna silvestre. Investigadores de pollos también consideran que el virus de viruela aviar puede ser utilizado como vector en vacunas preparadas contra las enfermedades de Marek, Newcastle, bronquitis infecciosa, bursitis infecciosa y viruela aviar. La "viruela de mapache" también está siendo considerada como vector para algunas vacunas contra virus de animales. Debido a que existe la posibilidad de utilizar otros virus de viruelas como vectores, Baxby *et al.* (1986) han analizado su mantenimiento en la naturaleza.

Vacunas sintéticas

Investigadores del Instituto Scripps han empleado procedimientos que son más directos que las técnicas de ADN recombinante (Bittle 1986a y 1986b; Bittle *et al.* 1982). Primero se identifica la proteína esencial que estimula al animal a producir anticuerpos a un patógeno particular. Luego, aminoácidos esenciales que componen la proteína son ligados en el orden adecuado para producir una vacuna proteica sintética. Es importante obtener los aminoácidos adecuados doblados en la configuración exacta, con el propósito de que la vacuna produzca la inmunidad efectiva.

Una vacuna proteica sintética ofrece muchas ventajas (Shinnick *et al.* 1983). Debido a que una vacuna sintética contiene aminoácidos que imitan solamente la porción antigénica del inmunógeno, es imposible que la vacuna sintética pueda mutar hacia virulencia o "sobreatenuarse" de tal modo que no inmunice. Además, debido a que los cultivos celulares, embriones de pollos u otros tejidos animales no son utilizados en la preparación de la vacuna, no existe la posibilidad de que una vacuna sintética lleve un virus latente o insuficientemente inactivado. Bittle y colaboradores (Bittle 1986a y 1986b; Bittle *et al.* 1982) sintetizaron químicamente péptidos que corresponden a dos regiones diferentes del polipéptido VP-I del virus de aftosa, e indujeron anticuerpos neutralizantes en el ganado, en cobayos y en conejos. Una inyección de un solo péptido protegió a cobayos contra el peligro del virus patógeno. Shinnick *et al.* (1983) comentaron sobre dos factores críticos en el

desarrollo de vacunas sintéticas: 1) selección de la proteína más adecuada; 2) la selección del coadyuvante apropiado.

Es poco probable que cualquier vacuna proteica sintética sea exitosa, a menos que se emplee un coadyuvante potente para maximizar la respuesta inmunológica. Este es un tema central, ya que hay una cantidad importante de coadyuvantes aceptables. Hay mucho interés en utilizar un coadyuvante en lo que se ha llamado un complejo inmunoestimulador (*immunostimulating complex, ISCOM*) (Morein *et al.* 1984; Osterhaus *et al.* 1985). Este coadyuvante es apropiado solamente para vacunas de subunidades de virus y no para vacunas de virus intactos. Nuevos coadyuvantes para biológicos veterinarios han sido descritos en una publicación reciente (Nervig *et al.* 1986).

Vacunas de eliminación de genes

Durante años, los virólogos se han preguntado si el código genético para proteínas que afectan la virulencia puede ser removido de una vacuna de virus vivo. Recientemente Saul Kit y colaboradores han reducido la virulencia de la vacuna BUK de pseudo-rabia por medio de la inducción de mutación en un gen de timidina-quinasa (TK), de manera que el virus de la vacuna no tuviera actividad de TK detectable (Kit *et al.* 1985a y 1987). Sin la timidina-quinasa, el virus no puede multiplicarse en el sistema central de los cerdos y establecer latencia. El gen de TK también ha sido suprimido de la vacuna de rinotraqueítis infecciosa bovina (BHV-1) lo que va a permitir el desarrollo de una vacuna similar para el ganado vacuno (Kit *et al.* 1985b y 1986).

En una evaluación ambiental preparada por los Servicios Veterinarios (APHIS) del Departamento de Agricultura de Estados Unidos (abril 29, 1987), se encontró una vacuna de doble eliminación de genes para pseudo-rabia. Además de una eliminación de timidina-quinasa, una segunda eliminación removió el código genético para una glicoproteína viral, que previene la producción de anticuerpos contra esta glicoproteína. Esta segunda supresión permite identificar los cerdos vacunados de los infectados naturalmente.

Otra evaluación ambiental de APHIS (agosto 17, 1987) informó sobre una vacuna de pseudo-rabia que contenía una triple supresión con un marcador. Además de las supresiones de TK y de genes de glicoproteína virósica, los virólogos de SyntroVet han producido una

eliminación en las regiones internas y terminales repetidoras de la línea de vacuna de pseudo-rabia, lo que redujo la virulencia de la línea a los cerdos. También agregaron un gen marcador de lactasa que diferenciaba los cerdos vacunados con la vacuna de SyntroVet de aquellos vacunados con otras vacunas o infectados naturalmente.

No se ha reportado la recombinación de vacunas con supresión genética y virus salvajes de pseudo-rabia. Miles de dosis de vacunas de supresión genética de pseudo-rabia han sido utilizadas desde su aprobación sin que se hayan reportado dificultades.

Vacunas anti-idiotipo

Un idiotipo es el lugar de la molécula de anticuerpo en el que se une con un antígeno extraño. Debido a que el lugar en sí mismo puede actuar como un antígeno extraño, se puede dar lugar a un anticuerpo monoclonal contra el idiotipo, que tenga una conformación que repita la del antígeno extraño original. Este anticuerpo anti-idiotípico puede actuar como una vacuna de reemplazo para inducir inmunidad activa.

Las vacunas anti-idiotípicas tienen algunas ventajas: 1) no son infecciosas; 2) se pueden preparar grandes cantidades de anticuerpos anti-idiotípicos monoclonales; 3) los determinantes antigénicos de algunos parásitos son carbohidratos y no pueden ser producidos por medio de ingeniería genética; 4) una vacuna anti-idiotípica puede ser preparada de manera que replique un determinante antigénico que es común a varias líneas patógenas. El uso de anti-idiotipos como vacunas ha sido revisado recientemente (Burdette y Scharz 1987; Mc Cullough y Langley 1985). Como en el caso de cualquier otra nueva tecnología, se presentará un sinnúmero de problemas, pero muchos creen que los anti-idiotipos son "las vacunas del futuro".

PROTEINAS DE IMPORTANCIA MEDICA

Tecnología de ADN recombinante

Los dramáticos descubrimientos en biotecnología incluyen la recombinación de ADN en bacterias. La mayoría del trabajo original fue hecho utilizando *E. coli* como organismo huésped; sin embargo, hoy es

posible emplear levadura y cultivos celulares de organismos superiores como huéspedes.

La biotecnología moderna recibió un gran impulso en 1978 cuando se produjo insulina con procedimientos de ADNr (Goeddel *et al.* 1978). Debido a los bien conocidos efectos secundarios de la insulina de origen animal, la insulina ADNr está llamada a ser la insulina del futuro.

La producción de la hormona humana de crecimiento (hGH) por Genetech en 1979 fue otro logro importante (Goeddel *et al.* 1979; Itakura *et al.* 1977). Esta hormona, que se utiliza para el tratamiento del enanismo pituitario, era obtenida a partir de extracto de pituitaria de cadáveres humanos. La demanda por la droga siempre fue mayor que la oferta; el uso de hGH originada en pituitarias contaminadas con virus causaba la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, una lenta y siempre fatal enfermedad para los humanos.

El efecto de la hormona de crecimiento en los animales domésticos ha intrigado a los científicos durante décadas. Sin embargo, debido a la limitada oferta de hormonas de crecimiento naturales, las investigaciones fueron pocas. La situación cambió totalmente a partir de la producción de hormona de crecimiento bovino (bGH), por medio de la ingeniería genética. La hormona de crecimiento bovino recombinante (somatotropina bovina) es idéntica a la bGH. Bauman *et al.* (1985) han reportado incrementos del 20 a 40% en la producción de leche en tratamientos de largo plazo con bGH recombinante. Smith y Bauman (1986) han sintetizado recientemente la respuesta de vacas a la bGH y han discutido el rol de la bGH en la producción lechera del futuro.

La pGH derivada de la pituitaria porcina tiene un notorio efecto en la tasa de crecimiento y la eficiencia de cerdos jóvenes. Etherton y colaboradores han informado que la tasa de crecimiento se incrementa, se reduce la grasa en carcasa y aumenta la masa muscular (Etherton *et al.* 1984). Los cerdos eran tratados diariamente durante 35 días. Steele (1987) y Steele *et al.* (1987) obtuvieron resultados similares utilizando pGH derivada de pituitaria porcina. Si bien la pGH producida por ingeniería genética tendrá un fuerte impacto en el futuro de la industria porcina, se necesitará un sistema de aplicación del tipo de implante que libere las dosis diarias requeridas.

Los baculovirus son virus de insectos que pueden ser propagados en cultivos celulares de insectos. Cuando se han insertado genes extraños en los baculovirus han expresado beta-interferón humano, proteína C-MYC, interleucina 2, beta galactosidasa bacteriana y alfa-interferón humano (Moses 1987). El sistema de vector de baculovirus puede proporcionar una forma relativamente barata de producir en forma masiva proteínas por ingeniería genética.

La tecnología ha abierto nuevas posibilidades para una serie de aplicaciones médicas. Algunos ejemplos adicionales son los interferones, las interleucinas y otras linfocinas, hormonas humanas y animales, enzimas, preparaciones genéticas, aminoácidos, proteínas sanguíneas y factores anti-hemofílicos, específicamente factores VIII y IX utilizados para el tratamiento de hemofílicos (Nagata *et al.* 1980).

Animales transgénicos para la producción de proteínas de importancia médica

Transgénico es el concepto más excitante en la biología contemporánea; se le conoce también como "agricultura molecular". Un animal transgénico se produce añadiendo, por lo general mediante micro-inyección, información genética en un embrión unicelular, de tal manera que el ADN foráneo pueda integrarse al genoma del embrión. Luego el embrión se implanta en el útero de una madre sucedánea. Cuando nace el animal, se le llama transgénico. Se han producido ratones, ratas, conejos, ovejas, vacas y cerdos transgénicos (Moffat 1987).

Simons y colaboradores (1987) desarrollaron una investigación clave, al demostrar que una proteína terapéutica (factor humano IX, una sustancia anti-hemofílica) podía ser obtenida de la leche de ovejas transgénicas. Este importante avance sugirió de inmediato que proteínas de importancia medicinal pueden ser obtenidas en cantidades relativamente elevadas en la leche de animales lecheros transgénicos. Pittius *et al.* (1988) crearon por medio de ingeniería genética la secuencia del código genético del plasminógeno activador de tejido humano, con un promotor de proteína de suero y micro-inyección del híbrido transgénico resultante en embriones monocelulares de ratón. Los embriones fueron luego implantados en madres sucedáneas. Los ratones transgénicos que nacieron expresaron el activador de plasminógeno en su leche. Hay varias revisiones excelentes que discuten la metodología transgénica con aplicaciones en la investigación básica y aplicada

(Jaenish 1988; Cuthbertson y Klintworth 1988; Clark *et al.* 1987; Westphal 1989).

MEJORAMIENTO GENETICO DE GANADO

Base molecular de enfermedades

Una pregunta básica ha sido siempre ¿por qué ciertos animales se enferman y otros no? Los genetistas han tratado, sin mucho éxito, de vincular los rasgos genéticos con la susceptibilidad a enfermedades. Hasta hace poco, no contaban con las herramientas necesarias.

Aunque se ha obtenido amplia evidencia que muestra que las variaciones en la respuesta inmunológica están bajo control genético, ha resultado difícil desarrollar métodos simples de análisis que puedan utilizarse para tipificar genéticamente a los seres humanos y a los animales, y correlacionar de ese modo los patrones hereditarios de resistencia a las enfermedades con los rasgos genéticos conocidos. El desarrollo de la tecnología de anticuerpos monoclonales y del ADN recombinante ha proporcionado los medios para sobrepasar este problema y ha suministrado ya información sobre un sistema genético que desempeña un papel relevante en la regulación de la respuesta inmunológica.

Los mamíferos poseen una familia de genes íntimamente asociada, llamada el complejo mayor de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC). Algunos de los genes dentro del complejo son esenciales para reconocer y regular la respuesta inmunológica a antígenos extraños y para la manifestación de resistencia a agentes infecciosos (Peterson y Rask 1986; Silver y Goyert 1986; Lunney 1985; Lunney *et al.* s/f; Davis *et al.* 1987). Los genes codifican moléculas de las membranas que se manifiestan en todas las células (Clase I) o en células productoras de anticuerpos o que presentan antígenos (Clase II). En caso de antígenos bovinos de linfocitos, se les llama *BoLA*. Los antígenos *BoLA* se correlacionan con los genes dentro de la familia que controla la respuesta inmunológica.

En la actualidad, varios grupos de investigación desarrollan paneles de anticuerpos monoclonales para detectar importantes antígenos de

linfocitos (Davis *et al.* 1987; Cullen *et al.* 1982; Mackie *et al.* 1989; Davis y Stear s/f). Aunque estas investigaciones pioneras aún están en la infancia, aparentemente van a proveer Instrumentos para identificar animales individuales y razas que son más resistentes a enfermedades específicas.

Hoy ya se cuenta con ejemplos que muestran que la resistencia a ciertas enfermedades está bajo control genético. Algunas investigaciones han demostrado que la resistencia a ciertas enfermedades está fuertemente asociada con la herencia de ciertos genes MHC.

Por ejemplo, Millot y sus colaboradores (1985) han obtenido resultados preliminares que sugieren que los antígenos de linfocitos ovinos (OLA) están ligados a, por lo menos, un *locus* de resistencia/susceptibilidad a enfermedades ovinas virales (*scrapie*). Los investigadores especulan que es posible seleccionar una oveja con resistencia a sarna aumentada, pero anotan que es necesario realizar más investigación de los genes OLA.

Utilizando ovejas con "alta" y "baja" respuesta a vacunación contra *Trichostrongylus colubriformis*, Outeridge y colaboradores (1985) observaron una asociación con un set genético OLA particular denominado SYI. Ellos creen que el gen es parte del MHC de la oveja y que regula la respuesta inmunológica a la vacuna.

Lunney y Murrel (1987) han estudiado la resistencia genética de los cerdos a infecciones de *Trichinella spiralis* y su asociación con la SLA porcina MHC. Sus descubrimientos preliminares han revelado que una línea endocruzada de cerdos miniatura (SLA c/c haplotipo) han tenido menos problemas de larvas de *T. spiralis* en la lengua, luego de ser expuestos, que otros cerdos endocruzados.

Se ha obtenido importante información en ganado de leche que muestra que la evolución de la enfermedad en bovinos infectados con virus de leucemia bovina está asociada con la variación genética de MHC (Lewin y Bernoco 1986). Los resultados logrados enfatizan el potencial que se abre a la industria alimenticia animal mediante los avances en la tecnología.

Preselección de sexo en espermia y embriones

Si se pudiera predeterminar el sexo de los animales domésticos, se obtendría mayor rapidez genética e incrementos en la eficiencia productiva, así como también mayor flexibilidad de manejo. Junto con la inseminación artificial y los trasplantes de embriones, la determinación sexual del espermia o de los embriones sería sumamente útil para la producción animal.

Johnson y colaboradores (1987) han utilizado citometría de flujo para analizar y separar células de espermia con la medición de pequeñas diferencias en el contenido de ADN. Los cromosomas femeninos (X) tienen más ADN que los cromosomas (Y) masculinos. En todas las muestras, la relación sexual del espermia fue de 50:50. Debido a que los espermatozoides pierden sus colas durante el proceso de clasificación, el método no puede ser utilizado en un programa de cruzamientos. Sin embargo, la información ganada con estos experimentos sienta las bases para el desarrollo de sistemas de aplicación práctica.

Johnson (1986) ha revisado los procedimientos reportados para determinar el sexo en embriones, incluyendo análisis de evaluación cromosómico por enzima X ligada, métodos inmunológicos para detectar antígeno H-Y en embriones machos y sondas de ADN específicas para cromosomas Y. Ese autor (1986) señala que no existe aún un método práctico de clasificación lo suficientemente preciso, rápido, simple y sin efectos secundarios sobre el espermia.

Animales transgénicos (el agregado de información genética a los embriones)

Durante milenios el hombre ha mejorado la calidad genética y la productividad de los animales. Las pruebas clásicas de cruzamientos, aunque lentas, han sido de gran provecho. Pero el mejoramiento ha estado basado necesariamente en la selección de genes que ya están presentes en la población (Rutledge y Seidel 1983).

En el futuro, los métodos de cruzamiento clásicos podrán ser sustituidos inyectando códigos genéticos para rasgos deseables directamente en el pronúcleo de embriones monocelulares, de tal manera que los genes introducidos se dividan cada vez que las células se dividen. El animal resultante es llamado transgénico. En 1982 apareció

una investigación que fue elogiada por la comunidad científica, sorprendió al público en general, y generó la ira de activistas que acusaron que la investigación violaba "la integridad de las especies". Palmiter *et al.* (1982) microinyectaron el gen de hormona de crecimiento de rata en embriones de ratón y lo implantaron en madres sucedáneas. Algunos de los ratones que tenían el gen introducido, crecieron más rápido y pesaban entre 70 y 80% más que sus hermanos más pequeños que no tenían el gen.

Es obvio que el éxito de la prueba con el ratón orientará los esfuerzos de investigación futura en animales domésticos (Brinster y Palmiter 1986). Los comentarios de Pursel *et al.* (1989) son apropiados:

"Investigaciones recientes han demostrado claramente que genes foráneos pueden integrarse dentro del genoma de animales de granja. Los genes integrados se manifestaron, los productos genéticos eran biológicamente activos y los genes podían ser transmitidos a generaciones subsiguientes."

Pursel y sus colaboradores (1989) reportaron que sus cerdos transgénicos con mayor cantidad de plasma con hormona humana de crecimiento (hGH) o con hormona bovina de crecimiento (bGH) no crecían más rápido que sus hermanos de camada, pero eran significativamente más flacos y más eficientes en el uso de la alimentación. Los cerdos transgénicos pesaron 20% menos, tenían menos apetito y algunos tenían diarrea persistente. La leche, la carne y otros productos de animales transgénicos tendrán que ser controlados, en especial aquellos que reciben genes de hormona de crecimiento (Jones 1983).

Algunos investigadores australianos (Miller 1987) han insertado genes de hormona humana de crecimiento en ovejas, cerdos, cabras y vacunos, con la esperanza de incrementar la producción de lana y de leche. Ahora cuentan con animales de primera generación y están caracterizando la herencia genética y su manifestación.

Si bien el tamaño máximo de los mamíferos mayores está genéticamente programado, el crecimiento de pescados aparentemente no está bajo estricto control genético. Según *Genetic Engineering News* (setiembre 1987), trabajadores chinos han introducido exitosamente genes de hormona de crecimiento de ratas en pescado carpa y sostienen que

algunos de los pescados transgénicos crecieron a más del doble de su tamaño normal. Varios grupos en los Estados Unidos y en otros países tienen proyectos en desarrollo para producir carpa y salmón transgénicos utilizando genes para codificar hormonas de crecimiento de bovinos, humanos y truchas. El Dr. Neal First (1988), preocupado con el desarrollo de animales transgénicos, comentó en una reunión de NIH (noviembre 15, 1988):

"Tenemos ahora en el mundo más de cuatrocientas líneas de ratones transgénicos, posiblemente dos líneas de ratas. En conejos hay más de dos por el momento; en cerdos, más de 12 y en ovejas 5. En vacas, hay (...) más de dos".

Salter y colaboradores (1987) han desarrollado técnicas para la inserción de información genética retroviral de aves en líneas genéticas de gallinas. Esperan determinar cómo se manifiestan esos fragmentos de ADN proviral extraño y cómo afectan el comportamiento de las gallinas. Posiblemente un retrovirus puede ser empleado como un vector con el fin de incorporar los genes deseados para características tales como crecimiento, producción de huevos, resistencia a enfermedades y producción de un "super-pollo". Los retrovirus serán empleados como vectores en terapia genética experimental, ya que son eficientes en la transferencia e integración de los genomas de células huésped. Se han transferido muchas quilobases de códigos de secuencias a distintos tipos de células.

Clonación de embriones

Los embriones pueden ser divididos por microcirugía, con lo cual resultarán mellizos idénticos. Ciertamente, se han producido miles de terneros mediante embriones divididos. Si bien teóricamente se pueden producir más de cuatro copias idénticas, Seidel (1986) ha señalado que los procedimientos de clonación no funcionan con células embrionarias avanzadas. Actualmente, el único método práctico para clonar es dividiendo los embriones.

Quimeras de ovejas y cabras

Durante algún tiempo se ha tratado de cruzar ovejas con cabras, pero las preñeces no han pasado de 60 días. Recientemente, científicos en Inglaterra y en Alemania han combinado con éxito células embrionarias

de ovejas y cabras y han trasplantado el embrión resultante a una oveja o cabra sucedánea (Etherton *et al.* 1984; Meinecke-Tillman y Meinecke 1984). Parte de la progenie era aparentemente normal, junto con algunos "remlendos" que la prensa llamó *Geeps*. Sels de los híbridos oveja/cabra (quimeras) parecían corderos, pero tenían lamparones de pelo de cabra. Otros tenían la apariencia de cabritos, pero tenían lamparones de lana de oveja. Un híbrido se comportó como un chivo, pero era infértil.

IMPLICACIONES DE LA BIOTECNOLOGIA Y SUS PRODUCTOS PARA MEJORAR LA SALUD ANIMAL SIN EFECTOS SECUNDARIOS NEGATIVOS SOBRE EL AMBIENTE

Las agencias reguladoras a lo largo y ancho del mundo, o bien ya tienen o pronto tendrán que enfrentar la dificultad de desarrollar un sistema de control de productos biotecnológicos que proteja al interés público y al ambiente. El sistema tendrá que ser al mismo tiempo flexible y eficiente, de tal manera que no sea inhibido el desarrollo de productos. Los productos biotecnológicos para medicina veterinaria no se diferencian de manera significativa de los producidos por métodos convencionales. El énfasis se pone en el producto y su uso más que en el método utilizado en su desarrollo (Elleman *et al.* 1986). En Estados Unidos se han desarrollado procedimientos para facilitar el movimiento de productos vivos de la ingeniería genética desde niveles restrictivos de contención, a través de una serie de restricciones biológicas y físicas que aseguran que los productos biológicos veterinarios permanezcan seguros, puros, potentes y eficaces (Elleman *et al.* 1986; Glosser 1988).

Los análisis de diagnóstico utilizados en medicina veterinaria derivados de procesos biotecnológicos varían en complejidad desde sofisticados análisis que utilizan equipo automatizado a simples análisis tipo "papel de tornasol" para uso de campo. Sin embargo, la tendencia es hacia *kits* de uso simple que combinen especificidad y sensibilidad con velocidad y economía. Aunque los principios y la tecnología involucrados en el desarrollo de los análisis pueden ser altamente sofisticados, pueden ser utilizados por gente sin entrenamiento o sin equipo especializado.

Muchas preguntas surgen en torno al uso de esta tecnología (Glosser 1988). *¿Como se va a reglamentar su uso?* Sin duda, en la década que se inicia los grandes productores de ganado contarán con la habilidad de determinar los perfiles de las enfermedades infecciosas y genéticas en sus propias fincas. Luego podrán consultar a sus computadoras las opciones sobre manejo de la enfermedad en su finca. Una pregunta que seguramente surgirá es: *¿como se van a reportar los diagnósticos generados a nivel de finca por "kits" de sondas y anticuerpos monoclonales?* Demás está decir que serán necesarios tanto los veterinarios clínicos como el personal de control de enfermedades, con el propósito de interpretar la situación total de la sanidad de la finca. Sin embargo, la tecnología planteará temas muy espinosos.

La biotecnología ha hecho posible el uso comercial de hormona de crecimiento bovina (ahora llamada somatotropina bovina) para incrementar la producción de leche. Dos compañías norteamericanas han solicitado aprobación de la Administración de Alimentos y Drogas de EE.UU. para su utilización. Se espera que haya cierta resistencia por parte de los consumidores en Estados Unidos y otros países a consumir productos lácteos derivados de somatotropina bovina.

En un informe de *Associated Press* (mayo 1, 1985) R.J. Kalter, de la Universidad de Cornell, señaló:

"la bGH va a ser una bendición y una maldición al mismo tiempo".

En el mismo trabajo se señalaba que el hato lechero nacional podría rebajarse en 30%, de 11.2 millones de vacas a 8 millones, si se utilizaba la bGH en forma extensiva.

Kalter advertía que los incrementos en la producción de leche debidos al uso de la hormona de crecimiento motivarían la caída de los precios de la leche y que la cantidad de vacas de leche y de tambos tendrían que declinar sustancialmente para restablecer el equilibrio de mercado. El mismo autor ha dicho:

"pocos políticos consideran el impacto de la biotecnología, y se está realizando poca investigación en este campo" (Kalter 1985).

Los animales transgénicos, que son más eficientes al utilizar la alimentación que reciben, pues tienen carnes más magras, alcanzan el tamaño de mercado más rápido, y son inmunes a importantes enfermedades; sin duda, son posibilidades interesantes. Mientras que los usos potenciales de animales transgénicos resultan excitantes, la regulación de genes introducidos debe ser estudiada detenidamente. Este campo evoluciona rápidamente y ha sido revisado por varios investigadores (Rexroad *et al.* 1987; Pursel *et al.* 1989; Wagner 1985; Hammer *et al.* 1985; Wagner y Murray 1985; Rutledge y Seidel 1983).

La Oficina de Patentes de Estados Unidos ha dictaminado hace poco tiempo que los nuevos animales alterados o mutados por medio de la ingeniería genética u otros métodos científicos son patentables. La decisión, de abril de 1987, permite la protección de animales logrados por el hombre, no importa cómo lo haga. Si los animales transgénicos deben ser patentados y cuál será su efecto sobre la agricultura mundial, son temas que se discuten actualmente. El Congreso de Estados Unidos ha generado legislación que permite a los productores criar y vender hijos de animales patentados creados por ingeniería genética, sin que deban solicitar permiso, ni pagarle al dueño de la patente. Mientras esto puede disipar preocupaciones sobre el pago de derechos de patentes, bien puede desincentivar futuras investigaciones de ingeniería genética en animales de granja.

Los investigadores deberían tener conciencia sobre algunas percepciones del público en cuanto a la investigación de animales transgénicos. Por ejemplo, la creación de monstruos al estilo Frankenstein o de vacas grandes como elefantes son parte de la imaginación de caricaturistas y alarmistas. Todos los biotecnólogos deben asumir mayor responsabilidad en la comunicación de los beneficios para la producción animal a nivel mundial derivados de la transferencia de códigos genéticos que cubran las características y las diferencias de importancia económica entre una especie animal y otra. Por otro lado, los científicos tienen que estar seguros de que los animales transgénicos no van a causar o transmitir enfermedades infecciosas, afectar negativamente el medio ambiente o adulterar productos alimenticios.

Debido a los aspectos multidisciplinarios de la biotecnología, la comunicación entre científicos y países es una necesidad absoluta. Esto fue señalado en el primer Simposio del IICA en enero de 1989:

"Pocas áreas de la ciencia y la tecnología contemporáneas guardan más posibilidades y mayores expectativas que la biotecnología. Ese potencial por sí solo es más que suficiente para justificar que el término «biotecnología» aparezca en las estrategias y planes futuros de un creciente número de agencias e instituciones. En forma similar, justifica que, al emprender actividades biotecnológicas, las agencias e instituciones coordinen su trabajo y, juntas, busquen maximizar su efecto." (IICA, PAHO, OAS, OIE 1989)

BIBLIOGRAFIA

- ADKISON, M.A.; STOTT, J.L.; OSBURN, B.I. 1987. Identification of Bluetongue Virus Protein-specific Antibody Responses in Sheep by Immunoblotting. *Am. J. Vet. Res.* 48: 1194-1198.
- AFSHAR, A.; THOMAS, F.; WRIGHT, P.; SHAPIRO, J.; SHETTIGARA, P.; ANDERSON, J. 1987. Comparison of Competitive and Indirect Enzyme-linked Immunosorbent Assays for Detection of Bluetongue Virus Antibodies in Serum and Whole Blood. *J. Clinical Microbiology* Sept.: 1705-1710.
- ALLSOPP, B.A.; ALLSOPP, M.T.E.P. 1988. *Theileria parva*: Genomic DNA Studies Reveal Intraspecific Sequence Diversity. *Molecular and Biochemical Parasitology* 28: 77-84.
- AMBROSIO, R.E.; VISSER, E.S.; POSNETT, E.S. 1988. DNA Probes in the Detection of Parasitic Infections of Animals. *South African Journal of Science* 84: 162-164.
- AMDERSON, J. 1984. Use of Monoclonal Antibody in a Blocking ELISA to Detect Group Specific Antibodies to Bluetongue Virus. *J. Immunol. Methods*: 139-149.
- BACHRACH, H.L. 1985. New Approaches to Vaccines. In *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine* 30: 1-38.

- BACHRACH, H.L.; CALLIS, J.J.; BROWN, F. 1983. Achievements in Genetic Engineering and their Influence on the Control and Prevention of Animal Diseases. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 2: 629-653.
- BALLOU, W.R.; SHERWOOD, J.A.; NEVA, F.A.; *et al.* 1987. Safety and Efficacy of a Recombinant DNA *Plasmodium Falciparum* Sporozoite Vaccine. *The Lancet* II: 1277-1281.
- BAUMAN, D.E.; EPPARD, P.J.; DE GEETER, M.J. *et al.* 1985. Responses of High-producing Dairy Cows to Long-term Treatment with Pituitary Somatotropin and Recombinant Somatotropin. *J. Dairy Sci.* 68: 1352-1362.
- BAXBY, D.; GASKELL, C.J.; GASKELL, R.M. *et al.* 1986. Ecology of Orthopoxviruses and Use of Recombinant Vaccinia Vaccines. *The Lancet*: 850-851.
- BITTLE, J.L. 1986a. A New Generation of Vaccines. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 16 (6): 1247-1257.
- _____. 1986b. Genetic Engineering Can Help Control Disease. In CROWLEY (Ed.) *Research for Tomorrow Yearbook of Agriculture*, p. 98-103.
- _____; HOUGHTEN, R.A.; ALEXANDER, H. *et al.* 1982. Protection against Foot-and-mouth Disease by Immunization with a Chemically Synthesized Peptide Predicted from the Viral Nucleotide Sequence. *Nature* 298: 30-33.
- BOEHRINGER MANNHEIM, BIOCHEMICALS DIVISION. s/f. "Genius" Reference Manual Non radioactive DNA Labeling and Detection Kit.
- BOWTELL, D.D.L.; SAINT, R.B.; RICKARD, M.D. *et al.* 1984. Expression of *Taenia Taeniaeformis* Antigens in *Escherichia Coll.* *Molecular and Biochemical Parasitology* 13: 173-185.
- BOYLE, D.B.; COUPAR, B.E.H. 1986. Identification and Cloning of the Fowlpox Virus Thymidine kinase Gene Using Vaccinia Virus. *J. Gen. Virol.* 67: 1591-1600.

- BRAKE, C.L.; ENGELHARDT, D.L. 1985. Synthesis and Detection of 3' OH Terminal Biotin-labeled DNA Probes. In KINGSBURY y FALKOW (Eds.). Rapid Detection and Identification of Infectious Agents. Academic Press. p. 235-243.
- BRINSTER, R.L.; PALMITER, R.D. 1986. Introduction of Genes into the Germ Line of Animals. The Harvey Lectures, Series 80. p. 1-38.
- BROWN, F. 1985. Recent Progress in Antiviral Vaccines. British Medical Bulletin 41: 56-58.
- BUENING, G.M.; BARBET, A.; MYLER, P.; MC GUIRE, T.C. 1987. Characterization of a DNA Probe to Detect *Babesia Bigemina* Infection. Proceedings of 36th Annual Meeting of ASTMH, Los Angeles, CA.
- BURDETTE, S.; SCHWARTZ, R.S. 1987. Current Concepts: Immunology Idiotypes and Idiotypic Networks. Medical Intelligence 317 (4): 219-224
- CABALLERO, R.G.; TABARES, E. 1986. Application of pRPEL2 Plasmid to Detect African Swine Fever Virus by DNA-DNA Hybridization. Archives of Virology 87: 119-125.
- CALLIS, J.J. 1986. Vectors of Animal Vaccines. In Proc. Ninetieth Annual Meeting of the United States Health Association. Carter Printing Company. p. 127-133.
- CARLSON, J.H. 1985. Development and Application of Genetically Engineered Viral Vaccines of Poultry. Avian Diseases 30: 24-27.
- CASKEY, C. 1987. Disease Diagnosis by Recombinant DNA Methods. Science 236: 1223-1229.
- CLARK, A.J.; SIMONS, P.; WILMUT, I., LATHE, R. 1987. Pharmaceuticals from Transgenic Livestock. Tibtech. 5: 20-24.
- CLEWLEY, J.; BISHOP, D. 1982. Oligonucleotide Fingerprinting of Viral Genomes. In HOWARD (Ed.). New Development in Practical Virology. Alan R. Liss, Inc. Publishers. p. 231-277.

- COHEN, S. 1984. Monoclonal Antibodies in Parasitic Infectious Diseases. *British Medical Bulletin* 40: 291-296.
- _____; CHANG, A.; BOYER, H.; HELLING, R. 1973. Construction of Biologically Functional Bacterial Plasmids in Vitro. *Pro. Nat. Acad. Sci.* 70: 3240-3244.
- COLLINS, D.M.; PHIL, D.; DE LISLE, G.W. 1986. Restriction Endonuclease Analysis of Various Strains of *Mycobacterium Paratuberculosis* Isolated from Cattle. *Am. J. Vet. Res.* 47: 2226-2229.
- CONRAD, P.A.; IAMS, K.; BROWN, W.C.; SOHANPAL, B.; OLE- OIYOI, O.K. 1987. DNA Probes Detect Genomic Diversity in *Theileria Parva* Stocks. *Molecular and Biochemical Parasitology* 25: 213-226.
- CULLEN, P.R.; BUNCH, C.; BROWNLIE, J.; MORRIS, P.J. 1982. Sheep Lymphocyte Antigens: A Preliminary Study. *Animal Blood Groups and Biochemical Genetics* 13: 149-159.
- CUTHBERTSON, R.A.; KLINTWORTH, G.K. 1988. Biology of Disease, Transgenic Mice -a Gold Mine for Furthering Knowledge in Pathobiology. *Laboratory Investigation* 58 (5): 484.
- DANFORTH, H.D.; AUGUSTINE, P.C. 1985. Use of Hybridoma Antibodies and Recombinant DNA Technology in Protozoan Vaccine Development. *Avian Diseases* 30 (1): 37-42.
- _____; AUGUSTINE, P.C.; MC CANDLISS, R. *et al.* 1985. Study of a Genetically Engineered Coccidial Protein. *Poultry Science* 65: 30.
- DANGLER, C.A.; OSBURN, B.I. 1989. Biocatalysis in Agriculture Biotechnology. In WHITAKER J.R. y SONNET, P. (Eds.). *Am. Chem. Soc.* 389: 230-241.
- DAVIDSON, I.; MARAY, T.; MALKINSON, M. *et al.* 1986. Detection of Marek's Disease Virus Antigens and DNA in Feathers from Infected Chickens. *Journal of Virological Methods* 13: 231-244.

- DAVIS, W.C.; MARUSIC, S.; LEWIN, H.A. *et al.* 1987. The Development and Analysis of Species-Specific and Cross Reactive Monoclonal Antibodies to Leukocyte Differentiation Antigens and Antigens of the Major Histocompatibility Complex for Use in the Study of the Immune System in Cattle and Other Species. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 15: 337-376.
- _____; YILMA, T.; PERRYMAN, L.E. *et al.* 1985. Perspectives on the Application of Monoclonal Antibody and Transfection Technology in Veterinary Microbiology. *Prog. Vet. Microbiol. Immun.* 1: 24.
- _____; STEAR, M.J. s/f. Analysis of Two Monoclonal Antibodies that Cross React with a Polymorphic Antigen(s) on Class I Bovine Major Histocompatibility and Compatibility Complex Molecules. Submitted to *Journal of Immunogenetics*.
- DORMAN, M.A.; BLAIR, C.D.; COLLINS, J.K. *et al.* 1985. Detection of Bovine Herpesvirus 1 DNA Immobilized on Nitrocellulose by Hybridization with Biotinylated DNA Probes. *Journal of Clinical Microbiology* 22: 990-995.
- DUNN, D.C.; BLAIR, C.D.; WARD, D.C. *et al.* 1986. Detection of Bovine Herpesvirus Specific Nucleic Acids by In Situ Hybridization with Biotinylated DNA Probes. *Am. J. Vet. Res.* 47: 740-746.
- ERLICH, H.; GELFAND, D.; SAIKI, R. 1988. Specific DNA Amplifications. *Nature* 33: 461-462.
- ELLEMAN, T.C.; HOYNE, P.A.; STEWART, D.J. *et al.* 1986. Expression of Pili from *Bacteroides Nodosus* in *Pseudomonas Aeruginosa*. *Journal of Bacteriology* 168: 574-580.
- ESPESETH, D.A.; JOSEPH, P.L.; SHIBLEY, G.P. 1988. USDA Perspectives on Bioengineered Veterinary Biologics. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 7: 225-267.
- ETHERTON, T.D.; WIGGINS, J.P.; EVOCK, C.M. *et al.* 1984. Stimulation of Pig Growth Performance by Porcine Growth Hormone: Determination of the Dose-response Relationship. *J. Anim. Sci.* 64: 433-443.

- FEHILLY, C.B.; WILLADSEN, S.M.; TUCKER, E.M. 1984 Interspecific Chimaerism between Sheep and Goat. *Nature* 307: 634-636.
- FIRST, N. 1988. *Wisconsin Biolissues* 12: 3.
- FITTS, R.; DIAMOND, M.; HAMILTON, C. *et al.* 1983. DNA-DNA Hybridization Assay for Direction of *Salmonella spp.* in Foods. *Appl. Environ. Micro.* 46: 1146-1149.
- FLAMAND, A.; WIKTOR, T.J.; KOPROWSKI, H. 1980a. Use of Hybridoma Monoclonal Antibodies in the Detection of Antigenic Differences between Rabies and Rabies-related Virus Proteins. I. The Nucleocapsid Protein. *J. Gen. Virol.* 48: 97-104.
- _____; WIKTOR, T.J.; KOPROWSKI, H.. 1980b. Use of Hybridoma Monoclonal Antibodies in the Detection of Antigenic Differences between Rabies and Rabies-related Virus Proteins. II. The Glycoprotein. *J. Gen. Virol.* 48: 105-109.
- FOX, J.; KLASS, M. 1989. Antigens Produced by Recombinant DNA Technology. *Clinical Chemistry* 35: 1819-1825.
- FRANKE, C.A.; BERRY, E.S.; SMITH, A.W. *et al.* 1985. Immunization of Cattle with a Recombinant Togavirus-vaccinia Virus Strain. *Res. in Veterinary Science* 39: 113-115.
- FRIEDMAN, S. 1985. Rockefeller U Reports Progress on a Recombinant Hookworm Vaccine. *Genetic Engineering News*: 24-25.
- GAMBLE, H.R. 1987. Monoclonal Antibody Technology in the Development of Vaccines for Livestock Parasites. *J. Anim. Sci.* 64: 328-336.
- GILL, A.C.; COWMAN, A.F.; STEWART, N.P.; KEMP, D.J.; TIMMS, P. 1987. *Babesia Bovis*: Molecular and Biological Characteristics of Clones Parasite Lines. *Experimental Parasitology* 63: 180-188.
- GILLESPIE, J.H.; GEISSINGER, C.; SCOTT, F.W. *et al.* 1986. Response of Dairy Calves to Vaccinia Viruses that Express Foreign Genes. *Journal of Clinical Microbiology* 23: 283-288.

- GLOSSER, J.W. 1988. The Regulation and Application of Biotechnology Products for use in Veterinary Medicine. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 7: 223-237.
- GOEDEL, D.V.; HEYNECKER, H.L.; HOZUMI, T. *et al.* 1979. Direct Expression in *Escherichia Coli* of a DNA Sequence Coding for human Growth Hormone. *Nature* 281: 544-548.
- _____; KLEID, D.G.; BOLIVAR, F. *et al.* 1978. Expression in *Escherichia Coli* of a Chemically Synthesized Gene for Human Insulin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 76: 106-110.
- GOFF, W.; BARBET, A.; STILLER, D. *et al.* 1988. Detection of *Anaplasma Marginale* Infected Tick Vectors Using a Cloned DNA Probe. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85: 919-923.
- GUTEKUNST, D.E. 1979. Latent Pseudorabies Virus Infection in Swine Detected by RNA-DNA Hybridization. *Am. J. Vet. Res.* 40: 1568-1572.
- HAMMER, R.E.; PURSEL, V.G.; REXROAD, C.E. *et al.* 1985. Production of Transgenic Rabbits, Sheep, and Pigs by Microinjection. *Nature* 315: 680-683.
- HAYWARD, G.; FRENKEL, N.; ROEZMAN, B. 1975. Anatomy of Herpes Simplex Virus DNA Strain Differences and Heterogeneity in the Locations of Restriction Enzyme Cleavage Sites. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 72: 1819-1825.
- HILDEBRAND, D. 1983. Magic Bullet for Baby Pigs. *Animal Nutrition and Health*: 20-22.
- HOLMBERG, S.D.; OSTERHOLM, M.T.; SENGER, K.A. *et al.* 1984. Drug Resistant salmonella from animals fed antimicrobials. *New England Journal of Medicine* 311: 617-622.
- IICA; PAHO; OAS; OIE. 1989. Guías para el uso y seguridad de técnicas de ingeniería genética o tecnología del ADN recombinante.
- ISAACSON, R.E. 1985. Development of Vaccines for Bacterial Diseases Using Recombinant DNA Technology. *Avian Diseases* 30 (1): 28-36.

- ITAKURA, K.; HIROSE, T.; CREA, R. *et al.* 1977. Expression in *Escherichia Coli* of a Chemically Synthesized Gene for the Hormone Somatostatin. *Science* 98: 1056-1063.
- JAENISCH, R. 1988. Transgenic Animals. *Science* 240: 1468-1474.
- JOHNSON, L.A. 1986. Gender Preselection in Sperm and Embryos: Recent Advances in Sorting X and Y Chromosome-Bearing Sperm and Methods for Sexing Embryos. Proc. US/USSR Workshop on Biotechnology of Embryo Transfer at U.S. Meat Animal Research Center, Clay Center, NE, December 1986.
- _____; FLOOK, J.P.; LOOK, M.V. *et al.* 1987. Flow Sorting of X and Y Chromosome-bearing Spermatozoa into Two Populations. *Gamete Research* 16: 1-9.
- JONES, D.D. 1983. Genetic Engineering in Domestic Food Animals: Legal and Regulatory Considerations. *Food Drug Cosmetic Law Journal* 38: 273 287.
- KALTER, R.J. 1985. The New Biotech Agriculture: Unforeseen Economic Consequences. *Issues in Science Technology*: 125-133.
- KENNEDY, T.P.; EVERMANN, J.F.; CHEEVERS, W.P. 1986. Restriction Endonuclease Patterns of Bovine Herpesvirus Type 1 Isolated from Bovine Mammary Glands. *Am. J. Vet. Res.* 47: 2525-2529.
- KINGSBURY, D.T. 1987. DNA Probes in the Diagnosis of Genetic and Infectious Diseases. *Tibtech.* 5: 107-111.
- _____. 1985. Rapid Detection of Mycoplasmas with DNA probes. In KINGSBURY y FALKOW (Eds.). *Rapid Detection and Identification of Infectious Agents*. Academic Press. p. 219-233.
- KIT, S. 1986. Genetic Engineering of Novel Animal Virus Vaccines. In Proc. Ninetieth Annual Meeting of the United States Health Association. Carter Printing Company. p. 105-122.

- _____; KIT, M.; LAWHORN, B. *et al.* 1985a. Immunization of Pregnant Pigs in a Quarantined Swine Herd with a Thymidine Kinase Deletion Mutant of Pseudorabies Virus. In DRESSMAN; BRONSON; KENNEDY, (Eds.). High Technology Route to Virus Vaccines. p. 82-99.
- _____; QAVI, H.; GAINES, J.D. *et al.* 1985b. Thymidine Kinase-Negative Bovine Herpes Virus Type 1 Mutant Is Stable and Highly Attenuated in Calves. Archives of Virology 86: 63-83.
- _____; KIT, M.; MC CONNELL, S. 1986. Intramuscular and Intravaginal Vaccination of Pregnant Cows with Thymidine Kinase-Negative, Temperature-Resistant Infectious Bovine Rhinotracheitis Virus (Bovine Herpes Virus 1) Vaccine 14: 55-61.
- _____; SHEPPARD, M.; ICHIMURA, H. *et al.* 1987. Second-generation Pseudorabies Virus Vaccine with Deletions in Thymidine Kinase and Glycoprotein Genes. Am. J. Vet. Res. 48: 780-793.
- KLEID, D.G.; YANSURA, D.; SMALL, B. *et al.* 1981. Cloned Viral Protein Vaccine for Foot-and-mouth Disease: Responses in Cattle and Swine. Science 214: 1125-1129.
- KOHLER, G.; MILSTEIN, C. 1975. Continuous Culture of Fused Cells Secreting Antibody of Predefined Specificity. Nature 256: 495-497.
- LANGER, P.R.; WALDROP, A.A.; WARD, D.C. 1981. Enzymatic Synthesis of Biotin-labeled Polynucleotides: Novel Nucleic Acid Affinity Probes. Proc. Natl. Acad. Sci. 78: 6633-6637.
- LE FEBVRE, R.B.; THIERMANN, A.B. 1986. DNA Homology Studies of Leptospires of Serogroups Sejroe and Pomona from Cattle and Swine. Am. J. Vet. Res. 47: 959-963.
- LEHR, C.; JAYAPPA, H.G.; GOODNOW, R.A. 1985. Serologic and Protective Characteristics of Moraxella Bovis Pili. Cornell Vet. 75: 484-492.
- LEWIN, H.; BERNOCO, D. 1986. Evidence for BoLA-linked Resistance and Susceptibility to Subclinical Progression of Bovine Leukemia Virus Infection. Animal Genetics 17: 197-207.

- LUNNEY, J.K. 1985. Genetic control of Host Resistance to Diseases. In AUGUSTINE, DANFORTH y BAKST (Eds.). *Biotechnology for Solving Agricultural Problems*. Invited papers presented at a Symposium held May 5-9, 1985, at the Beltsville Agricultural Research Center. Beltsville, Maryland. p. 285-297.
- _____; MURRELL, K.D. 1987. Immunogenetic analysis of *Trichinella Spiralis* Infections in Swine. Helminthic Diseases Laboratory, Animal Parasitology Institute, ARS, USDA, Beltsville, MD, 1987.
- _____; PESCOVITZ MD; SACHS DH. s/f. The Swine Major Histocompatibility Complex: its Structure and Function. In TUMBELSON (Ed.). *Swine in Biomedical Research* 3: 1821-1833.
- LUNT R; WHITE J; BLACKSELL S. 1988. Evaluation of a Monoclonal Antibody Blocking ELISA for the Detection of Gray-Specific Antibodies to Bluetongue Virus in Experimental and Field Sera. *J. Gen. Virol.* 69: 2729-2740.
- MACKETT, M.; YILMA, T.; ROSE, J.K. *et al.* 1985. Vaccinia Virus Recombinants: Expression of VSV Genes and Protective Immunization of Mice and Cattle. *Science* 227: 433-435.
- MACKIE, J.T.; BATH, M.L.; STEAR, M.J.; DAVIS, W.C. 1989. Monoclonal Antibodies to Bovine Major Histocompatibility System Antigens. *Expl. Clin. Immunogenet.* 6: 179-184.
- MADDOX, C.W.; WILSON, R.A. 1986. High Technology Diagnostics: Detection of Enterotoxigenic *Escherichia Coli*, Using DNA Probes. *JAVMA* 188 (1): 57-59.
- MAINIL, J.G.; MOSELEY, S.L.; SCHNEIDER, R.A. *et al.* 1986. Hybridization of Bovine *Escherichia Coli* Isolates with Gene Probes for Four Enterotoxins (STaP, STaH, STb, LT) and One Adhesion Factor (K99). *Am. J. Vet. Res.* 47: 1145-1148.
- MC CULLOUGH, K.C. 1986. Monoclonal Antibodies: Implications for Virology, Brief Review. *Archives of Virology* 87: 1-36.
- MC CULLOUGH, K.C.; LANGLEY, D. 1985. Anti-Idiotope Vaccines: Can They Exist? *Vaccine* 3: 59-64.

- MC FARLANE, R.G.; THAWLEY, D.G.; SOLORZANO, R.F. 1986. Detection of Latent Pseudorabies virus in Porcine Tissue Using a DNA Hybridization Dotblot Assay. *Am. J. Vet. Res.* 47: 2329-2336.
- MC INTYRE, P.; COPPEL, R.L.; SMITH, D.B. *et al.* 1987. Expression of Parasite Antigens in *Escherichia Coll.* *Int. J. Parasitol.* 17: 59-67.
- MC LAUGHLIN, G.L.; EDLIND, T.D.; IHLER, G.M. 1986. Detection of *Babesia Bovis* Using DNA Hybridization. *J. Protozool.* 33: 125-128.
- MC MANUS, D.P.; SIMPSON, A.J.G. 1985. Identification of the *Echinococcus* (Hydatid Disease) Organisms Using Cloned DNA Markers. *Molecular and Biochemical Parasitol* 17: 171-178.
- MEINECKE-TILLMANN, S.; MEINECKE, B. 1984. Experimental Chimaeras Removal of Reproductive Barrier between Sheep and Goat. *Nature* 307: 637-638.
- MIFFLIN, T. 1989. Use and Application of Nucleic Acid Probes in the Clinical Laboratory. *Clinical Chemistry* 35: 1768-1772.
- MILLER, C. 1987. Growth Hormone Genes Bring Superpigs and Supersheep Closer to Market. *Genetic Engineering News* 7 (5): 7.
- MILLOT, P.; CHATELAIN, J.; CATHALA, F. 1985. Sheep Major Histocompatibility Complex OLA: Gene Frequencies in Two French Breeds with Scrapie. *Immunogenetics* 21: 117-123.
- MOFFAT, A.S. 1987. U.K. Scientists Succeed in Transformation of Animals into Factories for Protein Production. *Genetic Engineering News* 7 (9): 1-8.
- MOORE, D.M. Production of a Vaccine for Foot-and-mouth Disease through Gene Cloning. In OWNES (Ed.). *Genetic Engineering Applications to Agriculture* (Beltsville, Symposium 7). p. 81-106.
- MOREIN, B.; SUNDQUIST, B.; HOGLUND, S. *et al.* 1984. Iscom, a Novel Structure for Antigenic Presentation of Membrane Proteins from Enveloped Viruses. *Nature* 308: 457-460.

- MOSES, P.B. 1987. Gene Transfer Methods Applicable to Agricultural Organisms. In *Agricultural Biotechnology Strategies for National Competitiveness*. National Academy Press. p. 149-192.
- MURPHY, F.A. 1985. Considerations of Safety, Efficacy, and Potential Application of Vaccinia Vected Vaccines for Immunoprophylaxis against Animal Diseases. In QUINNAN (Ed.). *Vaccinia Viruses as Vectors for Vaccine Antigens*. Elsevier Science Publishing Co. p. 237-240.
- _____; BROWN, F.; OBIJESKI, J.F. 1984. Genetic Engineering Technology in Vaccine Production and Control of Animal Virus Diseases. *Applied Virology*: 17-30.
- NAGATA, S.; TAIRA, H.; HALL, A. *et al.* 1980. Synthesis in *E. Coli* of a Polypeptide with Human Leukocyte Interferon Activity. *Nature* 284: 316-320.
- NERVIG, R.M.; GOUGH, P.M.; KAEBERLE, M.L.; WHETSTONE, C.A. 1986. *Advances in Carriers and Adjuvants for Veterinary Biologics* 16. The Iowa State University Press. p. 159-164.
- OSTERHAUS, A.; WEIJER, K.; UTDEHAAG, F. *et al.* 1985. Induction of Protective Immune response in Cats by Vaccination with Feline Leukemia Virus Iscom. *The Journal of Immunology* 135: 1-6.
- OUTTERIDE, P.M.; WINDON, R.G.; DINEEN, J.K. 1985. An Association between a Lymphocyte Antigen in Sheep and the Response to Vaccination against the Parasite *Trichostrongylus Colubriformis*. *International Journal for Parasitology* 15 (2): 121-127.
- PALMITER, R.D.; BRINSTER, R.L.; HAMMER, R.E. *et al.* 1982. Dramatic Growth of Mice that Develop from Eggs Microinjected with Metallothionein-growth Hormone Fusion Genes. *Nature* 300: 611-615.
- PARRISH, C.R.; O'CONNELL, P.H.; EVERMANN, J.F. *et al.* 1985. Natural Variation of Canine Parvovirus. *Science* 230: 1046-1048.

- PERKUS, M.E.; PICCINI, A.; LIPINSKAS, B.R. *et al.* 1985. Recombinant Vaccinia Virus: Immunization against Multiple Pathogens. *Science* 229: 981-984.
- PETERSON, P.A.; RASK, L. 1986. Genes and Antigens of the HLA-D Region. In SOLHEIM, MOLLER y TIERRONE (Eds.). *HLA Class II Antigens*. p. 1-13.
- PEZELLA, M.; ROSSI, P.; LOMBARDI, V.; GERRELLI, V.; COSTANTINI, R.; MIROLO, M.; FUNDARO, C.; MOSCHESE, V.; WIGZELL, H. 1989. HIV Viral Sequences in Seronegative People at Risk Detected by *in situ* Hybridisation and Polymerase Chain Reaction. *Br. Med. J.* 298: 713-716.
- PITTIUS, C.W.; HENNIGHAUSEN, L.; LEE, E. *et al.* 1988. A Milk Protein Gene Promoter Directs the Expression of Human Tissue Plasminogen Activator cDNA to the Mammary Gland in Transgenic Mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 5874-5878.
- POPPIE, M.J.; MC GUIRE, T.C. 1977. Combined Immunodeficiency in Foals of Arabian Breeding: Evaluation of Mode of Inheritance and Estimation of Prevalence of Affected Foals and Carrier Mares and Stallions. *J. Am. Vet. Med.* 170: 31-33.
- PURCHASE, H.G. 1985. Future Applications of Biotechnology in Poultry. *Avian Diseases* 1985; 30(1):47-59.
- PURSEL, V.G.; MILLER, K.F.; BOLT, D.J. *et al.* 1989. Insertion of Growth Hormone Genes into Pig Embryos. In HEAP, R.B.; PROSSER, C.G. y LAMMING, G.E. (Eds.). *Biotechnology of Growth Regulation*. Butterworths Publishing Co., London.
- _____; REXROAD JR., C.E.; BOLT, D.J. 1989. Gene Transfer for Enhanced Growth of Livestock. In CAMPION, HAUSMAN y MARTIN (Eds.). *Animal Growth Regulation*. Plenum Publishing Corporation.
- QUINNAN JR., G.V. 1985. Special Safety Concerns. In QUINNAN (Ed.). *Vaccinia Viruses as Vectors for Vaccine Antigens*. Elsevier Science Publishing Co. p. 246-251.

- REXROAD, C.E.; PURSEL, V.G.; HAMMER, R.E. *et al.* 1987. Gene Insertion: Role and Limitations of Technique In Farm Animals as a Key to Growth. In STEFFENS, G.L., RUMSEY, T.S. (Eds.). Proceedings of Beltsville Symposia in Agricultural Research. Biomechanisms Regulating Growth and Development 12: 87-97.
- ROSENFELD, I.; ZIFF, E.; VAN LOON, B. 1983. DNA for Beginners. Writers and Readers Publishing Inc. United States.
- ROY, P.; RITTER, G.D.; AKASHI, H. *et al.* 1985. A Genetic Probe for Identifying Bluetongue Virus Infections *In Vivo* and *In Vitro*. J. Gen. Virol 66: 1613-1619.
- RUPPRECHT, C.E.; WIKTOR, T.J.; JOHNSTON, D.H. *et al.* 1986. Oral Immunization and Protection of Raccoons (*Procyon lotor*) with a Vaccinia-rabies Glycoprotein Recombinant Virus Vaccine. Proc. Natl. Acad. Sci. 83: 7947-7950.
- RUTLEDGE, J.J.; SEIDEL, G.E. 1983. Genetic Engineering and Animal Production. Journal of Animal Science 57 (2, Suppl.): 265-272.
- SAIKI, R.; GELFAND, D.; STOFFEL, S. *et al.* 1988. Primer Directed Enzymatic Amplification of DNA with a Thermostable DNA Polymerase. Science 239: 487-491.
- _____; SCHARF, S.; FALONE, F *et al.* 1985. Enzymatic Amplification of B-globin Genomic Sequences and Restriction Site Analysis for Diagnosis of Sickle Cell Anemia. Science 230: 1350-1354.
- SALTER, D.W.; SMITH, E.J.; HUGHES, S.H. *et al.* 1987. Transgenic Chickens: Insertion of Retroviral Genes into the Chicken Germ Line. Virology 157: 236-240.
- SEIDEL JR., E. 1986. Biotechnology in Animal Reproduction. In CROWLEY (Ed.). Research for Tomorrow. Yearbook of Agriculture. p. 68-72.
- SHERMAN, D.M.; ACRES, S.D.; SADOWSKI, P.L. *et al.* 1983. Protection of Calves against Fatal Enteric Colibacillosis by Orally Administered *Escherichia Coli* K99-specific Monoclonal Antibody. Infection and Immunity 42: 653-658.

- SHERMAN, D.M.; MARKHAN, R.J.F. 1986. Current and Future Applications of Monoclonal Antibodies against Bacteria in Veterinary Medicine. In *Monoclonal Antibodies Against Bacteria III*. Academic Press, Inc. p. 295-340.
- SHINNICK, T.M.; SUTCLIFFE, J.G.; GREEN, N. *et al.* 1983. Synthetic Peptide Immunogens as Vaccines. *Ann. Rev. Microbiol.* 37: 425-446.
- SILVER, J.; GOYERT S.M. 1986. Epitopes Are the Functional Units of HLA Class II Molecules and Form the Molecular Basis for Disease Susceptibility. In *SOLHEIM, MOLLER y TIERRONE (Eds.). HLA Class II Antigens.* p. 32-48.
- SIMONS, J.P.; MC CLENAGHAN, M.; CLARK, A.J. 1987. Alteration of the Quality of Milk by Expression of Sheep B-Lactoglobulin in Transgenic Mice. *Nature* 328: 530-532.
- SMITH, R.D.; BAUMAN, D.E. 1986. Bovine Somatotropin Research to Improve Milk Production Efficiency. *Animal Health and Nutrition*: 20-25.
- SPIKA, J.S.; WATERMAN, S.H.; SOO HOO, G.W. *et al.* 1987. Chloramphenicol-resistant *Salmonella* Newport Traced through Hamburger to Dairy Farms. *New England Journal of Medicine* 316: 565-570.
- SQUIRE, K.R.E.; CHUANG, R.Y.; DUNN, S.J. *et al.* 1986. Multiple Bluetongue Virus Cloned Genetic probes: Application to Diagnostics and Bluetongue Virus Genetic Relationships. *Am. J. Vet. Res.* 47: 1785-1788.
- STANLEY, W.M. 1970. The "Undiscovered" Discovery. *Arch. of Environ. Health* 21: 256-262.
- STEELE, N.C. 1987. Biotechnological Tools to Influence Livestock Growth and Composition. Ms. prepared for Workshop on Biotechnology in Agriculture, Taipei, Taiwan, April 6-11, 1987 (en prensa).

- _____; CAMPBELL, R.G.; CAPERNA, T.J. 1987. Update of Porcine Growth Hormone Research: Practical and Biological Implications. Proc. of Cornell Mutation Conference. Octobre 27, 1987.
- STEWART, D.J.; ELLEMAN, T.C. 1987. A *Bacteroides Nodosus* Pili Vaccine Produced by Recombinant DNA for the Prevention and Treatment of Foot-rot in Sheep. Aust. Vet. J. 64: 79-81.
- SWAMINATHAS, B.; PRAKASH, G. (Eds.). 1989. Nucleic Acid and Monoclonal Antibody Probes-Applications in Diagnostic Microbiology. Marcel Dekker, Inc. Publisher. New York and Basel.
- THIERMANN, A.B.; HANDSAKER, A.L.; FOLEY, J.W. *et al.* 1986. Reclassification of North American Leptospiral Isolates Belonging to Serogroups Mini and Sejroe by Restriction Endonuclease Analysis. Am. J. Vet. Res. 47: 61-66.
- U.S. CONGRESS, OFFICE OF TECHNOLOGY ASSESSMENT. 1986. Technology, Public Policy, and the Changing Structure of American Agriculture. OTA-F-285. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office.
- WAGNER, T.E. 1985. The Role of Gene Transfer in Animal Agriculture and Biotechnology. Can. J. Anim. Sci. 65: 539-552.
- _____; MURRAY, F.A. 1985. Genetic Engineering of Laboratory and Livestock Mammals. Journal of Animal Science 61 (3, Suppl.): 25-37.
- WATSON, J.D.; CRICK, F.H.C. 1953. Molecular Structure of Nucleic Acid. A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. Nature 171: 737-738.
- _____; TOOZE, J. 1981. The DNA story, A Documentary History of Gene Cloning. W.H. Freeman Comp., San Francisco.

- WEDMAN, E.E.; SMITH, A.W.; OLIVER, R.E. Studies of the Immunogenicity, Pathogenicity and Transmissibility of a Recombinant Vaccinia Virus in Calves. Submitted to Am. J. of Vet. Med. Association.
- WESTPHAL, H. 1989. Transgenic mammals and biotechnology. The FASEB Journal 3: 117-120.
- WHETSTONE, C.A.; WHELER, J.G.; REED, D.E. 1986. Investigation of Possible Vaccine Induced Epizootics of Infectious Bovine Rhinotracheitis, Using Restriction Endonuclease Analysis of Viral DNA. Am. J. Vet. Res. 47: 1789-1795.
- WIKTOR, T.J.; KOPROWSKI, H. 1978. Monoclonal Antibodies against Rabies Virus Produced by Somatic Cell Hybridization: Detection of Antigenic Variants. Pro. Natl. Acad. Sci. 75: 3938-3942.
- YILMA, T.; HSU, D.; JONES, L.; OWENS, S.; GRUBMAN, M.; MEBUS, C.; YAMANAKA, M.; DALE, B. 1988. Protection of Cattle against Rinderpest with Vaccinia Virus Recombinants Expressing the HA or F Gene. Science 242: 1058-1061.
- ZARLENGA, D.S.; GAMBLE, H.R. 1987. The Cloning and Expression of Diagnostic Antigens from *Trichinella spiralis* Muscle Larvae. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology. Montreal. p. 14.

BREVE REVISION DE ALGUNOS TEMAS DE LA INGENIERIA GENETICA DE PLANTAS

M. R. Sondahl y P. Miller¹

TECNOLOGIA TRANSWITCH

La *DNA Plant Technology Corporation* (DNAP) ha desarrollado una nueva técnica para controlar la manifestación de genes específicos en células. Esta técnica, conocida como *transwitch*, puede anular por completo la manifestación de un gen, en comparación con la disminución de alrededor de 80% de la manifestación genética que se obtiene normalmente con las técnicas de "contrasentido de ADN o ARN". El proceso de *transwitch* comienza con la identificación y la clonación de un gen específico en la célula vegetal; luego se inserta nuevamente el gen duplicado en el cromosoma. La reinserción del gen duplicado puede ser hecha mediante cualquier método, ya sea directo, indirecto o de transformación. Un resultado frecuente de este proceso es el "apagado (*switch-off*) total" tanto del gen original como del duplicado. También se observan el incremento en una característica determinada debido a la duplicación de la dosificación del gen y niveles parciales de manifestación. La técnica de *transwitch* logra un "apagado total" del gen.

En experiencias realizadas con la pigmentación de petunias, los científicos de la DNAP insertaron un gen de *chalcon synthase* en las plantas de petunia (DNAP 1990). El gen normalmente causa pigmentación. Sin embargo, plantas obtenidas de plantas transgénicas no tenían pigmentación (blancas puras) o contaban con algunos patrones de pigmentación distintos. El fenómeno ha sido denominado "co-supresión", debido a que el efecto de supresión del gen transferido se coordina con la expresión del gen nativo. La DNAP trabaja actualmente en la modificación de la pigmentación de claveles, crisantemos, rosas y otras especies de importancia económica.

¹ DNA Plant Technology Corporation. Cinnaminson, New Jersey, EE.UU.

El efecto *transwitch* también ha sido observado en otros sistemas genéticos tales como reductasa 4-dihidroflavonoide (DFR), otro gen flavonoide. Otros objetivos de esta nueva tecnología son el incremento de la capacidad edulcorante del maíz y otros vegetales por medio de la reducción de la actividad enzimática que transforma los azúcares en almidón o, alternativamente, el mejoramiento del perfil de ácidos grasos del aceite de canola, con limitación de la actividad enzimática que conduce a la producción de ciertas grasas saturadas. La extensión de la vida de las frutas en el proceso de venta al por menor también es analizada mediante la prevención o dilatación de la producción de etileno, que desata el proceso de maduración de frutas climatéricas.

La transformación en plantas puede ser obtenida por métodos directos e indirectos de transferencia de ADN. Entre los métodos directos de transferencia genética disponibles, los más comunes son el "balístico", "toma mediatizada PEG" y "electroformación". El método indirecto consiste en la transferencia de ADN por medio de T1-plásmido de *Agrobacterium tumefaciens*. El balístico es el método de transformación más reciente; promete mucho, ya que puede evitar el requerimiento del sistema de regeneración protoplástica en plantas.

EL METODO BALISTICO

Durante los últimos años se han utilizado partículas microscópicas recubiertas con ADN y aceleradas a altas velocidades para introducir genes en las células objetivo de plantas. Las partículas tienen un diámetro que oscila entre los 0.5 y 3.0 nm; se considera que 1.2 nm es el diámetro óptimo. Estas partículas están cubiertas con ADN y son aceleradas a velocidades que oscilan entre 1 400 y 3 000 pies/segundo. La mayoría de los instrumentos reportados hasta el momento requieren que el "disparo" se realice en un medio parcialmente vacío, como se señaló en uno de los trabajos de Sanford. Un sistema bajo investigación utiliza un "revólver de vacunación" portátil, como ha informado P. Miller en un simposio realizado recientemente en la Universidad de California en Los Angeles.

Genes marcadores, tales como CAT, Kan, Gus y LUC pueden ser utilizados de tal manera que se establezcan parámetros de trabajo adecuados. Una vez que eso se ha logrado, se pueden transferir genes

de uso práctico en horticultura y de importancia económica. Mientras que numerosos informes mencionados en la literatura discuten manifestaciones pasajeras y la transformación de varios tejidos, son pocos aún los que reportan transformaciones hereditarias permanentes. Es muy importante para ese último resultado contar con métodos de cultivos celulares confiables, que aseguren la regeneración de un determinado número de transformaciones putativas. En el Cuadro 1 se presenta un listado de casos exitosos de plantas transgénicas que están en proceso de prueba.

Agracetus ha transformado polen de maíz con genes marcadores y ha recibido la patente europea para esa transformación balística. Finer y Mc Mullen (1990) han informado sobre la transformación estable de algodón mediante la utilización de un gen resistente a la hogromicina, con un revólver DuPont. Agracetus también ha informado la transformación estable de algodón con su propio revólver, para transferirle el gen (Bt) *Bacillus thuringiensis*.

La compañía Monsanto, junto con el Servicio de Investigación del Departamento de Agricultura de Estados Unidos, han transformado maíz con dos genes marcadores, con el revólver de DuPont. DeKalb ha transformado maíz con un gen que confiere resistencia al herbicida *biolophos* utilizando un revólver génico.

RFLP

Los polimorfismos de fragmentos de restricción de longitud (*Restriction Fragment Length Polymorfisms*, RFLP) conforman una huella dactilar característica para cualquier variedad vegetal. Estos patrones de ADN pueden ser correlacionados con las características físico-morfológicas de la planta. Esta tecnología va a ayudar en el "diseño" de una planta, tanto por anticipación de características morfológicas como por la eventual habilidad de transferir esas características a las plantas. Los rasgos multigenéticos, tales como el sabor, color de la fruta, tolerancia a *stress*, porcentaje de sólidos y niveles de azúcar, pueden ser algunos de los objetivos de la tecnología RFLP.

Algunos ejemplos del uso de RFLP

El Proyecto Norteamericano de Mapeo de Genoma de Cebada tiene ya cinco años de ejecución, con el propósito principal de construir un mapa de RFLP de alta densidad mediante la utilización de RFLP y algunas isoenzimas. Involucra a 18 laboratorios de Estados Unidos y Canadá; el trabajo es coordinado por un Comité de Coordinación integrado por cinco miembros. Se han establecido protocolos uniformes para la detección de RFLP y el mapeo, se ha duplicado la producción haploide, y se han evaluado rasgos agronómicos. Como punto de partida, se examinan dos cruzamientos específicos. Las sondas y mapas que surjan de ese trabajo serán de dominio público. El financiamiento emana de varias fuentes gubernamentales y de cervecerías privadas. Hay un programa similar para trigo; asimismo, se ha comenzado a organizar un programa similar para el maíz.

T. Osborn, que colabora con la compañía NPI, utiliza RFLP para estudiar las relaciones filogenéticas en *Brassica*. El Departamento de Agricultura de Canadá utiliza RFLP para controlar la tolerancia a la "pierna negra", el contenido de glucosinolado en *Brassica napus* y la esterilidad citoplásmica masculina en *Brassica*.

TABLA 1
LISTA DE PRUEBAS DE CAMPO DE ADN EN PLANTAS TRANSGENICAS

COMPAÑIA	PRUEBA	ESTADO	STATUS
Calgene	ADNr de tomate, contiene gen de poligalacturonasa antisentido	Florida	Solicitud aprobada
Monsanto	ADNr de soya, resistencia a herbicida glifosato	12 estados	Solicitud aprobada
Universidad de California	ADNr de árbol de nuez, gen Bt insecticida		Solicitud aprobada
DeKalb	ADNr de maíz, resistencia a herbicida bialaphis		Solicitud en proceso
Agracetus	ADNr de algodón, gen Bt insecticida		Solicitud aprobada
Servicio de Investigación Agrícola	ADNr papas, gen Bt resistencia a insectos	Washington	Solicitud en proceso
Biotechnica Int'l	ADNr de maíz, para expresar gen marcador	Iowa	Solicitud en proceso
DuPont	ADNr algodón, resistencia a herbicida sufonilurea	Mississippi	Solicitud en proceso

TABLA 1 (Cont.)

COMPAÑIA	PRUEBA	ESTADO	STATUS
Monsanto	ADNr papa, cubierta de proteínas de virus de la papa X e Y y virus de enrollado de la hoja	Washington	Solicitud en proceso
Monsanto	ADNr algodón, resistencia a glifosato	Alabama	Solicitud en proceso
Monsanto	ADNr papa, gen Bt insecticida o cubierta proteica de virus X e Y y virus de enrollado de la hoja	Illinois	Solicitud en proceso
Upjohn	ADNr tomate, cubierta proteica de virus de tabaco y tomate	Michigan	Solicitud en proceso

* Biotechnology News, Vol. 10 (8) 1990

REFERENCIAS

BRUCE W. *et al.* PNAS 86: 9692-9696.

DNA Plant Technology Corporation. 1990. The Plant Cell.

FINER J.; MC MULLEN M. 1990. Plant Cell Reports 8: 586-589.

**PRUEBAS DE CAMPO DE ORGANISMOS GENÉTICAMENTE
MODIFICADOS: MARCO PARA LA TOMA DE DECISIONES.
REVISIÓN Y COMENTARIOS**

Anne K. Vidaver¹

Los organismos genéticamente modificados pueden originarse tanto en los llamados métodos clásicos o moleculares, que van desde la selección de combinaciones deseadas por granjeros o panaderos (que vienen de antiguo), hasta las sustituciones nucleótidas efectuadas por investigadores científicos. Es bueno recordar en esta discusión que todos los alimentos y la fibra, y aun ciertos microorganismos vivos, tales como los del yogurt, son genéticamente modificados. La nueva biología, que data de los años setenta, ha permitido realizar tales modificaciones con mayor precisión. La ansiedad (algunos investigadores la llaman fobia: Korwek 1990) sobre los posibles efectos adversos de las "nuevas" combinaciones han llevado a varios niveles de control en Estados Unidos y otros países. Ese control se ha realizado tanto bajo la forma de lineamientos -un conjunto de principios a ser seguidos por todos los científicos- como bajo la forma de reglamentaciones -leyes aplicables a ciertos procesos-. Discusiones sobre estos temas han sido reseñadas y revisadas en otras oportunidades (Korwek 1990; OSTP 1986; Tolin y Vidaver 1989).

En el contexto que se ha mencionado surgen problemas tales como la conveniencia de un mecanismo de control basado en los procesos, en especial para el ADN recombinante; existen dificultades para acordar un criterio para el control, intragenérico o intergenérico, y también dificultades para llegar a un acuerdo en cuanto al tipo de control necesario y determinar a qué nivel debe realizarse. Todo ello ha llevado a las agencias reguladoras de Estados Unidos a solicitar asistencia al NRC para encontrar soluciones. Se solicitó al Comité de Evaluación de la Introducción de Microorganismos y Plantas Genéticamente Modificadas en el Medio Ambiente evaluar la información científica pertinente a esa discusión. Para ello, se pidió analizar la información relevante, con el

¹ Universidad de Nebraska, Lincoln, Nebraska, EE.UU.

propósito de identificar criterios para definir categorías de riesgo asociadas con la introducción de organismos modificados. Es necesario enfatizar que no se han presentado riesgos singulares durante los casi 20 años de experiencia con técnicas de ADN recombinante y que todos los riesgos continúan siendo conjeturales (Korwek 1990; NAS 1987). La función para los reguladores y otras agencias de control se hace aún más difícil cuando prominentes figuras (Reilly 1990) utilizan analogías inadecuadas; por ejemplo, señalan que el *Chestnut blight* en Estados Unidos se debía a mala investigación y al análisis inapropiado (Pimentel et al. 1990), o creen que todos los miembros del grupo taxonómico de *Pseudomonas syringae* son patógenos, incluido un organismo de prueba que fue claramente no patógeno en todo el extenso número de huéspedes probados.

Por lo tanto, el informe de la NRC (1989) es uno de los varios que proveen lineamientos para tomar decisiones preintrodutorias. Es razonable, claro y, probablemente, el de más fácil lectura y comprensión entre los muchos informes que existen sobre la materia, lo que explica que sea citado con frecuencia. Los miembros del Comité ya mencionado desarrollaron la pesada tarea de revisar las bases científicas para la toma de decisiones en tales introducciones al medio ambiente. Concluyeron que hay que aplicar ciertos criterios o principios básicos a las pruebas de campo:

1. La familiaridad o similitud del organismo modificado con las introducciones conocidas es altamente significativa.
2. La habilidad de confinar o controlar la diseminación del organismo.
3. La posibilidad de efectos nocivos si el organismo se "escapa".

En el primer caso, tanto las propiedades del organismo, tales como el fenotipo, así como también el ambiente en que va a ser introducido, son de enorme importancia. Si bien esos criterios fueron desarrollados para plantas y microorganismos, pueden ser aplicados de manera generalizada. En la práctica, son más aplicables a organismos terrestres. Una preocupación que ha surgido en la sección de microorganismos, con respecto a la dispersión, en mi opinión debería subordinarse a la pregunta sobre cuáles son los efectos esperados de la introducción. Por ejemplo, deberían evaluarse gradientes de concentración y el umbral de efectos nocivos, no simplemente la dispersión en términos absolutos. La

consecuencia, o los efectos esperados en ambientes específicos, son criterios mayores para la evaluación de riesgos en los lineamientos que desarrolla el USDA (*Guidelines for Research with Genetically-Modified Organisms Outside Contained Facilities*, en preparación).

El informe de la NRC (1989) fue circunscrito a plantas y microorganismos. En mi opinión, es una lástima que no se haya incluido también a los animales, ya que muchos de los mismos principios son aplicables a ellos. Se han preparado más preguntas sobre la seguridad y el riesgo de pruebas de campo a partir del supuesto uso erróneo de pruebas de vacunas para animales y animales de laboratorio en sistemas acuáticos, que en el caso de plantas y microorganismos. Por lo tanto, exhorto a este grupo a que sea amplio en el examen de los temas concernientes a todas las introducciones.

Déjenme regresar a las dos percepciones de "temor" y "familiaridad". Los seres humanos (incluidos algunos científicos) tienen menos miedo a las plantas que a los microorganismos (aunque algunas personas temen a las plantas modificadas). Sin embargo, los microorganismos tienen una larga historia de uso en la producción de comida, en la agricultura y en el tratamiento de desechos. También es útil recordar que debe esperarse que las transferencias genéticas, en especial entre microorganismos, se acelerarán, con independencia de que haya regulación o no. Esto podrá deberse al movimiento y transporte tanto ordenado como inadvertido de seres humanos (quienes contienen billones de microorganismos que son volcados al medio diariamente), plantas (germoplasma, semillas/material de propagación), y animales (enteros, partes de animales y transferencias de embriones), mediante la globalización de tales intercambios. Dichas plantas y animales no son estériles. Sin embargo, se espera que tales transferencias genéticas tengan consecuencias mínimas, a menos que se imponga una selección. Esto se debe a que la evidencia muestra, de manera creciente, que microorganismos tales como las bacterias normalmente mantienen sus características fundamentales y sus identidades esenciales, y moderan la cantidad de cambio que puede ser absorbido por mecanismos conocidos y desconocidos (Riley 1989).

En materia de plantas se ha visto la "familiaridad" como algo positivo si el fenotipo era equivalente al de los productos derivados previamente por métodos clásicos o por genes marcadores, o por secuencias que no se esperaba que tuvieran efecto adverso en la agricultura o en el medio ambiente.

En el caso de los microorganismos, el estándar de familiaridad también se basó en el producto. ¿El organismo modificado es similar a los utilizados en introducciones anteriores? ¿La función esperada es similar a la de los organismos introducidos anteriormente? ¿El medio ambiente objetivo es similar a los utilizados en introducciones anteriores? Por lo tanto, la aplicación del criterio de familiaridad a microorganismos es más difícil que la aplicación a plantas, en las cuales el problema mayor es el de las malezas. Sin embargo, los casos de malezas que se parecen a cultivos han sido más documentados (NRC 1989) que el caso inverso; el tiempo necesario para evaluar la transformación de una planta introducida en maleza es de dos a tres siglos (Keeler 1989). Mientras que existe mayor incertidumbre en el uso de los microorganismos, muchas veces se olvida que hay una amplia experiencia con organismos deletéreos de animales y plantas, en pruebas de campo, que han contribuido a la abundancia de alimentos y fibras sin precedentes con que hoy contamos. Las introducciones al medio ambiente pueden ser desarrolladas mediante estándares de práctica (como se hace para plantas y animales y aun para algunos microorganismos), o bien por lineamientos y/o reglamentaciones de aplicaciones de investigación, en especial de productos para la comercialización, o por una combinación de esos niveles de control (Korwek 1990; Tolin y Vidaver 1989). Un punto de debate, sin embargo, continúa siendo cuáles son las introducciones que deben ser controladas y cuál debe ser el nivel de control. Habrá diferencias de opinión honestas en los juicios y en la interpretación; por ejemplo, ¿quién debe decidir qué es fenotípicamente equivalente? Como señala Korwek (1990):

"(...) no se puede desarrollar un sistema de control perfecto para ninguna actividad humana (...) Numerosas consideraciones encontradas deben ser balanceadas; invariablemente, distintos puntos de vista, o perspectivas, no pueden ser siempre acomodados ni aún reconciliados (...)"

La habilidad de los participantes en este Taller será, por lo tanto, puesta a prueba para sugerir y apoyar un esquema de control defendible desde un punto de vista científico. En forma ideal, debería ser aplicable en todo el mundo, aunque tome en consideración diferencias en los organismos y los ambientes de los diferentes países estudiados. Tanto la comunidad científica como el público podrán, entonces, continuar avanzando para cosechar los beneficios de la nueva tecnología.

BIBLIOGRAFIA

- KEELER K. 1989. Can Genetically-Engineered Crops become Weeds? *Bio/Technology* 7: 1134-1139.
- KORWEK E.L. 1990. Releases of Organisms into the Environment: Options to Trigger Exempt Products from Oversight. *Chemical Regulation Reporter*. Feb. 16, p. 1454-1458.
- NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES. 1987. Introduction of Recombinant DNA-Engineered Organisms into the Environment: Key Issues. Committee on the Introduction of Genetically-Engineered Organisms into the Environment. Washington, D.C. National Academy Press. 24 pp.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL. 1989. Field Testing Genetically-Modified Organisms: Framework for Decisions. Committee on Scientific Evaluation of the Introduction of Genetically-Modified Microorganisms of Plants into the Environment. Washington, D.C. National Academy Press. 170 pp.
- OSTP (Office of Science and Technology Policy). 1986. Coordinated Framework for Regulation of Biotechnology. *Federal Register (U.S.)* 51: 23302-23393.
- PIMENTEL D.; HUNTER M.S.; LAGRO J.A.; EFROYMSON R.A.; LANDERS J.C.; MERVIS F.T.; MC CARTHY C.A.; BOYD A.E. 1990. Benefits and Risks of Genetic Engineering in Agriculture. *BioScience* 39: 606-614.
- REILLY W.A. 1990. Improving Upon Nature: The Promise and Pitfalls of Biotechnology. *ASM News* 56: 2-3.
- RILEY M. 1989. Constancy and Change in Bacterial Genomes. In *Bacteria in Nature*, Vol 3 (J.S. POINDEXTER y E.R. LEADBETTER (Eds.). Plenum Publ. Corp., N.Y. p. 359-388.

TOLIN S.A.; VIDAVER A.K. 1989. Guidelines and Regulations for Research: A View from Academy. *Annu. Rev. Phytopathol.* 27: 551-581.

SEGUNDA PARTE

SITUACION DE LA REGULACION DE LA BIOTECNOLOGIA EN EL MUNDO

ESTADO ACTUAL DE LA REGLAMENTACION DE LA TECNOLOGIA DEL ADN RECOMBINANTE EN DIVERSOS PAISES DEL MUNDO. UNA VISION PANORAMICA

Jerry Callis¹

INTRODUCCION

Es difícil siquiera tratar de esbozar el estado de la reglamentación de la tecnología del ADN recombinante (ADNr) en el mundo. Es un asunto que está en permanente cambio y constantemente las ideas y los hechos se renuevan. Sin embargo, muchos países han considerado lo que harán respecto a la tecnología del ADN recombinante y cómo regularán los productos que de ese modo se produzcan. Un número cada vez mayor de países ha adoptado la filosofía de que el proceso de manufacturar productos por medio de la tecnología del ADN recombinante no presenta riesgo alguno; por ello, han concentrado su atención en la regulación de los productos y no en el proceso. La Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos ha arribado a la siguiente conclusión:

"Las mismas leyes físicas y biológicas gobiernan las reacciones de organismos modificados mediante modernos métodos genéticos moleculares y celulares y las de los producidos por métodos genéticos clásicos. Los científicos tienen mucha experiencia en cuanto a los productos de la modificación clásica; el conocimiento que así han adquirido es directamente aplicable a la comprensión, la evaluación y la toma de decisiones en relación con la seguridad o riesgo relativos de las pruebas de campo con productos obtenidos mediante técnicas de modificación molecular." (NAS 1989)

Muchos países se han percatado, también, de que la armonización internacional de las normas que regulan la biotecnología será beneficiosa

¹ **USDA, ARS, NAA, PIADC (retirado)**

en cuanto a la reducción del número de barreras comerciales y para el mejoramiento de las metodologías normativas.

La biotecnología puede verse como una industria internacional; su armonización tiene ventajas definitivas, sobre todo en cuanto se refiere a seguridad y reglamentación.

NORMAS INTERNACIONALES

Hasta ahora, aparte de las iniciativas del Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura (IICA), los grandes esfuerzos internacionales en pro de la armonización han sido hechos por la Organización de Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE) y la Comunidad Económica Europea (CEE), que realizan esfuerzos para que los países de la Comunidad aborden la regulación de la tecnología del ADNr de manera unificada.

Los primeros esfuerzos hechos por la OCDE a partir de 1983 culminaron con un informe que contiene cuatro secciones, un resumen y un anexo (OECD 1986). El primer Capítulo de dicho informe se refiere a los usuarios de la tecnología del ADNr, tales como los sectores agrícola, industrial y ambiental. Otro capítulo se refiere a las consideraciones de seguridad relacionadas con los productos del ADNr. El citado documento también expresa que la seguridad de un organismo puede estimarse mediante un estudio del ADNr. La conclusión referente a los usuarios agrícolas y ambientales fue la siguiente: "Frecuentemente se puede decir que es poca la probabilidad de un impacto adverso inesperado por aplicaciones del ADNr". Hay preocupaciones respecto a la seguridad de aplicaciones industriales de gran escala y, según el informe, esos riesgos pueden ser controlados mediante la "Buena Práctica Industrial de Gran Escala" (GILSP). No se insiste en reglas fijas, pero se incorporan medidas sobre la apropiada contención biológica y física. El último capítulo se refiere a las aplicaciones agrícolas y ambientales; en él se definieron cuatro reglas para desarrollar una evaluación:

1. Ubicación y naturaleza del sitio en donde se hace la aplicación.

2. Capacidad de los organismos modificados para sobrevivir, multiplicarse y propagarse en el ambiente.
3. Tipo de ecosistema y probables interacciones entre el organismo modificado y el ecosistema.
4. Efectos del organismo modificado en el ambiente, tales como la patogenicidad, la probabilidad de transferencia de material genético a otros organismos y el impacto en los procesos biogeoquímicos.

El Informe de la OCDE concluye con una serie de recomendaciones generales y observaciones que incluyen la necesidad de una mejor educación pública y la importancia de intercambios de información. La mayoría de las autoridades llegaron a la conclusión de que el informe de la OCDE constituía una buena presentación de las más importantes disposiciones reglamentarias en lo que respecta al ADNr. Desde su aprobación, la publicación ha pasado a ser conocida como Pautas de la OCDE.

La CEE también ha hecho un gran esfuerzo en el ámbito normativo. Comenzó a finales de la década de los setenta y en 1981 introdujo una iniciativa multinacional denominada Programa de Ingeniería Biomolecular. Por ese medio se financiaron varios programas de biotecnología. En 1982 la CEE, por medio de su organismo directivo, el Consejo de Ministros, hizo una recomendación acerca del registro del trabajo que se relacionara con el ADNr. Recomendaba que se hiciera una notificación gubernamental antes de que cualquier laboratorio comenzara a hacer un trabajo con ADNr. En una encuesta subsiguiente se descubrió que sólo dos gobiernos (Reino Unido y Dinamarca) habían adoptado la notificación obligatoria para todos los laboratorios. Algunos países pensaron que la recomendación debía ser derogada, mientras que otros terminaron cumpliendo con las especificaciones de la recomendación del Consejo. En 1984 las políticas de la CEE sobre biotecnología fueron revisadas por un Comité de Conducción de la Biotecnología. A partir de ese momento fue establecida la Unidad de Concertación de la Biotecnología en Europa (CUBE), con el propósito de realizar el seguimiento de la biotecnología; la CUBE también funciona como centro de intercambio de información sobre biotecnología mediante la provisión de asesorías e información a los miembros de la CEE. Con el objeto de mejorar aún más la coordinación interna, la CEE estableció, en 1985, el Comité

Interdepartamental de Regulación de la Biotecnología (BRIC), al cual se le asignaron las siguientes funciones:

1. Identificar las leyes y disposiciones existentes que regulan los productos derivados de la biotecnología.
2. Revisar las normas.
3. Determinar si los controles existentes son suficientes e iniciar, en caso contrario, las acciones pertinentes.
4. Aclarar el camino normativo a seguir en cuanto a los productos derivados de la biotecnología.
5. Revisar las guías para la investigación con ADNr.
6. Garantizar la coherencia de los datos científicos que se utilizarán para la evaluación de los riesgos, de tal manera que se prevenga la innecesaria duplicación de las pruebas (BRIC 1986).

Hasta el momento, el BRIC ha compilado y revisado las normas aplicables y las acciones de la Comunidad relacionadas con la biotecnología. Ese documento-inventario resume y analiza las fuentes principales de autoridad en lo que respecta a protección de los trabajadores, pruebas, comercialización, fármacos, alimentos, agricultura y otras categorías de productos. El Informe identifica algunos campos de interés y la acción que probablemente tomaría la CEE, tales como la protección del público de accidentes y la protección del ambiente. En debates posteriores no hubo consenso en cuanto a qué hacer; tampoco se determinó si la CEE establecería normas de notificación. Sin embargo, en 1986 la CEE preparó un proyecto de reglamento de la biotecnología. En 1988 emitió su Directiva 88-160-Syn 131, que fue publicada el 4 de mayo. Se trata de una propuesta para el uso en condiciones de contención de microorganismos modificados y sobre la liberación deliberada de organismos genéticamente modificados en el ambiente. La Parte 1 consta de 13 artículos y dos anexos. La Parte 2 contiene 23 artículos y tres anexos. No se sabe qué reacciones han tenido los países miembros ante esas directivas; sin embargo, es muy probable que la CEE haga una encuesta al respecto en el futuro cercano (CEE 1988).

DISPOSICIONES NACIONALES

Lo que sigue es un examen de las pautas o avances normativos nacionales y de la introducción de organismos modificados genéticamente en el ambiente en 19 países, basada fundamentalmente en el trabajo de Gibbs y colaboradores (Gibbs *et al.* 1987).

Australia

En 1981 fue establecido el Comité de Control del ADN Recombinante (RDMC) por el Gobierno. Ese comité publicó guías para el manejo de organismos modificados genéticamente (OMG) a gran escala en 1984, y en 1987 publicó los Procedimientos para la Evaluación de la Liberación Planificada de Organismos Producidos Mediante ADNr. Otra entidad, el Comité Asesor de la Manipulación Genética (GMAC), fue establecida en 1987 para reemplazar al RDMC y ampliar su trabajo. Este último grupo supervisa toda la manipulación genética no tradicional, no sólo en lo referente al ADNr sino también en cuanto a potenciales problemas de seguridad.

Las pautas establecidas en 1984 continúan en vigencia, aunque se inició una revisión en 1989. Se espera que la revisión incluya lo siguiente:

1. Responsabilidades de los supervisores de los proyectos, de los comités de seguridad y de la administración superior de las organizaciones.
2. Gestiones para certificar e inspeccionar instalaciones.
3. Estándares para la contención física y biológica.
4. Requisitos para la preparación de un plan de operaciones detallado.
5. Expedientes que deben mantenerse.
6. Información que debe ser proporcionada al RDMC.
7. Gestiones para la supervisión médica de los trabajadores.

8. Procedimientos para el transporte de materiales producidos por ADNr.

En 1987 fue publicado en Australia un documento titulado **Procedimientos para la Evaluación de la Liberación Planificada de Organismos del ADNr**, en reemplazo de una edición de 1985. Muchos de los detalles quedaron iguales, pero en forma más refinada. Trata de dar a los investigadores y a las empresas información acerca de los puntos de mayor cuidado. Recomienda también la evaluación por etapas, de acuerdo con la línea de la OCDE.

En 1976 se hizo una versión de cinco años de experiencia con la tecnología del ADNr. El estudio llegaba a la conclusión de que la mayor parte del trabajo con ADNr había sido de riesgo mínimo. Se hacía ahí la recomendación de emprender otro estudio de cinco años a la luz de los nuevos conocimientos y experiencias adquiridos.

En 1987 el gobierno reaccionó frente al informe del RDMC y estableció que el GMAC debía continuar supervisando las actividades de manipulación genética, para prever la potencial aparición de problemas de bioseguridad.

Australia no ha adoptado legislación que se refiera específicamente al ADNr. Ha establecido un Grupo de Funcionarios a cargo de la Reglamentación de la Biotecnología (GBOR), para facilitar y fomentar el desarrollo de un ambiente normativo sensible y consistente para la biotecnología. El Grupo tiene como objetivo desarrollar procedimientos de evaluación y estándares compatibles en el plano internacional. La prioridad otorgada a la búsqueda de condiciones normativas adecuadas dentro de estos estándares de control revisados puede atribuirse, en buena medida, a las recomendaciones que la OCDE hizo en 1986.

Bélgica

No se han desarrollado lineamientos nacionales. En 1985 la Oficina Belga de Política Científica estableció un grupo *ad hoc* interdepartamental para asuntos de biotecnología y su regulación, compuesto por miembros de los departamentos nacionales de Asuntos Económicos, Agricultura, Trabajo, Salud Pública y Política Científica. Con ayuda de este Grupo, una universidad produjo un informe sobre Biotecnología y Normativa

Belga para la Protección del Trabajador, el Consumidor y el Ambiente. Sus principales conclusiones fueron las siguientes:

1. Diversas normas existentes son aplicables de manera genérica a los temas de la biotecnología. No hay lagunas en este campo, como queda ilustrado por el hecho de que varias pruebas de campo con OMG se han realizado después de audiencias organizadas por las partes interesadas.
2. Todavía se evalúa la necesidad de legislación, pero se manifiesta la tendencia a usar los procedimientos legales existentes. En el caso de que se necesite legislación especial, prefieren depender de lineamientos y reglamentaciones de leyes existentes.
3. Deben armonizarse las disposiciones reglamentarias.

Las autoridades competentes de Bélgica cooperaron en la preparación de las pautas de la CEE sobre la liberación de organismos, como medio para asegurarse de que sus pautas nacionales serían consecuentes con las de la CEE.

Canadá

En Canadá, la legislación que se aplica a la biotecnología se refiere a productos en categorías específicas y no se ocupa de los procesos de producción. Esas categorías específicas comprenden los productos biológicos veterinarios, los productos para el control de plagas, alimentos, fármacos, alimentos no humanos, cosméticos, dispositivos médicos, plantas y fertilizantes. La Ley Canadiense sobre la Protección del Ambiente otorga poderes para la evaluación de problemas potenciales que los productos de la biotecnología presentan y que no están cubiertos por otra legislación, tales como los referentes a los productos para la degradación de los contaminantes, los desechos, el lavado (*leaching*) de minerales y la manufactura química.

Las pautas canadienses para el manejo del ADNr fueron desarrolladas en 1977 y revisadas en 1979, 1980 y 1989. La versión más reciente, titulada Pautas de Seguridad en el Laboratorio, ha sido ampliada para incluir prácticas de laboratorio para el manejo de agentes infecciosos en general. El uso de ADNr constituye apenas una de las consideraciones.

La Ley sobre Alimentos y Fármacos hace necesaria la autorización previa a la etapa de comercialización de fármacos, cosméticos y dispositivos médicos. Los fármacos fabricados mediante procesos biotecnológicos nuevos, incluido el ADNr, la fusión celular u otros, deben producirse conforme a la Ley. Pueden existir nuevos protocolos de prueba para fármacos producidos por nuevas tecnologías.

Los aditivos alimentarios están sujetos a una evaluación previa a la etapa de la comercialización, pero no se incluyen los alimentos en sí. Se examina la necesidad de protocolos de prueba diseñados para la evaluación de alimentos íntegros, incluidos los que se producen por medios nuevos.

La Ley del Departamento de Salud y Bienestar Nacional se está enmendando para que pueda regular la importación de agentes patógenos humanos. La autoridad pertinente para supervisar la importación de patógenos animales reside en la entidad Agricultura Canadá (el Ministerio de Agricultura de ese país). El transporte, manejo y etiquetado de todos los patógenos se regulan conforme a la Ley de Transporte de Bienes Peligrosos.

La Ley de Enfermedades y Protección de los Animales, que administra Agricultura Canadá, prohíbe la importación o venta de productos biológicos veterinarios sin permiso especial. Las condiciones para la venta requieren que se cumpla con las exigencias de pureza, potencia, eficacia y seguridad.

La Ley de Productos para el Control de las Plagas, administrada por Agricultura Canadá, estipula que los productos deben ser registrados antes de la manufactura, la venta o el uso. Existen pautas para el registro y las pruebas de campo de agentes microbiológicos de control de plagas naturales. Los requisitos generales comprenden especificaciones, métodos de manufactura, métodos de control de calidad, toxicología, información sobre residuos, toxicología ambiental, destino ambiental, eficacia y etiquetado apropiado. Esas pautas se usan para probar los productos, independientemente de sus métodos de producción.

La Ley de Fertilizantes reglamenta los fertilizantes y los suplementos, incluidos los promotores de crecimiento, sea cual fuere el método

empleado para su producción; exige que se cumpla con los estándares existentes. Incluye pautas para exenciones en cuanto a liberación en el ambiente e investigación.

La Ley de Cuarentena de las Plantas, también administrada por Agricultura Canadá, reglamenta la introducción de plantas u organismos capaces de ocasionar problemas con plantas. Comprende plagas y plantas producidas por biotecnología.

La Ley de Alimentos no Humanos que administra Agricultura Canadá se aplica a los alimentos no humanos y aditivos manufacturados o importados, sea cual fuere el método de manufactura. Los productos deben cumplir con los estándares de salud y seguridad, lo que debe quedar demostrado de conformidad con los requisitos que se establecen por escrito. Los alimentos experimentales están exentos; podrían necesitarse nuevas pautas para regular los productos del ADNr.

La Ley de Semillas que administra Agricultura Canadá garantiza que las semillas nacionales e importadas son seguras, puras, viables, eficaces y adecuadamente representadas para prevenir el fraude. La Ley se aplica a cualquier parte de una planta de cualquier especie del reino vegetal que se presente, venda o use para producir una planta, incluido material vegetal genéticamente alterado, así como también el producido por medios tradicionales. Se regula el material transgénico importado. Los mecanismos para el control de material vegetal transgénico y material vegetal hortícola genéticamente alterado están en proceso de desarrollo. El material vegetal genéticamente alterado puede ser probado en ensayos de campo de pequeña escala. Para ello, la planta debe estar genéticamente estabilizada y no debe mostrar toxicidad o características de maleza. Se hacen inspecciones *in situ* de las pruebas de campo.

La Ley Canadiense de Protección del Ambiente (CEPA), que fue aprobada en 1988, se refiere a muchos aspectos del dominio ambiental. Abarca la evaluación de nuevas sustancias, independientemente de su origen, para la determinación de los efectos sobre la salud y el ambiente; los microorganismos genéticamente modificados (MGM), a ser introducidos en el ambiente, caerán bajo esta Ley, a menos que el producto haya sido ya evaluado en cuanto a efectos sobre la salud y el ambiente según otra ley. Se están preparando normas y pautas por

parte del Ministerio del Ambiente (*Environment Canada*) y del Ministerio de Salud (*Health and Welfare Canada*).

La Ley de Productos Peligrosos es administrada por el Departamento de Asuntos de Consumo y Empresariales y por Health and Welfare Canadá y prohíbe la publicidad, venta o importación de productos peligrosos. La Ley es suficientemente amplia para dar cabida a los productos de la biotecnología.

La Ley de la Organización del Gobierno obliga a todas las dependencias federales a presentar una evaluación ambiental a la Oficina Federal de Estudio de Evaluaciones Ambientales (FEARO) antes de se emprenda cualquier acción o se gestione algún financiamiento que pudieran causar una preocupación ambiental. La FEARO es una oficina independiente dentro de *Environment Canada*. Las audiencias públicas son parte del proceso de evaluación. El departamento que inicia un trámite es responsable por la definición de las categorías de acción que requieren una evaluación según las pautas de la FEARO. Es probable que toda autorización de financiamiento para pruebas de campo grandes con MGM quede sujeta a una evaluación ambiental.

Un subgrupo interdepartamental a cargo de seguridad y disposiciones reglamentarias, constituido en 1985, examina estos aspectos de la actividad biotecnológica, asesora acerca de la aplicabilidad de la legislación existente y hace recomendaciones para el mejoramiento del sistema, si es necesario. Además, el Gobierno federal ha comenzado un proceso de consulta con las provincias para llegar a un enfoque nacional coordinado en cuanto a la reglamentación de la biotecnología.

Dinamarca

En 1986 Dinamarca aprobó la primera ley para la regulación de los aspectos ambientales de la biotecnología, en relación con aplicaciones de la ingeniería y tecnología genética. La ley incluye un mecanismo de autorización obligatorio para desarrollar productos derivados de la biotecnología y crea un sistema para hacer cumplir los nuevos requisitos. El Ministerio del Ambiente tiene la responsabilidad de hacer cumplir los aspectos vinculados con ese tema específico de la Ley.

Antes de la adopción de la Ley, Dinamarca contaba con un sistema voluntario que había funcionado bien y que se conocía como Comité de Registro. Su enfoque se basaba sustancialmente en los estándares de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los EE.UU. En 1983, el Comité comenzó a analizar opciones y recomendó adoptar una ley especial. Comprende el registro obligatorio y otros aspectos ambientales relacionados con la producción mediante técnicas de ingeniería genética, la liberación deliberada de organismos productos de las mismas y rubros referentes a los alimentos y otros productos a ser generados por la biotecnología.

La ley danesa tiene seis partes: 1) propósito y alcances; 2) aprobaciones; 3) supervisión; 4) autoridades; 5) reclamos; 6) castigos y autoridades transitorias.

El propósito de la Ley es proteger la salud del público, el ambiente y la naturaleza en el contexto de la aplicación de organismos y células genéticamente modificados por medios biotecnológicos. También procura proteger la tierra, las plantas, el aire y los animales. La Ley es aplicable a laboratorios y a los usos industriales, los hogares y sus alrededores. En reconocimiento de que este campo se encuentra en constante evolución, la Ley permite que el Ministro adopte nuevas disposiciones normativas, incluya nuevas técnicas y excluya otras.

Durante el proceso de aprobación, el propósito es garantizar que la producción de productos de la biotecnología no empiece antes de que se haya hecho una evaluación por parte de la autoridad pública. La evaluación del riesgo comprende los siguientes aspectos:

1. Determinar si el organismo genéticamente modificado ha adquirido características no previstas.
2. Estimación del potencial de escape.
3. Determinación de la posibilidad de que sobrevivieran los organismos en el caso de que escapan.
4. Determinación de la capacidad de transferencia de la información genética.

5. Determinación de la capacidad de ocasionar daños a los seres humanos, los animales, las plantas o el ambiente.

La responsabilidad de cumplir con las disposiciones corresponde a cada empresa y laboratorio; sin embargo, las autoridades públicas harán la supervisión correspondiente.

Los reclamos contra el sistema pueden ser presentados por la persona o compañía que resulte directamente afectada por una denegatoria. Los reclamos deben presentarse dentro de un plazo de cuatro semanas a partir de la decisión y deben ser realizados por escrito. Las aprobaciones deben ser anunciadas públicamente. Toda violación de la Ley está sujeta a una sanción, tal como multa o prisión.

En Dinamarca, como en muchos otros países, la biotecnología es examinada con una mezcla de sentimientos diversos: preocupación, al mismo tiempo que cierta fascinación. El gobierno y la administración ambiental confían en que la Ley resistirá la prueba del tiempo y permitirá, en definitiva, la introducción de esta tecnología en el país de manera segura.

El Parlamento de Dinamarca propuso y aprobó una enmienda a la ley en 1989, con el fin de que pudiera adoptarse un sistema más flexible para la experimentación en gran escala.

Finlandia

La Junta Nacional de Salud ha establecido un Comité Asesor sobre el ADNr que ha considerado útiles las pautas de la OCDE y las ha aprovechado para formular recomendaciones de seguridad y evaluaciones de riesgo. La legislación referente a enfermedades infecciosas fue revisada en 1987 y autoriza a la Junta Nacional a impartir instrucciones vinculantes sobre el trabajo con ADNr si existe un peligro potencial para la salud humana. El Ministerio del Ambiente examina legislaciones existentes en cuanto a biotecnología para determinar si se requieren nuevas disposiciones.

República Federal de Alemania

La biotecnología no es una ciencia nueva y las leyes de Alemania eran suficientemente adecuadas para el control de procesos tradi-

cionales, tales como el de las cervecerías, la vitivinicultura y las industrias de productos lácteos. Con la nueva biotecnología surgieron nuevas disposiciones y pautas. Si bien se crearon originalmente sólo para ser aplicadas a los proyectos financiados con fondos federales, el sector industrial las ha cumplido de manera voluntaria. A lo largo del tiempo, las pautas se han hecho menos rígidas; sin embargo, en términos generales, la liberación de OMG no está permitida. No se permite el uso de ADNr en seres humanos y cada vez que se examinan los aspectos éticos y legales del análisis de los genomas humanos y los asuntos relacionados con la terapia genética se suscitan acaloradas disputas.

En 1987, una comisión de alto nivel creada por el Parlamento Alemán emitió una evaluación de la biotecnología. El informe comprende una descripción de los métodos, usos potenciales y posibles riesgos de la nueva biotecnología y aborda los siguientes temas:

1. Las pautas de seguridad se aplican a todos los establecimientos de investigación e industrias de producción. La violación de esas disposiciones es punible; se exige el registro en una entidad central.
2. Hubo consenso en cuanto a que las pautas de seguridad eran adecuadas y que deberían incluirse cultivos de células animales e híbridomas. Los retrovirus y los oncogenes también fueron incluidos en los lineamientos.
3. La biotecnología debería ser impulsada por el Gobierno y las instituciones de investigación.
4. La terapia genética somática debería ser permitida, pero debería prohibirse la terapia genética humana.
5. Se prohibió la liberación deliberada de virus genéticamente modificados, excepto en el caso de las vacunas humanas y animales. Se determinó que la liberación de plaguicidas virales requiere un cuidadoso examen.
6. Las liberaciones deliberadas de MGM deberían ser prohibidas por cinco años, debido a la falta de información suficiente para predecir el curso que seguirían esos experimentos. Se aprobó la investigación para permitir la evaluación de riesgos.

7. La liberación deliberada de plantas modificadas genéticamente debería ser permitida tras una evaluación de riesgos.
8. Deberían establecerse estrictas responsabilidades por cualesquieras afecciones que se sufrieren a causa de actividades que requieren aprobación, de acuerdo con las pautas de seguridad.

Francia

Como en la mayoría de las naciones industrializadas, la biotecnología tradicional ya cuenta en Francia con normas adecuadas para regular todos los aspectos de la investigación, la producción y la comercialización de los productos correspondientes. Estas normas son supervisadas y aplicadas por distintas entidades administrativas, con base en leyes adoptadas por el Parlamento francés. Los campos por ellas cubiertos incluyen la agricultura, el ambiente, la salud, el consumo, el comercio internacional, la industria, la seguridad sanitaria pública, la investigación y el trabajo.

El tema de la seguridad en relación a la nueva biotecnología surgió por primera vez en el campo de la investigación. El Ministerio de Investigación creó una comisión reguladora y publicó un documento con especificación de las medidas que deberían tomarse en cuanto a los estudios de ADN. El Ministerio de Industrias comisionó al profesor Royer para que preparara un informe sobre las aplicaciones industriales de la biotecnología y examinó los riesgos potenciales de la nueva ciencia. El informe también destaca la diferencia que existe entre los riesgos reales y conocidos y los potenciales, y analiza la noción de "peligro potencial" de la siguiente manera:

"Un peligro que se estima o juzga posible pero que nunca ha sido observado ni es necesariamente realizable. La potencialidad de un peligro es inversamente proporcional al avance del conocimiento. Cualquier adelanto en conocimiento nos permite apreciar mejor la realidad del peligro; puede confirmarlo o descartarlo. Un peligro potencial debería, por lo tanto, ser reevaluado periódicamente".

Con base en su evaluación de la legislación existente y el informe mencionado, las autoridades francesas decidieron no establecer normas

rígidas o restricciones para la actividad industrial que aún se encuentra en proceso de desarrollo. En su lugar, adoptaron un procedimiento flexible y evolutivo que fue definido mediante comisiones.

Una comisión estableció las definiciones referidas al uso industrial de la biotecnología. Otra era responsable de la seguridad y estableció pautas para la investigación, el desarrollo y la producción. Llegaron a la conclusión de que todos los campos que tienen que ver con el proceso (la agricultura, el tratamiento de las aguas, la producción de los biofertilizantes, la industria de productos químicos, la industria de los productos humanos y veterinarios) ya cuentan con normas estrictas que podrían ser adaptadas a la biotecnología.

En 1989 el Ministro de Investigaciones y Tecnología estableció la Comisión de Ingeniería Genética y le dio la responsabilidad de clasificar las creaciones genéticas. Ese organismo tiene facultades para establecer una clasificación científica publicable en términos de los peligros reales o potenciales de organismos existentes o nuevos, abarcando todas las aplicaciones y desarrollo biotecnológicos, así como también la definición de estándares sobre prácticas aceptables en la investigación y producción biotecnológica, y en la ingeniería genética en particular.

Las medidas adoptadas en Francia se ajustan a las conclusiones del profesor Royer (que pueden consultarse en el trabajo *La Sécurité des Applications Industrielles des Biotechnologies s/f*), al enfoque de la CEE y a las recomendaciones de la OCDE; cubren totalmente la introducción de recombinantes genéticos y los productos resultantes. Sus enfoques han facilitado la cooperación entre la investigación pública y privada y la industria, y han establecido un mecanismo para la definición de riesgos potenciales, suficientemente flexible para adaptarse al rápido desarrollo del conocimiento. Esos beneficios han sido logrados sin que se haya bloqueado la investigación o el avance de la biotecnología. Todo hace suponer que cuentan con la aceptación del público.

Irlanda

Irlanda está cada vez más activamente involucrada en la biotecnología. Con el objeto de promover su aplicación, se creó un Comité Nacional Coordinador de la Biotecnología, con representantes de las instituciones de investigación, el sector industrial, entidades

financieras y organizaciones de servicio público. Los objetivos incluyen la coordinación de las iniciativas nacionales en biotecnología, en especial mediante la identificación de campos de oportunidades y fuentes de recursos y la creación de un ambiente favorable para el desarrollo de esa disciplina.

Un Comité Nacional de ADNr ha aceptado las pautas de la OCDE y las aplicará en las situaciones apropiadas. Utilizan las pautas estadounidenses de los NIH para la investigación con tecnología del ADNr. En cuanto a liberación en el ambiente de OMG, considerarán el asunto caso por caso.

Italia

No se han desarrollado lineamientos nacionales en Italia para las aplicaciones industriales en gran escala ni para la introducción de organismos en el ambiente. Existe un plan que ha sido adoptado por el Comité Asesor para productos fitofarmacéuticos y plaguicidas, en el cual se consideran los MGM en el marco de referencia más amplio de la experimentación con cualquier organismo modificado o no modificado, o de su introducción planificada.

Japón

Los lineamientos japoneses para la aplicación industrial, la manufactura de medicinas y el uso agrícola fueron establecidos de acuerdo con el modelo de la OCDE contenido en el informe "Consideraciones de Seguridad Respecto al ADN Recombinante". Las distintas dependencias gubernamentales responsables por la aplicación de esos lineamientos (la Agencia de Ciencia y Tecnología, el Ministerio de Comercio Internacional e Industria, el Ministerio de Agricultura, Bosques y Pesquería, el Ministerio de Salud y Bienestar) han adoptado y puesto en práctica las pautas de la OCDE en su totalidad.

Grecia

Grecia ha establecido un grupo interdepartamental, el Comité *Ad Hoc* Sobre Bioamenazas, que tiene responsabilidad de coordinar las actividades de bioseguridad en relación con la investigación en el campo de la biotecnología.

Países Bajos

El Gobierno holandés ha hecho esfuerzos para estimular la expansión de la biotecnología en Holanda. El Gobierno ha financiado investigación básica y aplicada, así como también nuevas actividades industriales en el campo de la biotecnología. Considera que el estímulo a la biotecnología es una de las principales prioridades de su política industrial. El potencial cada vez mayor de la tecnología del ADNr ha hecho que se concentre la atención en la necesidad de normas que puedan enfrentar a los riesgos a la salud y al ambiente que esta tecnología presenta.

En 1979 el Gobierno de Holanda formó el Comité *Ad Hoc* sobre el ADNr (C-R-DNA) para evaluar riesgos y preparar lineamientos. En forma gradual desarrolló un conjunto de pautas referentes al trabajo en el laboratorio y en la industria. Las pautas son similares a las de los NIH, salvo el hecho de que no cuentan con Comités Institucionales de Bioseguridad (CIB).

En 1986 el C-R-DNA decidió seguir las normas de la OCDE. En Holanda, la responsabilidad por las liberaciones en el medio ambiente es definida por la Ley sobre Perturbaciones. Una industria que funcione de acuerdo con las normas GILSP debe efectuar una evaluación de riesgo antes de solicitar la aprobación requerida.

El potencial cada vez mayor de las aplicaciones agrícolas y ambientales de organismos modificados mediante el ADNr fue recientemente discutido en el Parlamento holandés. El Gobierno llegó a la conclusión de que se requería un enfoque coordinado para la revisión de esta prometedora tecnología. En enero de 1990, el Gobierno holandés emitió un decreto para la reglamentación de los organismos genéticamente modificados, que exige una licencia del Ministerio del Ambiente para la preparación, transporte, uso, almacenaje o entrega a una tercera persona de tales materiales. Los productos serían tratados en la misma forma que los productos de tecnologías tradicionales; sin embargo, todas las liberaciones serían evaluadas caso por caso.

Nueva Zelanda

Cuando comenzaron los estudios sobre el ADNr en Nueva Zelanda, los científicos propusieron normas a ser cumplidas de manera voluntaria.

La experiencia ha mostrado que esas normas voluntarias han sido suficientes para eliminar los temores que se detectaron respecto a la tecnología del ADNr en condiciones de contención, en el sector público. Se ha creado un comité reglamentario responsable de efectuar una revisión de todas las propuestas hechas para las pruebas de campo con organismos genéticamente modificados y que debe hacer recomendaciones al departamento pertinente en cuanto al otorgamiento de permisos para un tipo determinado de liberación.

Más recientemente, el Ministro de Ciencia y Tecnología ha establecido un equipo de trabajo con competencia en pruebas de campo y liberaciones de MGM. Se ha creado un comité supervisor que estudia las recomendaciones del equipo de trabajo. No se prevé la adopción de nueva legislación; se espera que pronto se emitan normas referidas a los procedimientos. Actualmente se mantienen conversaciones con los maoríes en torno a esta disciplina y sus aplicaciones.

Suiza

No se ha adoptado en Suiza legislación específica sobre biotecnología en el plano federal ni en el cantonal. Existe un entendimiento común entre el sector industrial que utiliza tecnología genética, en el sentido de que se deben respetar las pautas de los NIH y de la OCDE. Hasta el momento, no se han impuesto requisitos de licencia en el campo de la aplicación industrial o en relación con las liberaciones deliberadas en el ambiente. Todavía queda por determinar si se requiere nueva legislación para la tecnología genética.

Reino Unido

Los procesos biotecnológicos se han utilizado en el Reino Unido, como en otros países, por muchos años y sus productos han estado sujetos a reglamentación. En el Reino Unido la seguridad de los procesos industriales que usan microorganismos está regulada por normas ejecutivas de salud y seguridad. Aunque no se haya considerado necesaria una nueva legislación, se estimó conveniente contar con asesoramiento especial, lo que llevó a la creación del Grupo Asesor sobre Manipulación Genética (GMAG). Este Grupo proporcionaba asesoramiento sobre la manipulación genética, evaluaba riesgos, mantenía contactos y mantenía registros de instalaciones de contención.

Sus actividades eran paralelas a las de los RAC de Estados Unidos de América.

A medida que se adquirió experiencia y pudieron cuantificarse más exactamente los riesgos, muchas de las normas del GMAG fueron abandonadas y se empezó a discutir lo referente a las liberaciones. Estos cambios llevaron a la creación del Comité Asesor sobre Manipulación Genética (ACGM), que funciona dentro del organismo ejecutivo de Salud y Seguridad, que tiene la responsabilidad de proteger la salud en el lugar de trabajo; éste decidió revisar todo lo referente a la liberación, y en tal sentido, publicó sus lineamientos en 1986. El Comité estableció los siguientes puntos:

1. Los beneficios potenciales de las liberaciones son claros, pero debe existir un marco de referencia con el fin de determinar si hay efectos perjudiciales potenciales.
2. Aunque se cuenta con experiencia en la introducción de organismos que se presentan naturalmente en ecosistemas de los cuales no son originarios, hay poca información respecto a la liberación de organismos genéticamente manipulados.
3. Aunque no hay un plan único de evaluación de riesgos, es posible identificar factores que deberían tomarse en cuenta durante la evaluación de riesgos.
4. Tras la evaluación local inicial de riesgos, las propuestas para trabajos de esta naturaleza deben examinarse caso por caso por parte de las entidades gubernamentales pertinentes.

Esas pautas han sido influidas por el estudio de la OCDE. Al final, el ACGM aceptó las GILSP de la OCDE. Además, ciertos principios de la OCDE han prevalecido en el desarrollo de lineamientos revisados sobre la manipulación genética. Esos principios también aparecen en el documento de consulta recientemente publicado del Departamento del Ambiente, denominado Propuestas para la Adopción de Legislación Adicional sobre la Liberación Intencional de Organismos Genéticamente Manipulados. Ese documento describe las opciones que existen para la adopción de legislación futura para el control de tales liberaciones.

Noruega

No se han desarrollado en Noruega lineamientos específicos para la biotecnología. No hay producción en gran escala que tenga que ver con MGM. En la investigación, se siguen las pautas de los NIH. Se ha nombrado un comité gubernamental para determinar si existe necesidad de desarrollar nuevas normas en este campo.

España

No se han desarrollado lineamientos nacionales respecto a los MGM y no existen normas específicas en ese sentido. Existe una política de autocontrol en todo lo que es investigación. Se ha solicitado a un Comité de Expertos determinar si existe necesidad de desarrollar normas propias o si es preferible poner en práctica las pautas de la OCDE por medio de la CEE.

Suecia

Suecia no ha preparado lineamientos para las actividades con ADNr. El Comité Asesor Sueco sobre ADNr ha clasificado las actividades por riesgo caso por caso; ha utilizado las pautas de los NIH como guía. Las pautas de la OCDE no han sido aún aplicadas al clasificar por riesgo las actividades industriales o ambientales.

Estados Unidos de América

En Estados Unidos, los NIH han dado forma, quizás más que cualquier otra entidad, a las normas globales sobre biotecnología. Ello se debió al desarrollo de un programa eficaz e imitado por otros, que permitió que continuara el trabajo con ADNr. En años recientes, la adopción de lineamientos más liberales ha reducido su papel a una función de supervisión. Sus políticas son seguidas atentamente en Estados Unidos y otros sitios. Los lineamientos de los NIH fueron por primera vez emitidos en 1976, al tiempo que se expresaban grandes preocupaciones en todos los ámbitos acerca de las actividades con el ADNr. La contención biológica se contemplaba en las pautas y ciertas clases de experimentos se prohibían, tales como la liberación deliberada en el ambiente de cualquier organismo que tuviera una molécula de ADNr.

Las pautas establecían cierta supervisión en cuanto al procedimiento; como consecuencia, surgió el Comité Asesor sobre ADN Recombinante (RAC) de los NIH. El RAC da asesoría al Director de los NIH. Otra instancia fue la creación de los CIB. Las pautas son obligatorias sólo para las instituciones que reciben financiamiento de los NIH. También se aplican a investigación realizada con el apoyo de los NIH fuera de Estados Unidos de América. La sanción más severa por incumplimiento es la pérdida del apoyo para la investigación. Aunque las pautas no han sido legalmente vinculantes para el sector industrial y para la investigación que cuenta con otras clases de financiamiento independiente de los NIH, hubo un alto grado de cumplimiento de ellas.

Desde que se emitieron por primera vez en 1976, las pautas han sufrido una serie de modificaciones. La experiencia ha mostrado que los requisitos en cuanto a procedimiento eran mucho más estrictos de lo que realmente se requería. Pero esos requerimientos mitigaban las preocupaciones del público y, más importante aún, convencieron al Congreso de Estados Unidos de que no se necesitaba una legislación especial sobre biotecnología. La primera revisión se hizo en 1978. Dos años más tarde, se recibió la primera solicitud de autorización para una liberación, que fue aprobada 14 meses más tarde. La siguiente revisión data de 1981; desde ese momento ha habido más revisiones. Las actuales pautas son mucho más liberales que las contenidas en la versión de 1976.

Los trabajos con ADNr actualmente se pueden ubicar en cuatro categorías de supervisión:

1. Aprobación del CIB y del RAC.
2. Aprobación sólo del CIB.
3. Notificación del CIB.
4. Experimentos exentos.

La mayor parte de las investigaciones corresponden a las categorías 3 y 4.

Actualmente no existen en general prohibiciones; sólo ciertos experimentos requieren la aprobación del CIB y del RAC. Son los siguientes:

1. Formación deliberada de ADNr conteniendo genes de moléculas tóxicas con un LD/50 para vertebrados de menos de 100 nanogramos por kilogramo de peso.
2. Liberación deliberada en el ambiente de cualquier organismo con ADNr, excepto ciertas plantas.
3. La transferencia deliberada a microorganismos de algún rasgo de resistencia a un fármaco que ellos no posean en su estado natural, si tal transferencia pudiera comprometer el uso del fármaco para el control de agentes patógenos en la medicina humana o veterinaria, o en la agricultura.
4. La transferencia deliberada a seres humanos de ADNr, ADN o ARN derivado de ADN.

Si cualquiera de los cuatro tipos de experimento citados se encuentra bajo revisión por parte de otra entidad federal, el RAC podría decidir que su evaluación no es necesaria. Sin embargo, esos requisitos mínimos de notificación pronto podrían quedar eliminados.

Conforme avanzaba en Estados Unidos el desarrollo de productos farmacéuticos comercialmente valiosos, y cultivos y microbios genéticamente modificados para la agricultura, se requería pasar del laboratorio a las pruebas de campo. En ese momento se aplicó la legislación existente.

El presidente Reagan creó el Grupo de Trabajo para la Biotecnología del Consejo del Gabinete y lo ubicó bajo el patrocinio de la Oficina de Política Científica y Tecnológica. Este grupo recomendó una Propuesta para la Adopción de un Marco de Referencia Coordinado para la Regulación de la Biotecnología, el cual se publicó en 1986 como aviso de formulación de una política y con el fin de que fuera consultado por los interesados. Ese marco de referencia dividió el trabajo y la autoridad y estableció una dependencia con jurisdicción para cada uno de los productos de la biotecnología. Se establecieron grupos asesores en cada dependencia, aprovechando en cada caso la experiencia de los

NIH. Un Comité Coordinador de la Ciencia Biotecnológica (BSCC) fue creado en la Casa Blanca para supervisar y resolver los diferentes asuntos. Todas las dependencias reguladoras funcionan bajo esa estructura, bajo la autoridad de las leyes vigentes.

Las siguientes dependencias tienen autoridad legal para regular los productos: la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA), la Agencia para la Protección del Ambiente (EPA) y el Ministerio de Agricultura de Estados Unidos (USDA). Las funciones de cada una de ellas serán descritas someramente.

La FDA está facultada por la Ley sobre Alimentos, Fármacos y Cosméticos para regular los fármacos de uso humano y animal y productos de diagnóstico que HP LaserJet Series II (3rd Party 2)HLSI3P2.PRSSilidad. En consonancia con prácticas tradicionales, cuando un nuevo producto está listo para la comercialización, se solicita un Permiso para la Investigación con un Nuevo Fármaco, que autoriza pruebas limitadas. Si los resultados son halagüeños, se diseñan nuevas pruebas y el proceso puede entonces durar años, con el objetivo de probar que el producto es seguro, puro, eficaz e inocuo para el ambiente. La información sobre nuevos fármacos se estudia de manera exhaustiva y se invita a los interesados a presentar sus opiniones al respecto. El mismo procedimiento se emplea en el caso de nuevos fármacos para animales; sólo difiere en algunos pequeños detalles. La FDA tiene la responsabilidad de controlar por que los alimentos sean seguros y que los nuevos alimentos y los aditivos alimentarios sean estudiados de manera continua.

La EPA es un eslabón importante en la nueva tecnología, porque administra dos leyes aplicables a la biotecnología: la Ley Federal sobre Insecticidas, Fungicidas y Venenos contra Roedores (FIFRA) y la Ley sobre el Control de las Sustancias Tóxicas (TSCA). De conformidad con la FIFRA, los MGM usados por sus propiedades plaguicidas están siempre sujetos a revisiones por parte de la EPA, antes de que puedan ser usados en el terreno en pequeña escala, esto es, menos de 4 hectáreas. Se requiere un permiso de uso experimental en el caso de MGM antes, incluso, de que pueda hacerse el experimento de campo más insignificante. Para obtener ese permiso se necesita presentar una cantidad sustancial de información, con la descripción de la genética microbiológica del huésped y el donante, los detalles del diseño y control de las pruebas de campo, información sanitaria y ambiental sobre el

organismo huésped y el donante y los resultados de las pruebas de laboratorio y de los estudios de cámara de cultivo. Cuando se autoriza la prueba, con frecuencia se aplican restricciones, con el propósito de minimizar el riesgo de contacto.

De conformidad con la TSCA, los procedimientos reglamentarios para las pruebas de campo son abundantes. Cualquier nueva sustancia química debe enviarse para estudio antes de que pueda ser manufacturada. El estudio se hace en la EPA en un plazo de 90 días; se examina la información exhaustivamente antes de que pueda decidirse si se autoriza o no la manufactura, aunque la producción se haga en un sistema contenido. A menudo las empresas se quejan de que su propiedad intelectual queda expuesta a riesgo cuando se las obliga a proporcionar datos confidenciales. La EPA es consciente de esto y se esfuerza por salvaguardar tales derechos. La necesidad que tiene la EPA de informar al público da una pista a la competencia acerca de la investigación que hace una determinada compañía; sin embargo, la EPA debe conocer todo lo que se sabe para poder evaluar el asunto correctamente. El exceso es mejor que la falta de información. En la actualidad, se regulan las pruebas de campo y la fabricación comercial en condiciones de contención, cuando se usan organismos genéticamente modificados. Esto continuará ocurriendo mientras no haya suficiente experiencia ni fundamentos más sólidos sobre los que se puedan tomar otra clase de decisiones.

El USDA tiene amplia autoridad legal para regular la investigación y los productos agrícolas y para proteger los cultivos y el ganado de las plagas y enfermedades. La Ley de Agricultura de 1985 otorga al Ministro de Agricultura la autoridad necesaria para establecer controles apropiados respecto al desarrollo y uso de la biotecnología en la agricultura. Cualquier proyecto de investigación de campo en el que se involucre una planta genéticamente modificada y que esté sujeta a estudio por un Comité de Bioseguridad Institucional (CBI) debe, de todas formas, ser examinada por el USDA. Las plantas que contienen genes resistentes a las enfermedades o una bacteria que contiene un nuevo gen, por ejemplo, para asistir con la absorción de nitrógeno, deben recibir la aprobación del USDA. Lo mismo rige para vacunas para animales que sean hechas con bacterias genéticamente modificadas. Se necesita la aprobación del USDA antes de realizar pruebas de campo y emprender la producción. Las solicitudes y autorizaciones son tramitadas por el Servicio de Inspección de Salud Animal y Sanidad Vegetal del USDA

(APHIS), con la autoridad que tiene para proteger y mejorar la salud animal y la sanidad vegetal. El APHIS establece las normas para el transporte y las pruebas y también examina en detalle los antecedentes genéticos de los nuevos organismos. Esto comprende las inspecciones interestatales y las intraestatales. Durante el transcurso de estas evaluaciones, pueden considerarse otras dependencias. Por ejemplo, podría involucrarse la FDA si la ingeniería genética agregara algo nuevo a los alimentos.

En Estados Unidos hay otras autoridades que pueden tener injerencia en la biotecnología. La más importante es la de los NIH y su RAC, que ya han sido descritos. Otra intervención importante puede ser la de la Administración Sanitaria de Trabajo y Seguridad (OSHA), que tiene autoridad para regular lo referente a instalaciones desde el punto de vista del trabajador.

El Congreso de Estados Unidos se mantiene alerta respecto a la biotecnología mediante el procedimiento de audiencias, de la Oficina de Evaluación Tecnológica, el Servicio de Investigación del Congreso y la Contraloría General. El Congreso tiene también la responsabilidad de supervisión de las dependencias rectoras arriba mencionadas. La biotecnología en Estados Unidos es la primera tecnología que ha sido sometida a reglamentación gubernamental en sus primeras etapas de investigación y desarrollo. Tal acción normativa es también un problema potencial. La excesiva reglamentación, en especial en las primeras etapas del proceso de investigación, podría retardar la investigación, poner obstáculos al progreso o ser muy onerosa. Podría incluso llevar a los investigadores a buscar un ambiente menos dificultoso y perjudicar de ese modo la posición competitiva de Estados Unidos en una tecnología que se está explorando de manera global en procura de ventajas económicas.

CONCLUSION

Puesto que la biotecnología es relativamente nueva, el público no la entiende y puede tenerle desconfianza. Debe lograrse que el público entienda que está protegido y que tiene el derecho de ser escuchado, en especial cuando tiene ciertas preocupaciones (Gibbs *et al.* 1987). Esa es, a grandes rasgos, la tarea que nos espera.

BIBLIOGRAFIA

- BRIC. 1986. The Commission's Approach to the Regulation of Biotechnology. Comunidad Económica Europea. Bruselas, Bélgica.
- COMISION DE LAS COMUNIDADES ECONOMICAS EUROPEAS. 1988. Propuesta de directiva del Consejo sobre el uso en contención de microorganismos genéticamente modificados y propuesta de directiva del Consejo sobre la liberación deliberada en el ambiente de organismos genéticamente modificados. Bruselas, Bélgica.
- GIBBS J.M.; COOPER I.P.; MACKLER B.F. 1987. Biotechnology and The Environment: International Regulation. Stockton Press. Nueva York, EE.UU.
- LA SECURITE DES APPLICATIONS INDUSTRIELLES DES BIOTECHNOLOGIES. La Documentation Française: 29-31. París, Francia.
- NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES (NAS) 1989. Field Testing Genetically Modified Organisms Framework for Decision. Washington, D.C. 170 p.
- OECD. 1986. Recombinant DNA Safety Considerations. OECD Publications Service. París, Francia. 67 p.

//
**LIBERACION DE PRODUCTOS DE
TECNOLOGIA ADN_r EN EL MEDIO AMBIENTE
SINOPSIS A 1989**

Jerry Callis¹
✓

INTRODUCCION

Se ha vaticinado que la biotecnología producirá importantes cambios tecnológicos, sobre todo en la agricultura. Esos cambios se comparan con los que provocaron la mecanización y las innovaciones químicas. Varios grupos de presión y del sector público han expresado dudas y preocupaciones sobre los nuevos impactos socioeconómicos en la agricultura y en otros sectores. Las principales dudas que se han manifestado se refieren a la posibilidad de que se ponga en peligro el medio ambiente y la salud pública. Ignorar la necesidad de responder esos cuestionamientos conllevaría fuertes críticas a la comunidad científica. A la luz de los estándares actuales, el público tiene derecho a recibir información sobre los planes de investigación biotecnológica, incluida la liberación de productos en el medio ambiente. Para hacer esto en forma efectiva, deben desarrollarse métodos adecuados de información pública. El método de comunicación abierta ha demostrado ser efectivo en las relaciones con el público.

Se presenta a continuación un análisis sucinto de las liberaciones de productos de la tecnología de ADN_r, por país. Debido a que las liberaciones son continuas, al momento de la publicación la lista puede estar desactualizada. Refleja la situación imperante hasta mediados de 1989, y en algunos casos hasta finales de ese año.

¹ **USDA, ARS, NAA, PIADC (retirado).**

AUSTRALIA

En Australia ha habido liberación en el medio ambiente de un microorganismo creado por ingeniería genética (*genetically engineered microorganism*, GEM). Fue la liberación de un mutante de supresión de un pesticida ya registrado, que previene las infecciones *crown gall* en las plantas. Hay dos propuestas adicionales pendientes, una para una bacteria fijadora de nitrógeno en plantas; la otra es una vacuna viva de gen de supresión para prevenir *Salmonella* en ovinos.

BELGICA

Entre 1986 y 1989 hubo 10 lanzamientos de organismos creados por ingeniería genética (GEM). Nueve de ellos eran plantas resistentes a insectos o herbicidas; uno fue una vacuna antirrábica con vector de *vaccinia vivo*.

CANADA

Hubo un total de 33 liberaciones de productos en Canadá. De ellos, 28 fueron plantas y cinco fueron vacunas animales.

DINAMARCA

El Ministerio del Ambiente, con la aprobación del Parlamento, autorizó la liberación de dos productos, ambas modificaciones de la planta de remolacha azucarera.

FINLANDIA

Hubo una liberación de papas con genes que la dotaban de resistencia a antibióticos.

FRANCIA

En 1987 hubo 6 solicitudes en Francia para realizar liberaciones que involucraban cinco transformaciones de plantas, dos vacunas animales y un uso agrícola de microorganismos. Seis proyectos fueron aprobados y los otros dos fueron devueltos con solicitud de mayores detalles. En 1988 se presentaron 15 solicitudes. Nueve fueron para probar plantas transformadas, tres para organismos no virósicos y tres para vacunas veterinarias. Un proyecto fue analizado dos veces, dos fueron rechazados y uno está aún a la espera de una decisión. Hubo 18 liberaciones al medio ambiente.

IRLANDA

En 1987 hubo una solicitud para una línea de *Rhizobium* más eficiente en fijación de nitrógeno.

ITALIA

No ha habido liberaciones conocidas, pero hay una solicitud pendiente para una bacteria INA.

JAPON

No ha habido introducciones de OMG al ambiente.

PAISES BAJOS

Se han llevado a cabo dos pruebas de campo, ambas con papa que contiene un gen condificador de resistencia a virus.

NUEVA ZELANDA

Se han procesado y aprobado cinco solicitudes, todas vinculadas con resistencia a antibióticos en papas.

NORUEGA

No se ha llevado a cabo ninguna introducción.

ESPAÑA

No se ha llevado a cabo ninguna liberación. Sin embargo, hay pedidos para cinco transformaciones en plantas, cuatro vacunas animales, cuatro para usos agrícolas de microbios, siete microbios de interés industrial y tres para uso en protección ambiental. Todos están pendientes de resolución.

SUECIA

No ha habido introducciones en Suecia.

SUIZA

No ha habido introducciones en Suiza.

REINO UNIDO

Hubo cuatro liberaciones que incluyen un baculovirus marcado, una papa híbrida de fusión protoplástica, un *Rhizobium* y una papa producidos por bioingeniería. Todas las liberaciones fueron a pequeña escala.

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

La Agencia de Protección Ambiental (EPA) ha aprobado 14 liberaciones de microorganismos producidos por ingeniería genética, probados en pequeñas pruebas de campo; todos actúan sobre plantas. El Departamento de Agricultura ha aprobado 94 liberaciones y hay 10

La Oficina de Alimentos y Drogas (FDA) ha otorgado licencia a más de 350 *kits* de diagnóstico que contienen anticuerpos monoclonales o partes de microbios utilizados como antígenos. Hay 600 productos que contienen anticuerpos monoclonales o preparados con técnicas de ADN esperando pruebas clínicas. La FDA ha difundido listas de productos a los que ha otorgado licencia, que contienen OMG, los cuales se han diseminado en el ambiente. Algunos ejemplos incluyen vacunas vivas atenuadas para pollo, paperas, rubéola, sarampión, *vaccinia*, fiebre amarilla e influenza. Esas liberaciones en el ambiente son incidentales más que intencionales. Están además los organismos que son parte integral de la dieta diaria, tales como quesos, yogurt y crema. Otras fuentes de diseminación de organismos modificados conocidas incluyen las plantas de fermentación para producción de antibióticos, alimentos y enzimas.

REVISIÓN DEL MARCO FEDERAL PARA LA REGULACIÓN DE LA BIOTECNOLOGÍA EN CANADA

J.E. Hollebone¹

La actividad en biotecnología en Canadá comenzó en 1980 con el establecimiento de un Grupo de Trabajo del sector privado para asesorar al Gobierno en relación al camino a seguir en biotecnología. El informe del Grupo de Trabajo recomendó: la definición de una estrategia nacional con un compromiso de financiación federal de largo plazo; un plan para estimular a la industria por medio de programas de incentivos fiscales gobierno-industria; incrementar los trabajos de investigación, desarrollo y entrenamiento interdisciplinarios (Bossard 1981).

El Gobierno federal adoptó esas recomendaciones en 1983 y estableció la Estrategia Nacional para Biotecnología. La fase 1, que cubría el período 1984-1989, finaliza este año. Su mandato ha sido renovado por un segundo período de cinco años (fase 2). La Estrategia tiene varios componentes, de los cuales el Subgrupo Interdepartamental para la Seguridad y Reglamentación es esencial en lo que a reglamentaciones respecta.

Algunos de los otros componentes de la Estrategia se describen a continuación (Fig. 1):

1. El Comité Nacional de Asesoramiento en Biotecnología (*National Biotechnology Advisory Committee*, NBAC), representa distintos intereses; está formado por representantes del Gobierno, de la industria y de las universidades. Fue establecido en 1983 para asesorar al Ministro de Estado para la Ciencia y la Tecnología sobre los nuevos desarrollos en biotecnología y requerimientos de políticas afines. Sus recomendaciones están disponibles en informes anuales y publicaciones misceláneas preparadas por *Industry, Science and Technology Canada* (ISTC). El informe 1987-88 del NBAC propone

¹ Director, División de Temas, Prioridades y Planificación. Dirección de Pesticidas. Agricultura Canadá.

recomendaciones para un marco regulador de referencia, algunas de las cuales ya han sido adoptadas.

2. Dentro de las áreas prioritarias de investigación se han establecido siete Redes en Biotecnología para promover las comunicaciones y la cooperación entre científicos y usuarios de los resultados de la investigación. Las áreas prioritarias de investigación son: fijación de nitrógeno, desarrollo de líneas de vegetales, tratamiento de desechos, lixiviación de minerales y recuperación de metales y acuicultura. Cada Red está administrada por un departamento federal. La participación está abierta a la industria, a las universidades y a distintos miembros de la comunidad gubernamental.
3. La Oficina de Desarrollo Industrial del Consejo de Investigación Nacional (*National Research Council*, NRC) administra un Programa de Financiamiento de la Biotecnología (*Biototechnology Funding Program*) por medio del cual se otorgan incentivos para el desarrollo industrial y la transferencia de tecnología. Ofrece, además, programas de costos-compartidos (*cost-share*) con la industria mediante el Programa de Asistencia a la Investigación Industrial (*Industrial Research Assistance Program*, IRAP).
4. Existe, asimismo, financiamiento de fondos federales para departamentos que promuevan investigación básica y desarrollo, transferencia de tecnología, entrenamiento y desarrollo de reglamentaciones.
5. Desde el punto de las reglamentaciones, una actividad esencial fue la creación, en 1985, del Comité Interdepartamental para la Biotecnología (*Interdepartmental Biotechnology Committee*, IBC). El propósito de este comité es analizar las propuestas de actividades federales y dar seguimiento a los avances del gobierno bajo la Estrategia Nacional para la Biotecnología. Asimismo, ha hecho recomendaciones sobre la asignación de recursos federales entre Departamentos para la investigación, redes y entrenamiento.

REGLAMENTACION

El IBC creó dos grupos: el Grupo de Coordinación de Biotecnología (*Biotechnology Coordinating Group*, 1985), que da apoyo en general e información departamental al Comité principal; y el Subgrupo para la Seguridad y la Reglamentación (*Subgroup on Safety and Regulations*, 1986), que fue presidido al comienzo por el Departamento del Medio Ambiente (*Environment Canada*). Este último fue establecido para examinar aspectos de seguridad y reglamentación de la biotecnología, asesorar sobre la legislación vigente y hacer recomendaciones para el mejoramiento del sistema de reglamentaciones en la medida que fuera necesario.

En 1986, los Departamentos de Salud y Bienestar y del Medio Ambiente encargaron al Dr. Henley una investigación especial sobre el tema (Henley 1986). Allí se revisan las reglamentaciones vigentes a nivel federal y provincial que pueden ser utilizadas para regular los productos de la biotecnología.

En 1987 se reunieron tres departamentos con actividad reguladora –Agricultura, Medio Ambiente y Salud y Bienestar– como un grupo *ad hoc* para comenzar a desarrollar lineamientos para la liberación de productos biotecnológicos al ambiente. Acordaron los siguientes principios:

- Utilizar una definición de biotecnología² como una primera aproximación de trabajo.
- En la medida de lo posible, construir a partir de la legislación existente.
- Reglamentar productos en vez de procesos.
- Construir lineamientos a partir de los desarrollados internacionalmente y armonizar, cuando fuera posible, el nivel federal y el internacional.

² **Biología** es la aplicación de la ciencia y la ingeniería al uso directo o indirecto de organismos vivos, partes de organismos o productos de organismos vivientes, en su estado natural o modificados, con el fin de producir bienes y servicios.

- Utilizar principios de evaluación de riesgos (*risk assessment*).

Si bien su interés principal era el desarrollo de lineamientos en apoyo a la reglamentación, los miembros del grupo reconocieron la necesidad de desarrollar primero lineamientos de reglamentación industrial. En 1988 publicaron una guía para usuarios sobre regulaciones biotecnológicas. La misma presenta:

- La naturaleza y el tipo de productos que serán reglamentados.
- La autoridad legislativa.
- Contactos departamentales para requerir más información.
- Tipo de permisos, solicitudes y otros aspectos requeridos, así como también el tipo de información que hay que presentar.
- Cómo y dónde solicitar la reglamentación.

Otros tres eventos ayudaron a fortalecer las actividades del subgrupo. En julio de 1988 se proporcionaron recursos al nuevo departamento del ISTC para establecer una Oficina de Información sobre Reglamentación Biotecnológica (*National Biotechnology Regulatory Information Office*). Sus funciones, según lo recomendara el Informe Beak (Beak Consultants Limited 1987) sobre Opciones de Políticas de Regulación de la Biotecnología Canadiense al ISTC, consiste en coordinar la recolección y diseminación de la información regulatoria a los niveles provinciales, nacionales e internacionales. La Oficina cumple su papel a nivel nacional, ejerciendo la Secretaría del Subgrupo sobre Seguridad y Regulación y del Comité Interdepartamental. A nivel provincial ha actuado como facilitador, organizando una importante reunión federal-provincial sobre biotecnología, en marzo de 1989. En la esfera internacional, la Oficina encabeza y organiza la delegación reguladora al Grupo de Expertos en Biotecnología de la OECD.

Asimismo, en julio de 1988 el Gabinete "instruyó a los Departamentos de Agricultura, Medio Ambiente, Salud y Bienestar, Trabajo, Pesca y Océanos, y otros ministerios relevantes a proponer un plan de acción claro y coordinado para el desarrollo de un sistema regulador de productos de la biotecnología" (*Cabinet Decision* 1989).

El Informe Anual 1987-88 del Comité Nacional en Biotecnología (*National Biotechnology Advisory Committee*) reclamó:

"(...) el desarrollo de un sistema regulador apropiado que, en buena medida, va a determinar la posibilidad de recoger los beneficios comerciales de (...) la inversión sustancial hecha hasta el momento en Canadá".

Fueron identificados ocho criterios como componentes esenciales para ese marco regulador. Eran los siguientes:

- Crear confianza en el público.
- Tener una lógica económica.
- Permitir a la industria planificar para el desarrollo y la comercialización de productos.
- Ser compatible con los enfoques internacionales.
- Ser flexible y acomodarse a nuevos desarrollos.
- Aclarar responsabilidades jurisdiccionales.
- Basarse en principios de evaluación de riesgo/manejo del riesgo (*risk assessment/risk management*).
- Basarse en asesoramiento científico independiente.

Los Departamentos federales han fortalecido el papel del Subgrupo en Seguridad y Reglamentación, de tal forma que hoy constituye la columna vertebral del marco regulador federal (Fig. 1).

Las reuniones regulares son un medio para intercambiar información y un foro para la toma de decisiones en temas específicos, sobre nuevos proyectos y sobre grupos de trabajo, según sea necesario.

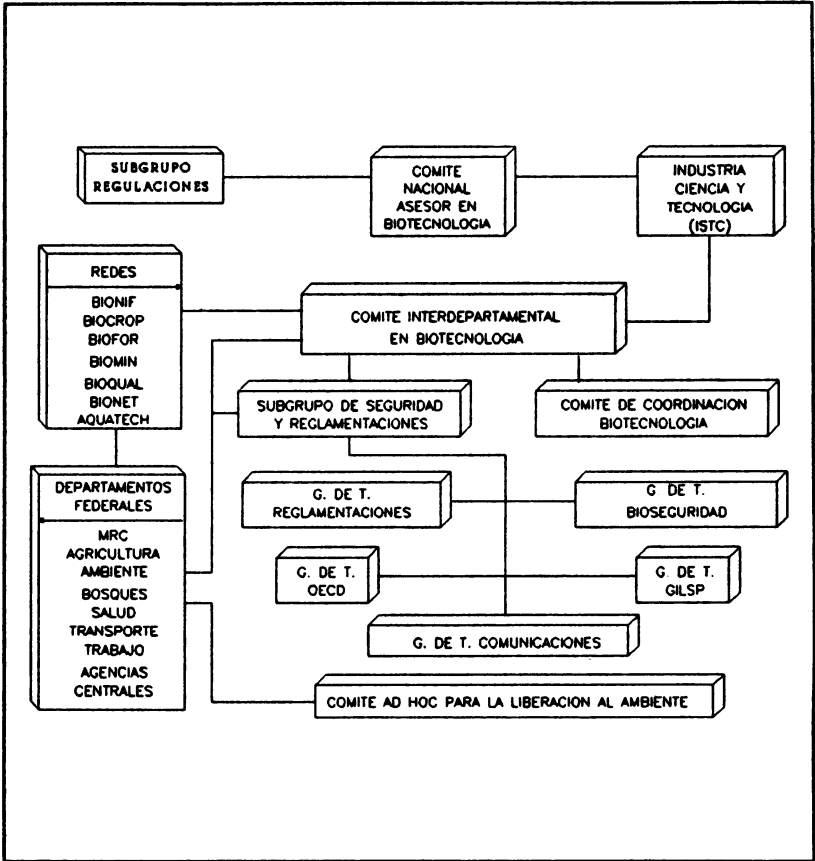


Fig. 1. Canadá. Marco institucional federal para la biotecnología

Se han establecido cuatro de éstos (1989) para atender necesidades específicas:

1. Grupo de Trabajo en Bioseguridad.
 2. Grupo de Trabajo en Regulación.
 3. Procedimientos Industriales Apropriados de Gran Escala (*Good Industrial Large Scale Practices*, GILSP).
 4. Comunicaciones.
1. El Grupo de Trabajo en Bioseguridad fue creado como resultado de un taller de trabajo en 1988 sobre la Ley de Protección Ambiental Canadiense (*Canadian Environmental Protection Act*). La sugerencia de requerir una notificación con 365 días de anticipación para investigaciones de laboratorio contenidas surgió como un tema polémico en el Taller y se entendió que Comités de Bioseguridad dentro de las instituciones e industrias podrían proveer la visión necesaria para asegurar la supervisión de la seguridad del trabajo experimental. El papel de los comités locales de bioseguridad en el seguimiento de los peligros en los lugares de trabajo está siendo examinado bajo los auspicios del Grupo de Trabajo. Este ha preparado un borrador de documento para realizar una consulta más amplia. Se espera que en 1990 se realice un taller de partes interesadas en el tema, para finalizar una serie de recomendaciones sobre la nueva composición, los términos de referencia y el papel del Comité de Bioseguridad.

Los lineamientos ampliados del Consejo de Investigación Médica (*Medical Research Council*, MRC) de Seguridad en Salud y Bienestar en Laboratorios (*Health and Welfare Laboratory Safety Guidelines*) que definen y describen prácticas de laboratorio adecuadas, serán de utilidad para este Grupo Interamericano de Estudio (*Medical Research Council of Canada* 1989).

2. El Grupo de Trabajo en Regulación está coordinado por Salud y Bienestar y ha sido creado para asegurar la consistencia de los enfoques sobre reglamentaciones. Su mandato es expandir la publicación Reglamentaciones Biotecnológicas: Manual del Usuario (fase II) (*Biotech Regulations: A User's Guide, phase II*), de tal

manera que se incluyan otros departamentos (tales como el de Asuntos de Consumidores y Corporativos, Pesca y Océanos, Bosques, Transporte y Trabajo). El Grupo de Trabajo en Regulación también constituye un foro para tratar la superposición de regulaciones y las duplicaciones de actividades reguladoras, si aparecieran.

3. El Grupo de Trabajo sobre Procedimientos Industriales Apropriados de Gran Escala (GILSP) fue creado para atender las necesidades de consideraciones de seguridad en las prácticas industriales en gran escala. Este grupo examinará el uso de organismos de bajo riesgo, con el propósito de asegurar su manejo adecuado en los procedimientos industriales.
4. El Grupo de Trabajo sobre Comunicaciones (participación del público) está ejecutando una estrategia para desarrollar mecanismos que diseminen información sobre cómo se manejan los riesgos y cómo se toman las decisiones sobre usos de la biotecnología.

El Comité *Ad Hoc* para la Liberación en el Medio Ambiente es un grupo regulador compuesto por representantes de los Departamentos de Agricultura, del Medio Ambiente y de Salud y Bienestar. Funciona en forma independiente del Subgrupo sobre Seguridad y Regulación. Durante 1989-90 fue mantenido en suspenso hasta tanto los departamentos con responsabilidades reguladoras desarrollaran reglamentaciones (bajo la Ley Canadiense de Protección Ambiental, Departamento del Medio Ambiente y de Salud y Bienestar) y lineamientos (Departamento de Agricultura) (*Agriculture Canada* 1987).

En agosto de 1989 sus miembros participaron en el taller de la OECD realizado en Canadá con el fin de finalizar el documento sobre los principios para liberación de pruebas de campo que ha sido recientemente aprobado para distribución general (OECD 1990). El Comité *Ad Hoc* ha sido reconstituido recientemente y se concentrará en aspectos de evaluación de riesgos y armonización de lineamientos para reglamentaciones y requerimientos bajo la legislación canadiense.

MANDATOS DEPARTAMENTALES

Aunque muchos departamentos están involucrados en algún aspecto de la actividad reguladora, tres son los que tienen un mandato específico en relación a la biotecnología: Agricultura, Salud y Bienestar y Medio Ambiente.

1. El Departamento de Agricultura (*Agriculture Canada*) regula los productos agropecuarios derivados de la biotecnología bajo el amparo de seis leyes. Estas incluyen: patógenos animales modificados, biológicos veterinarios y productos y subproductos animales (*Animal Disease and Protection Act and Regulations*); alimentos y aditivos alimenticios (*Feeds Act and Regulations*); fertilizantes y suplementos para el crecimiento vegetal (*Fertilizers Act and Regulations*); agentes pesticidas (microbios, virus y protozoarios) (*Pest Control Products Act and Regulations*); nuevas variedades de plantas, semillas o propágulos vegetativos que son producidos por biotecnología (*Seeds Act and Regulations*) y evaluación de riesgo de plagas vegetales (*Plant Quarantine Act and Regulations*).
- a. La Ley de Protección y Enfermedades Animales (*Animal Disease and Protection Act*) reglamenta los diagnósticos y biológicos veterinarios. También se va a usar para cubrir los animales transgénicos y sus productos y subproductos. Un memorándum de entendimiento especifica las responsabilidades de los distintos actores en el manejo de biológicos, probióticos y drogas de uso veterinario. Este memorándum de entendimiento es el resultado de esfuerzos cooperativos entre la Dirección de Drogas Veterinarias del Departamento de Salud y Bienestar y dos áreas del Departamento de Agricultura –la Dirección de Salud Animal y la División de Alimentos de la Dirección de Salud Vegetal–. Los nuevos esfuerzos se concentrarán en cómo regular los animales transgénicos. Se ha publicado un documento base: Guía para la Regulación de Productos Biológicos Veterinarios Producidos por Biotecnología (*Agriculture Canada 1989a*).

Las siguientes son algunas de las conclusiones del citado documento:

- Los productos veterinarios producidos por la biotecnología no difieren significativamente de los productos desarrollados por métodos convencionales.
- Los productos deben ser seguros, puros, potentes y eficaces, y no peligrosos y dañinos.
- Posiblemente se necesite realizar algunas enmiendas a las Reglamentaciones para asegurar que los productos biológicos veterinarios que contengan organismos vivos genéticamente modificados sean seguros, no sólo para los animales sino también para los seres humanos y para el medio ambiente.

El documento también incluye propuestas de lineamientos para la regulación de productos biológicos veterinarios que son utilizados voluntariamente por la industria. Se han liberado cinco productos hasta este momento; son todas vacunas (bacterinas muertas) para el control de infecciones coliformes en el ganado.

- b. La Ley de Alimentos (*Feeds Act*) no sólo trata de alimentos para futuros animales transgénicos sino también para las razas existentes. Recientemente se han desarrollado actividades para determinar criterios de evaluación de riesgos y criterios pre-liberación para alimentos desarrollados por medio de la ingeniería genética; se ha publicado un documento de trabajo, (*Agriculture Canada* 1989b), el cual está disponible para comentarios.
- c. Bajo la Ley de Fertilizantes (*Fertilizers Act*), se han preparado criterios y requerimientos para la evaluación de suplementos microbianos genéticamente modificados, y se han realizado consultas con representantes de la industria. En cooperación con la Dirección de Pesticidas, se han desarrollado y analizado propuestas de protocolos, y se han identificado vacíos. Los resultados de esta actividad se encuentran resumidos en el informe preparado por Beak Consultants para el Departamento de Agricultura (*Agriculture Canada* 1988).
- d. Los agentes de control de plagas microbianas (incluidos aquellos desarrollados con técnicas biotecnológicas) son regulados por la Ley de Productos para el Control de Plagas (*Pest Control Product Act*). Desde mediados de los años ochenta se han

desarrollado los lineamientos referidos a los agentes microbianos para el control de plagas. Un taller desarrollado en marzo de 1989 se concentró en la preparación de lineamientos y requerimientos para pruebas de campo (*Agriculture Canada* 1990a) y en los requerimientos para el registro de agentes microbianos de control de plagas de ocurrencia natural que se acaban de actualizar, (*Agriculture Canada* 1990b y 1990c). La discusión se centró alrededor de varios temas que están descritos en detalle en la memoria del taller (*Agriculture Canada* 1990a), incluidos puntos de prueba de seguridad; requerimientos del control de contaminación/control de calidad; grado de detalle necesario para identificar los organismos; relación entre destino en el ambiente y las pruebas toxicológicas ambientales; discusión del concepto de "ecozona", delimitaciones geográficas que pueden ser útiles para determinar si un organismo es nativo o no; definición de ingredientes activos para agentes microbianos. Actualmente se revisan los lineamientos con base en las conclusiones y recomendaciones del taller. Estos lineamientos serán revisados nuevamente para determinar si es necesario incluir requerimientos adicionales, o modificar algunos de los existentes, para microorganismos genéticamente modificados. En marzo de 1990 se llevó a cabo un taller sobre requerimientos de agentes pesticidas genéticamente modificados y fertilizantes, cuya memoria estará disponible próximamente. La conclusión general del taller fue que los microorganismos genéticamente modificados deben ser manejados de manera similar a los microorganismos generados naturalmente.

- e. La Ley de Cuarentena Vegetal (*Plant Quarantine Act*) se utiliza para proteger la flora canadiense de plagas potenciales. Algunos desarrollos recientes incluyen la creación de un grupo para la evaluación de riesgo a plagas. Se examinan, para su posible ejecución, las recomendaciones contenidas en un documento preparado a tal efecto (*Agriculture Canada* 1989c) resultado de una consultoría. Se programa, asimismo, el establecimiento de una base de datos sobre plagas que afectan a las plantas y su evaluación.
- f. El Grupo de Semillas, en el contexto de la Ley de Semillas (*Seeds Act*) ha desarrollado criterios para la evaluación de solicitudes relacionadas con la importación y liberación en el

ambiente de plantas con material genéticamente modificado. Asimismo, en agosto de 1989 mantuvo consultas con investigadores, representantes de la industria y el comercio de semillas y otros representantes del Gobierno, con el propósito de discutir los requisitos propuestos. Se han publicado los documentos que describen el marco regulador y los requerimientos (*Agriculture Canada 1989d* y *1990a*)

Se han aprobado varios experimentos de campo de pequeña escala para diferentes plantas genéticamente modificadas en las siembras 1988 y 1989. (Cuadro 1).

2. El Departamento del Ambiente (*Environment Canada*), al amparo de la Ley de Protección Ambiental Canadiense y otras reglamentaciones, reglamenta el uso de productos biotecnológicos utilizados en el control de la contaminación, lixiviación mineral, destrucción de residuos químicos, eliminación de basura y nuevos usos no cubiertos por otras leyes. Las enzimas, lípidos complejos y otros productos químicos producidos por procesos biotecnológicos son regulados por el Departamento.
3. El Departamento de Salud y Bienestar (*Health and Welfare Canada*) regula drogas y cosméticos, instrumentos y aparatos médicos, incluidos kits para diagnóstico *in vitro*, productos y aditivos alimenticios derivados de la biotecnología; determina, asimismo, los límites de residuos de aditivos y de pesticidas permitidos bajo la Ley de Alimentos y Drogas (*Food and Drugs Act*) y sus reglamentaciones. El Departamento también revisa las consideraciones sobre salud y seguridad de productos sometidos a las leyes citadas.

Otros departamentos, tales como Pesca y Océanos, y Bosques desarrollan procedimientos para tratar productos y procesos biotecnológicos en sus respectivas áreas. Ambos departamentos también desarrollan investigación en las áreas de su competencia. El Departamento de Asuntos de Consumidores y Corporativos, y el de Trabajo revisan productos biotecnológicos con respecto a materiales peligrosos para los trabajadores (*Workers Hazardous Materials Information Systems, WHMIS*). El Departamento de Transporte se encarga de la seguridad del transporte de productos biotecnológicos. El Departamento de Asuntos de Consumidores y

CUADRO 1
PRUEBAS DE CAMPO DE PLANTAS GENETICAMENTE
MODIFICADAS EN CANADA

CULTIVO	NUMERO DE EXPERIMENTOS	LOCALIZACION
1988		
canola (marcador resistencia a antibióticos)	1	Ontario
canola (proteínas de almace- namiento modificadas)	1	Manitoba
canola (tolerante al glifosato)	2	Saskatchewan Alberta
lino (marcador resistencia a antibióticos)	1	Saskatchewan
1989		
alfalfa (tolerante al glifosato)	1	Ontario
canola (marcador antibiótico)	1	Ontario
canola (resistencia a imidazolina mutagenizada)	9	Ontario Alberta Manitoba Saskatchewan
canola (tolerante a sulfonilurea)	1	Saskatchewan

CUADRO 1 (cont.)

CULTIVO	NUMERO DE EXPERIMENTOS	LOCALIZACION
1989 (cont.)		
canola (tolerante a glifosato)	6	Ontario Alberta Saskatchewan
canola (proteínas de almacenamiento modificadas)	1	Ontario
lino (tolerante al glifosato)	1	Saskatchewan
lino (marcador resistencia a antibióticos)	1	Saskatchewan
lino (tolerante a sulfonilurea)	1	Saskatchewan
tabaco (resistencia a antibióticos)	1	Saskatchewan
tomates (tolerante a glifosato)	1	Ontario

Corporativos se encarga de las licencias, de las patentes y de la protección de la propiedad intelectual en relación con los productos biotecnológicos. Otros departamentos tales como el Consejo Nacional de Investigación pertenecen al Subgrupo sobre Reglamentaciones. El Consejo de Investigaciones Médicas, junto con el Departamento de Salud y Bienestar, ha establecido lineamientos para prácticas de laboratorio cuando se manejan productos biotecnológicos.

CONTACTO PROVINCIAL

A través de la Oficina de Biotecnología (*Biotechnology Office*) en el ISTC y de contactos departamentales directos, se mantiene la comunicación con la agencias provinciales. En 1989, se organizó un taller federal-provincial sobre regulación de la biotecnología como un paso adelante en el intercambio de información. Se ha planeado un segundo taller para 1990.

CONTACTO INTERNACIONAL

El Grupo de Trabajo de la OECD, del Subgrupo sobre Seguridad y Regulación, prepara la posición de Canadá sobre biotecnología para la reunión anual del Grupo de Expertos en Biotecnología de la OECD. Está coordinado por ISTC y cuenta con representantes de Agricultura, Salud y Medio Ambiente. Canadá ha desempeñado un papel activo en la OECD, ha intervenido en cuatro grupos de trabajo: Definiciones, GILSP, Prácticas Adecuadas de Desarrollo (*Good Developmental Practice, GDP*) e Intercambio de Información.

PRACTICAS ADECUADAS DE DESARROLLO

En agosto de 1990, la delegación canadiense al Grupo de Trabajo de Expertos en Biotecnología de la OECD organizó un taller para finalizar el documento de la OECD sobre prácticas adecuadas para 20 pruebas de campo en pequeña escala que involucraban plantas y microorganismos genéticamente modificados. Allí se examina el criterio mediante el cual

la liberación al medio ambiente puede realizarse en los trabajos de campo cuando se manipulan organismos de bajo riesgo. Ese documento puede ser utilizado para sentar las bases de investigaciones de campo en pequeña escala.

RESUMEN

Canadá ha sentado las bases para un adecuado marco reglamentario federal de los productos biotecnológicos. Dentro de ese marco, los departamentos federales están trabajando para desarrollar lineamientos y diseñar reglamentaciones apropiadas. Merced a los esfuerzos del Subgrupo Interdepartamental sobre Seguridad y Reglamentaciones, existe la oportunidad de asegurar consistencia entre las autoridades reguladoras en diferentes departamentos y vincularlos con actividades provinciales e internacionales.

Mediante consultas con grupos de trabajo y departamentos se da oportunidad a investigadores, universidades, industria, grupos ecologistas y otros a participar en el proceso.

Las autoridades reguladoras se encuentran abocadas a la tarea de establecer requerimientos reguladores y procesar solicitudes individuales.

BIBLIOGRAFIA

- AGRICULTURE CANADA. 1987. Review of International Requirements for Genetically Engineered Organisms. Backgrounder 87-01. Pesticides Directorate.
- _____. 1988. Release into the Environment of Genetically Engineered Microorganisms. Beak Consultants. Pesticides Directorate and Feed and Fertilizers Division, Plant Health Directorate.
- _____. 1989a. Guidelines for the Regulation of Veterinary Biologics Produced by Biotechnology. Health of Animals Directorate.

- _____. 1989b. Establishment of Registration Criteria for Bioengineered Feeds. Feed and Fertilizer Division, Plant Health Directorate.
- _____. 1989c. Regulatory Procedures and Criteria for Risk Analysis of Products of Biotechnology: Evaluation of Existing Canadian Structure and Recommended Changes to Ensure Plant Protection. Plant Protection Division, Plant Health Directorate.
- _____. 1989d. The Regulation of Plant Biotechnology in Canada, Part 2. Seeds Division, Plant Health Directorate.
- _____. 1990a. Proceedings of Workshop on Microbial Pest Control Agents. Ottawa, Ontario, March 1989. Pesticides Directorate.
- _____. 1990b. Requirements for Field Trials of Naturally Occurring Microbial Pest Control Agents. Pesticides Directorate.
- _____. 1990c. Guidelines for Registration of Naturally Occurring Microbial Pest Control Agents. Pesticides Directorate.
- _____. 1990d. Biotechnology and Diagnostics in Agriculture.

BEAK CONSULTANTS LIMITED. 1987. Regulatory Policy Options for Canadian Biotechnology. A report for the Ministry of State of Science and Technology.

BROSSARD, M. 1981. Biotechnology: A Development Plan for Canada. Report on the Task Force on Biotechnology to the Minister of State for Science and Technology. p. 51.

CABINET DECISION. July 1988. (7-0244-88RD).

GOBIERNO DE CANADA. 1988. Biotech-Regulations: A User's Guide.

HENLEY, M. 1986. Coordinated study on government processes in safety and regulation and modern biotechnology.

MEDICAL RESEARCH COUNCIL OF CANADA. 1989. Laboratory Safety Guidelines. p. 102.

NATIONAL BIOTECHNOLOGY ADVISORY COMMITTEE. 1987-88. Annual Report. The Regulations of Biotechnology: A Critical Issue for Canadian Research and Industrial Development. p. 35.

OECD. 1990. Good Developmental Practice for Small-scale Field Research with Genetically Modified Plants and Microorganisms. A Discussion Document. p. 36.

REGULACION DE LA BIOTECNOLOGIA EN ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Terry L. Medley¹

INTRODUCCION

El desarrollo de nueva tecnología supone la toma de decisiones referentes a la reglamentación en materia de transferencia de tecnología. Reglamentos bien diseñados y administrados pueden constituir un catalizador, en vez de un obstáculo, para la transferencia de tecnología. Tradicionalmente, el desarrollo de reglas que no son muy restrictivas ni muy laxas ha sido uno de los mayores problemas del Gobierno federal. Sin embargo, si se pretende que los avances tecnológicos que se deben a una formidable inversión pública y privada representen mayor beneficio, los esfuerzos que se hacen para desarrollar un marco normativo eficaz y apropiado son más que justificados.

Mis comentarios en esta ocasión se concentrarán en un resumen de la política federal de Estados Unidos para regular la biotecnología, el papel que desempeña la Comisión Coordinadora de las Ciencias Biotecnológicas (CCCB) y las actividades que desarrollan las entidades federales de Estados Unidos con autoridad especial para regular los productos biotecnológicos.

POLITICA FEDERAL DE LOS ESTADOS UNIDOS

La opinión pública reaccionó a principios de los ochenta a raíz de propuestas surgidas para probar y usar en el ambiente organismos diseñados genéticamente. También se pidió al Congreso de Estados Unidos que reexaminara lo referente al generalizado desarrollo comercial

¹ Director, Biotecnología, Ciencias Biológicas y Protección Ambiental Servicio de Inspección de Salud Animal y Sanidad Vegetal. Departamento de Agricultura de Estados Unidos.

de los productos biotecnológicos. Los temas iban desde la especulación acerca de los efectos ecológicos a largo plazo que podría tener la liberación en el ambiente de productos diseñados genéticamente, hasta advertencias en el sentido de que las restricciones no justificadas contra la industria biotecnológica privarían al público de Estados Unidos de los beneficios de la nueva tecnología. Además, las Pautas de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), que originalmente fueron preparadas para recipientes de proyectos de los NIH que realizaran investigaciones biomédicas en el laboratorio, demostraron ser cada vez más inadecuadas para la tarea de revisar las solicitudes recibidas para pruebas de campo de la amplia gama de organismos genéticamente modificados y productos comerciales (49 FR 697, 5 de enero de 1984).

En ese ambiente de renovado interés y potencial preocupación fue que se formó, en abril de 1984, un grupo de trabajo interagencial en la Oficina Ejecutiva del Presidente. La responsabilidad del grupo de trabajo comprendía la identificación de leyes y reglamentos existentes que fuesen aplicables a la biotecnología y la determinación de su eficacia para regular los productos de las nuevas tecnologías. Los resultados de esos esfuerzos fueron publicados por primera vez, para que el público pudiera conocerlos y comentarlos, en diciembre de 1984; luego, en forma definitiva en junio de 1986, bajo el título de Marco de Coordinación para la Regulación de la Biotecnología (*Coordinated Framework for Regulation of Biotechnology*) (51 FR 23302-23393, 16 de junio de 1986). El Marco de Referencia Coordinado comprendía un índice de leyes aplicables a los productos de la biotecnología en sus distintas fases de investigación, desarrollo, comercialización, envío, uso y eliminación. Ese índice fue publicado en forma definitiva el 14 de noviembre de 1985 (50 FR 47177-47195).

ESTABLECIMIENTO DE LA BSCC

El 14 de noviembre de 1985 la Oficina de Tecnología y Políticas Científicas (OTPC), a su vez, anunciaba la creación de un nuevo Grupo Coordinador de Biotecnología. La BSCC, como se llamó a este nuevo grupo según sus siglas en inglés, tenía un cuádruple objetivo: 1) identificar las lagunas existentes en el conocimiento científico; 2) facilitar la cooperación entre las agencias federales en relación con nuevos temas científicos; 3) velar por que las entidades fueran consistentes entre sí a

la hora de revisar los procedimientos; 4) servir como foro para abordar problemas científicos, compartir información y desarrollar un consenso. Sin embargo, la BSCC no asumiría la revisión de las solicitudes enviadas por las dependencias y, por lo tanto, no retrasaría la toma de decisiones por parte de éstas.

La BSCC está compuesta por siete funcionarios gubernamentales de cuatro dependencias. Del Ministerio de Salud y Servicios Humanos, el Director de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y el Comisionado de la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA); de la Agencia Estadounidense para la Protección del Ambiente (EPA), los administradores adjuntos a cargo de Pesticidas y Sustancias Tóxicas y de Investigación y Desarrollo; del Ministerio de Agricultura (USDA), los viceministros a cargo de Servicios de Mercadeo e Inspección, y de Ciencia y Educación; y de la Fundación Nacional de Ciencias (NSF) el Subdirector a cargo de Servicios Sociales, de Comportamiento y Biológicos. El Director de los Institutos Nacionales de Salud y el Subdirector de la Fundación Nacional de Ciencias presiden la BSCC de manera rotativa. Para la fecha de este trabajo la presidencia estaba a cargo de la NSF.

La BSCC ha recalcado que su función no es decidir acerca de asuntos científicos, sino "coordinar la información recolectada por los científicos de planta y el personal asesor de las dependencias".

Puesto que la responsabilidad normativa está asignada al Congreso, el Marco de Referencia Coordinado no puede otorgar autoridad exclusiva en los casos en que más de una dependencia tenía autoridad en cuanto al examen de un solo producto. Usualmente se nombra a una agencia como "líder", para facilitar el examen.

Los días 14 y 15 de diciembre de 1989 la Conferencia Administrativa de Estados Unidos aprobó la Recomendación N° 89-7 sobre la Reglamentación Federal de la Biotecnología (1 CFR, Sección 305.89-7). La Conferencia recomendó la continuación de la coordinación interinstitucional bajo el auspicio de la OSTP. La Conferencia también recomendó que la OSTP y la Oficina de Evaluación Tecnológica investigaran los desarrollos biotecnológicos y la reglamentación por parte de las agencias de la biotecnología, conforme a las normas existentes, para determinar si las leyes y reglamentos actuales protegen de manera adecuada el interés público y privado o si existen casos en los cuales la

actual reglamentación es innecesaria. La Conferencia ha dicho de la BSCC:

"debería tener un mandato que cubriera diversos rubros, incluso aquellos que se refieren al desarrollo de la biotecnología, la reglamentación, el financiamiento y la bioseguridad".

Finalmente, la Conferencia instó al Presidente de Estados Unidos a que diera una alta prioridad al trabajo de la BSCC.

La política federal de Estados Unidos en este tema específico ha estado y continúa estando basada en ciertos principios y conclusiones: 1) los productos de la biotecnología no serán fundamentalmente diferentes a los organismos no modificados o a los productos convencionales; 2) debe regularse el producto, más que el proceso; 3) las normas deben basarse en el uso final del producto y desarrollarse caso por caso; 4) se considera que las leyes existentes otorgan autoridad suficiente para normar los productos de la biotecnología. Un corolario importante de esta política es el compromiso federal de promover el desarrollo seguro de los productos de la biotecnología. Cada dependencia federal está comprometida a garantizar la protección de la salud pública y del ambiente de cualquier efecto potencialmente perjudicial de la tecnología.

El Marco de Coordinación publicado en junio de 1986 contenía los postulados definitivos de la política de las dependencias federales de Estados Unidos que comparten la mayor responsabilidad por la reglamentación de los productos de la biotecnología. Esas dependencias son la FDA, la EPA y el USDA.

Es importante notar que la autoridad de esas tres dependencias en cuanto a la biotecnología reglamentaria está basada en legislación existente, y que las normas de ejecución están publicadas en el Código Estadounidense de Normas Federales. En la mayoría de los casos, las sanciones por violación de esas normas se fundamentan en autoridad legal y pueden consistir en castigos administrativos, civiles y además, o en su defecto, penales. Las pautas de los NIH, sin embargo, no se basan en disposiciones legales sino más bien en disposiciones contractuales. En reconocimiento de ese hecho, y para evitar duplicaciones, los NIH propusieron enmendar las Pautas en diciembre de 1986, con el propósito de que se estableciera que los experimentos que

se someten a la consideración de otra dependencia federal para su aprobación o autorización, no necesitaran el examen por parte de los NIH (51 FR 45650, 19 de diciembre de 1986). Esa enmienda, que se refiere sólo a experimentos comprendidos en la Sección III-A de las Pautas, fue adoptada el 24 de agosto de 1987 (52 FR 31848 - 31849). Mi presentación, por lo tanto, se concentrará en las actividades de las dependencias federales de Estados Unidos *con suficiente autoridad legal* para reglamentar los productos de la biotecnología.

AUTORIDAD Y POLITICAS DE LA FDA Y LA EPA PARA REGULAR LA BIOTECNOLOGIA

La FDA, que es una dependencia del Ministerio de Salud y Servicios Humanos del Gobierno Federal de Estados Unidos, reglamenta lo referente a alimentos, fármacos para seres humanos y animales, cosméticos e instrumental médico, con autoridad conferida por la Ley de Alimentos, Drogas y Cosméticos de 1938, conforme ha sido enmendada. Las enmiendas clave hechas a la Ley han asignado autoridad a la FDA para que se requiera autorización antes de que los productos lleguen al mercado, en el caso de aditivos alimentarios y colorantes utilizados en los alimentos, así como pruebas de seguridad y eficacia antes de que el producto llegue al mercado, para todos los fármacos. Si bien la Ley en general limita la jurisdicción de la FDA a productos destinados al comercio interestatal, se puede definir "comercio interestatal" de manera amplia, con el fin de que comprenda la importación y la exportación. La autoridad legal y reglamentaria de la FDA dispone que la carga de la prueba de la seguridad del producto recae en el fabricante.

La política de la FDA establece que la reglamentación de productos desarrollados por medio de la biotecnología debe estar basada en la evaluación científica de productos y en un estudio caso por caso. La FDA considera que los productos derivados de ADN recombinante no requieren un procedimiento de análisis especial o exclusivo basado en el proceso. Las unidades organizativas de la FDA examinan los productos desarrollados mediante muchos procesos diferentes; en tal sentido se toman en consideración preocupaciones científicas, pruebas específicas y otros "puntos que deben tenerse en cuenta". Se han facilitado Documentos sobre Puntos que Deben Tenerse en Cuenta en casos tales como los interferones, los anticuerpos monoclonales, los productos

derivados del ADN recombinante y el uso de las líneas celulares de mamíferos. La FDA ha aprobado diversos productos de la nueva biotecnología que pueden ser vistos como hitos médicos. Eso incluye interferones alfa para el tratamiento de leucemia letal, una preparación de anticuerpos monoclonales para prevenir el rechazo en trasplantes de riñón, una vacuna de nueva generación contra la hepatitis y un disolvente de coágulos para el tratamiento de ataques cardíacos. La FDA ha aprobado o autorizado bajo licencia más de 200 estuches de diagnóstico basados en anticuerpos monoclonales y media docena, en cada caso, de fármacos terapéuticos y de sondas de ADN recombinante para agentes infecciosos. Además, el Centro de Seguridad Alimentaria y Nutrición Aplicada de la FDA ha presentado seis solicitudes para la declaratoria Reconocido como Seguro en Términos Generales (GRAS) para productos desarrollados mediante el uso de microorganismos diseñados genéticamente. La primera de las seis solicitudes fue aprobada bajo la designación de GRAS por la FDA el 23 de marzo de 1990. Se trata de la declaratoria de GRAS para una quimosina, también conocida como renina, una de las principales enzimas lacto-coagulantes, derivada de la fermentación de una *E. coli* K-12 genéticamente modificada.

Algunas acciones de la FDA, incluso solicitudes relacionadas con aditivos alimentarios y con declaratorias de GRAS están sujetas a la Ley sobre la Política Ambiental Nacional de 1969 (NEPA), conforme fue enmendada, y hacen necesaria la evaluación del riesgo para la salud humana y el ambiente antes de que se pueda dar permiso para la comercialización (50 FR 16636, 26 de abril de 1985). Tal determinación de riesgo toma en cuenta las opciones de una determinada acción y evalúa los datos referentes a los riesgos potenciales de las opciones favoritas.

La EPA

La EPA regula los plaguicidas, incluso los producidos mediante técnicas biotecnológicas, bajo la autoridad que confiere la Ley Federal de Insecticidas, Fungicidas y Venenos Contra Roedores (FIFRA) de 1972, con sus enmiendas. De acuerdo con las disposiciones de la FIFRA, los plaguicidas deben registrarse en la EPA antes de ser producidos y comercializados. La EPA puede otorgar un permiso de Uso Experimental (EUP) para permitir al solicitante reunir información a efectos de registro. En noviembre de 1985 la EPA anunció la aprobación de los primeros dos permisos que había solicitado la *Advanced Genetic Sciences* de

California (AGS) para realizar pruebas de campo en pequeña escala con utilización de dos clases de bacterias genéticamente alteradas que podrían prevenir la formación prematura de escarcha en las plantas. En junio de 1986, la EPA concedió un permiso a la Universidad de California para una prueba de campo de clases de baterias similares a las que probó la AGS. Fue dado un Permiso a la Crop Genetics International (CGI) en mayo de 1988 y en mayo de 1989 para un estudio de campo que tenía que ver con una bacteria genéticamente diseñada que contenía un gen de *B. thuringiensis*. Se hizo un estudio conjunto entre la EPA y el Servicio de Inspección de Salud Animal y Sanidad Vegetal del USDA para las pruebas de la CGI; ambas dependencias otorgaron su aprobación.

La Ley sobre el Control de Sustancias Tóxicas (TSCA) de 1976 da a la EPA autoridad para regular las sustancias químicas, excepto aquellas que se usan como plaguicidas, los alimentos y los aditivos alimentarios, los cosméticos, los fármacos y las utilizadas en el instrumental médico. La pertinencia de la TSCA en cuanto a la reglamentación de los productos a base de microbios, incluidos los que se producen por tecnología de ingeniería genética, se fundamenta en la inclusión de "microbios" en la definición de "sustancia química". Según las disposiciones de la TSCA, se requiere un Aviso de Premanufactura (PMN) con una descripción del producto y de la prueba antes de que pueda continuarse con la prueba; se requiere una orden de asentimiento de la EPA para poder dar inicio a la producción. Las pruebas propuestas por *Biotechnica International* con un *Rhizobium meliloti* de ingeniería genética, diseñado genéticamente en Wisconsin, fueron las primeras en ser examinadas por la EPA conforme a las normas de la TSCA. El USDA también examinó las propuestas de *Biotechnica* y encontró que las pruebas de campo planificadas no presentaban riesgo de que pudiera introducirse una plaga de las plantas.

En vista de que los exámenes de la EPA se consideran equivalentes a la evaluación ambiental (EA) que se requiere conforme a las regulaciones de la NEPA, generalmente se considera que la EPA está exenta de los requisitos de procedimiento de la NEPA. Bajo la FIFRA y la TSCA, se establece que la EPA debe considerar los beneficios potenciales y los riesgos de un producto.

En octubre y diciembre de 1984, y en junio de 1986, la EPA publicó las políticas que establecían los procedimientos provisionales de revisión

de los microorganismos sujetos a la FIFRA y la TSCA, actualmente en vigencia. El 15 de febrero de 1989 la EPA publicó el documento Plaguicidas Microbiológicos y Productos de la Biotecnología: Solicitud de Comentarios Acerca del Enfoque Reglamentario: Notificaciones (52 FR 7026-7028). Según la notificación de la FIFRA, los rubros sobre los cuales habla que hacer algún comentario comprendían lo siguiente: 1) alcances de los plaguicidas microbiológicos genéticamente modificados sujetos a notificación; 2) estudio de los plaguicidas microbiológicos no autóctonos en pequeña escala; 3) establecimiento de grupos de estudio de expertos independientes (Comités de Bioseguridad Ambiental) según el modelo de los Comités de Bioseguridad Institucional de los NIH.

En cuanto a la notificación bajo la TSCA, los puntos sobre los cuales había que remitir algún comentario comprendían los siguientes:

1. ¿Cuál debería ser el alcance de los microorganismos sujetos al escrutinio de la EPA?
2. ¿Cuál debería ser el alcance de la revisión de la EPA de las actividades de investigación y desarrollo que implican la liberación en el ambiente de microorganismos?
3. Puesto que la TSCA permite a la EPA revisar sólo aquellos microorganismos que se han desarrollado "con propósitos comerciales" ¿con qué amplitud o precisión debería la EPA definir el término "propósitos comerciales" en el contexto de investigaciones realizadas en instalaciones dedicadas a la enseñanza y a la investigación?
4. Si las definiciones de "liberación en el ambiente" e "instalaciones contenidas" serán utilizadas para determinar si se realiza o no alguna evaluación por parte de la EPA sobre los usos específicos de microorganismos ¿cómo deberían definirse esos términos? ¿Hasta dónde debería la EPA depender de la definición de "instalación contenida" que se encuentra en las pautas de los Institutos Nacionales de Salud (NIH)?
5. ¿Hasta qué punto debería la EPA establecer grupos de estudio de expertos independientes, por ejemplo Comités de Bioseguridad Ambiental (IBC), similares a los Comités de Bioseguridad Institucionales del NIH, para asistir en la evaluación de liberaciones

potenciales de microorganismos en el ambiente? ¿Cuál debería ser el alcance de los estudios realizados por esos grupos?

El plazo para presentar los comentarios de esos avisos venció el 16 de mayo de 1989. La EPA espera publicar un proyecto de reglamento aplicable a los productos microbiológicos de la biotecnología bajo la regulación de la FIFRA y la TSCA.

LA REGLAMENTACION DE LA BIOTECNOLOGIA POR PARTE DEL USDA

Organización del USDA

El USDA tiene una gran responsabilidad en la investigación biotecnológica agrícola y en la reglamentación de organismos y productos de ingeniería genética. Mediante una delegación de autoridad del Ministro de Agricultura publicada el 19 de julio de 1985 (50 FR 29367-29368), se asignó la responsabilidad por las actividades de investigación biotecnológica del USDA al Viceministro de Ciencia y Educación, y por la reglamentación de la biotecnología al Viceministro de Servicios de Comercialización e Inspección. Las dependencias de investigación del USDA involucradas en la investigación biotecnológica comprenden el Servicio de Investigaciones Agrícolas (ARS) y el Servicio Estatal Cooperativo de Investigaciones (CSRS). Los entes normativos del USDA directamente responsables de la reglamentación en biotecnología son el Servicio de Inspección de Salud Animal y Sanidad Vegetal (APHIS) y el Servicio de Inspección de Seguridad Alimentaria (FSIS).

La Oficina de Biotecnología Agrícola (OAB) se ha establecido como punto focal del USDA en el desarrollo de políticas y procedimientos para la investigación biotecnológica agrícola. La OAB coordina los estudios de seguridad ambiental en el caso de investigaciones propuestas que impliquen el uso de organismos producidos por ingeniería genética. La OAB también brinda apoyo en términos de personal al Comité Asesor de Investigación Biotecnológica Agrícola, establecido por el Ministerio para estudiar las propuestas y pautas de la investigación y dar asesoramiento científico en asuntos biotecnológicos, como se exige a las dependencias de investigación y regulación.

El APHIS ha establecido el componente Biotecnológico, Biológicos y de Protección Ambiental (BBEP) y, dentro de ese componente, el

Personal de Biotecnología, Coordinación y Asistencia Técnica (BCTA) coordina las actividades de regulación biotecnológica dentro del USDA. El BCTA asegura que las aplicaciones biotecnológicas y las evaluaciones ambientales se manejen caso por caso; también asume la iniciativa en cuanto a enlace entre el APHIS y otras dependencias federales en asuntos de reglamentación biotecnológica.

La Unidad de Permisos Biológicos (BPU) y el Personal de Biología Veterinaria también están dentro del BBEP. La BPU tiene la responsabilidad de otorgar los permisos para las pruebas de campo de las plantas y microorganismos genéticamente diseñados. Entre sus responsabilidades, la BPU estudia y tramita solicitudes de autorización bajo el reglamento 7 CFR 340; mantiene el enlace entre los departamentos estatales de agricultura, la comunidad académica y las sociedades científicas y brinda información técnica para análisis ambientales, a efectos de otorgar permisos para pruebas de campo de artículos sujetos a reglamentación. El Personal de Biológicos Veterinarios otorga licencias para productos biológicos veterinarios producidos mediante la biotecnología. El personal de Documentación Ambiental asegura que las actividades de reglamentación biotecnológica del APHIS cumplan con la legislación ambiental.

Autoridad del USDA

El USDA tiene amplia autoridad normativa para proteger a la agricultura de Estados Unidos de peligros contra la salud animal, la adulteración de productos alimenticios derivados de ganado o aves y para prevenir la introducción y diseminación de plagas de plantas. Esa autoridad es aplicable a animales, plantas y microorganismos productos de ingeniería genética.

Salud animal

En el campo de la salud animal, la Ley sobre Virus, Sueros y Toxinas (VSTA) de 1913, con sus enmiendas, da al APHIS la autoridad para regular lo referente a productos biológicos veterinarios que se importan en Estados Unidos, que se envían o son entregados para envío interestatal o intra-estatalmente, y los que son exportados. El USDA también tiene mecanismos administrativos, como la facultad de detener y confiscar productos. La VSTA es administrada por el APHIS en la misma forma para los organismos y productos de la ingeniería genética y los

existentes en forma natural. El APHIS otorga las Licencias Veterinarias de Estados Unidos para Productos Biológicos una vez que se cumplen satisfactoriamente todos los requisitos para garantizar pureza, seguridad, potencia y eficacia. Los productos biológicos veterinarios producidos por métodos recombinantes son evaluados caso por caso; se utilizan a tal efecto los mismos rigurosos estándares que se aplican en el caso de licencias para productos biológicos convencionales.

El procedimiento del APHIS para las solicitudes para licencias de productos biológicos veterinarios exige la presentación, junto con cada solicitud, de un "esquema de producción" que describa los procedimientos usados para la producción de cada serie de un producto. Para los productos derivados del ADN recombinante, el fabricante debe proporcionar la codificación específica del segmento de nucleótido clonado para el producto u otros segmentos de ADN. Se requieren licencias para establecer un "cultivo maestro" de una bacteria, un virus u otros microorganismos a nivel de paso específico para ser utilizada como fuente de materiales para cultivos. La inmunogenicidad de las vacunas debe ser respaldada por estudios estadísticamente válidos sobre inmunización de animal huésped, y otros de prueba y seguridad. Se exige a las compañías demostrar que pueden producir cada producto de manera constante. Deben producirse tres series consecutivas satisfactorias de un producto en la instalación de producción poseedora de la licencia. Para confirmar los resultados, se envían muestras a los Laboratorios Nacionales de Servicios Veterinarios en Ames, Iowa, para ser sometidos a pruebas.

Un esquema de clasificación de tres categorías para hibridomas y productos recombinantes, basado en características biológicas y en consideraciones de seguridad, fue publicado en el Registro Federal como parte de la política definitiva del USDA sobre la biotecnología, en junio de 1986 (51 FR 23339 - 26 de junio de 1986).

La primera categoría comprende vacunas derivadas del ADN recombinante inactivadas, bacterinas, toxoides de bacterina, subunidades de virus o subunidades de bacteria. Esos productos no viables o muertos no constituyen riesgo para el ambiente, y no presentan problemas nuevos o inusuales de seguridad. Los productos de anticuerpos monoclonales (hibridoma) usados profilácticamente o terapéuticamente, o como componentes de equipos de diagnóstico, se incluyen en esta categoría.

La segunda categoría comprende los productos que contienen microorganismos vivos que han sido alterados con el agregado o sustracción de un gen o de más de uno. Deben tomarse precauciones para asegurarse de que, al agregar o sustraer información genética específica, no se está impartiendo una mayor virulencia, patogenicidad o ventajas de supervivencia a esos organismos, mayores de las que despliegan en sus formas naturales o silvestres. Las modificaciones no deben impartir nuevos o indeseables factores de adherencia o invasión, propiedades de colonización o factores de sobrevivencia intra-huésped.

La información genética que se debe agregar o suprimir debe consistir en segmentos de ADN bien caracterizados. La información que se requiere para el otorgamiento de una licencia puede comprender el análisis de pares de base, datos sobre la secuencia, los sitios de endonucleasa de restricción y la caracterización fenotípica del organismo alterado. Se requiere también una comparación entre el organismo genéticamente diseñado y el tipo silvestre, con el propósito de identificar factores que afectan la patogenicidad.

La tercera categoría comprende productos que usan vectores vivos para transportar genes extraños recombinantes, que corresponden a la codificación para los antígenos inmunizantes y, además, o en su defecto, otros estimulantes inmunológicos. Los vectores vivos pueden transportar múltiples genes extraños recombinantes, pues están en condiciones de transportar grandes cantidades de información genética nueva.

El APHIS ha otorgado 38 licencias para productos biológicos veterinarios fabricados a partir de procesos biotecnológicos. De ellas, 33 son de la Categoría Uno, que incluye las bacterinas (5), los anticuerpos monoclonales para uso terapéutico o profiláctico (2) y los equipos para diagnóstico (26). Esos productos de la Categoría Uno han sido usados con éxito desde que el primero, una bacterina, fue autorizado mediante licencia en 1983. Han sido otorgadas cinco licencias a productos en la Categoría Dos, en todos los casos para vacunas recombinantes de virus pseudorrábico para uso en cerdos. En abril de 1989 el APHIS autorizó pruebas de campo en una isla frente a la costa de Virginia con una vacuna de virus de vaccinia vivo genéticamente diseñado, que expresa la glicoproteína del virus de la rabia. Esa prueba de campo también fue aprobada por el estado de Virginia; ahora se aguarda la aprobación por parte de los propietarios privados de la isla.

Antes de que se otorgue autorización para pruebas de campo o una licencia para vacunas de virus vivos derivados de técnicas de ADN recombinante en las categorías Dos y Tres, el APHIS realiza una evaluación ambiental de la acción propuesta, de conformidad con las disposiciones de la NEPA y las normas ministeriales. La disponibilidad de los documentos ambientales que se producen se anuncia al público mediante publicación en el Registro Federal. Las evaluaciones ambientales proporcionan al público argumentos con datos científicos sobre seguridad y un análisis exhaustivo sobre el impacto ambiental.

Otras autoridades

En ningún caso pueden los materiales biológicos de origen animal, tales como los cultivos de células, los anticuerpos monoclonales, los organismos, los vectores o los materiales afines, ser importados sin un permiso del USDA. La VSTA y las leyes generales sobre cuarentena de animales también confieren al APHIS la autoridad para regular los animales transgénicos que pueden representar un riesgo para la salud animal. Esta autoridad está fortalecida por la Orden Ejecutiva 11987 del 24 de mayo de 1977, que confiere a las dependencias ejecutivas la autoridad para restringir la introducción de especies exóticas en el ecosistema natural de Estados Unidos.

EI FSIS

La Ley Federal sobre la Inspección de la Carne y la Ley sobre la Inspección de Productos Avícolas asignan al FSIS autoridad para regular el ganado y las aves que se usan en investigaciones, con el objeto de prevenir la posible adulteración de productos cárnicos de ese origen. Las normas establecen que, antes de que se pueda beneficiar en instalaciones oficiales ganado o aves usado en investigación, debe remitirse información para demostrar que el uso de un producto biológico, fármaco animal o agente químico no supondrá la adulteración de los productos alimenticios derivados (9 CFR 309.17 y 381.7).

Plantas

Conforme a la autoridad otorgada por la Ley Federal sobre Plagas de las Plantas (FPPA) del 23 de mayo de 1957 y sus enmiendas y la Ley sobre Cuarentena de las Plantas (PQA), del 20 de agosto de 1912

y sus enmiendas, el USDA regula el movimiento en y a través de Estados Unidos de plantas, productos vegetales, plagas de las plantas y cualquier producto o artículo que pueda contener una plaga de las plantas en el momento de la movillización. Esos artículos son regulados para prevenir la introducción, diseminación o establecimiento de plagas de las plantas nuevas o no ampliamente prevalecientes en Estados Unidos. Las normas que dan sustento a esta autoridad legal se encuentran en 7 CFR, partes 300 a 399.

Específicamente, bajo las normas codificadas en el 7 CFR 330.200, la sección de Protección y Cuarentena de las Plantas del APHIS administra un programa de permisos que prohíbe el traslado de cualquier plaga de las plantas desde un país extranjero a Estados Unidos o entre estados, a menos que se haya autorizado por un permiso del USDA. El APHIS también aplica medidas correctivas para prevenir la propagación interestatal de una plaga de las plantas que constituiría un peligro para la agricultura.

El USDA publicó una norma, el 16 de junio de 1987, al amparo de la FPPA y la PQA, 7 CFR, parte 340, que establece la obligación de un permiso para la introducción de organismos de ingeniería genética que son plagas de las plantas o de las cuales el USDA sospecha que son plagas de las plantas. La Parte 340 puede verse como extensión de las normas existentes en el 7 CFR 330.200 para los productos de la tecnología de la ingeniería genética.

Esta disposición final, que entró en vigencia el 16 de julio de 1987, establece que un organismo o producto que haya sido alterado o producido mediante la ingeniería genética sea sujeto a reglamentación si el organismo donante, el organismo receptor, el vector o el agente del vector pertenece a un grupo designado en la lista del 340.2, si es un organismo no clasificado o si corresponde a la definición del APHIS de "plaga de las plantas" y se está importando, trasladando de un estado a otro o liberando en el ambiente.

La definición de "ingeniería genética" es la siguiente: "Modificación genética de organismos mediante técnicas de ADN recombinante".

La definición de "plaga de las plantas" se ha tomado de la FPPA (7 U.S.C. 150aa(c)):

"Cualquier estado de vida (incluidas las formas activas y latentes) de insectos, ácaros, nematodos, babosas, caracoles, protozoarios u otros invertebrados, bacterias, hongos, otras plantas parásitas o partes reproductivas de ellas; virus o cualesquier organismos similares a los anteriores o asociados con cualesquiera de ellos; o cualesquier agentes o sustancias infecciosos que puedan directa o indirectamente perjudicar o causar daño o enfermedad en las plantas o a cualquier planta o parte de ella, así como a cualquier producto vegetal procesado, manufacturado o en otra forma".

En resumen, se necesita obtener un permiso del APHIS en cualesquiera de los siguientes casos:

- Si el organismo ha sido genéticamente diseñado por medio de técnicas de ADN recombinante y está incluido en la lista que, según el APHIS, determina que existe un riesgo de plaga de las plantas, cumple con la definición de plaga de las plantas adoptada por el APHIS o se desconoce la clasificación.
- Si el organismo se está importando, trasladando de un estado a otro, o liberando de un ambiente confinado.

Una novedad en la parte 340 es la disposición para una solicitud de enmienda de la lista de organismos en el 340.2, por adición o supresión de un género, especie o subespecie. Una solicitud de enmienda debe contener una argumentación y material impreso de respaldo, datos o estudios inéditos, así como opiniones contrarias o datos contradictorios. Una solicitud que cumpla con esos requisitos será publicada en el Registro Federal para que sea objeto de comentarios. Si se aprueba una solicitud, se enmienda la lista en el 340.2.

Para poder solicitar un permiso según las disposiciones de la parte 340, deben presentarse dos copias por escrito de la solicitud al APHIS. El formulario de solicitud 1001 se utiliza para pedir cualesquiera de las clases de permiso:

a. Permiso para liberación en el ambiente:

- Ejemplar (no del tipo CBI) enviado al departamento de agricultura estatal del estado en el que se proyecta liberar los organismos.

- Copia (no del tipo CBI) enviada al departamento de agricultura estatal del estado destinatario.
- b. Hay disponibilidad de un permiso limitado válido por un año para el traslado interestatal de artículos regulados de manera múltiple entre instalaciones contenidas.
- c. Permiso de cortesía:
- Para agilizar el traslado de organismos no sujetos a la reglamentación bajo el 7 CFR 340.
 - Debe presentarse con 60 días de anticipación.

En el período comprendido entre julio de 1987 y el 15 de mayo de 1990, el APHIS expidió 78 permisos para pruebas de campo, de conformidad con el 7 CFR 340. Otras 15 solicitudes de permiso estaban a la espera de una decisión. Se prepararon evaluaciones ambientales para cada uno de los permisos de pruebas de campo solicitados; asimismo, se publicó un aviso de su disponibilidad en el Registro Federal, en consonancia con las disposiciones de la NEPA y de las normas ministeriales.

Entre la primera generación de pruebas de campo, en la que yo incluiría los 21 permisos otorgados en 1988, aproximadamente la mitad de las pruebas correspondió a introducción de tolerancia a herbicidas en tomate y tabaco. La otra mitad fue casi totalmente para probar la resistencia de tomates y tabaco a insectos y a enfermedades. Las aplicaciones de este año muestran una gama mucho mayor de plantas utilizadas en experimentación, incluidos arroz, maíz, papas y soya, y una gama mucho más compleja en cuanto a resistencia a las enfermedades y otras características. Tres permisos fueron otorgados para pruebas de campo de un microorganismo diseñado de forma tal que contara con un gen que es tóxico para el taladrador europeo del maíz. Con base en esta limitada muestra, creo que podemos decir que en estas pruebas de campo se están desarrollando grandes descubrimientos, relacionados con enfermedades de las plantas y rasgos de calidad en cultivos de gran importancia comercial.

JURISDICCION

La jurisdicción en cuanto a la reglamentación de los productos de la biotecnología es compartida por el USDA y la EPA en algunos casos (Ref.: 51 FR 23318; 23329; 23358-59, 26 de junio de 1986). El USDA y la EPA comparten la jurisdicción en cuanto a ciertos microorganismos destinados a usos no agrícolas pero que son también plagas de las plantas. Tales productos son regulados en forma conjunta por el USDA, conforme a la FPPA y la PQA y por la EPA conforme a la Ley sobre el Control de las Sustancias Tóxicas (TSCA). Otros microorganismos genéticamente diseñados, que son plagas de las plantas y se utilizan como plaguicidas microbiológicos, son regulados por el USDA conforme a la FPPA y la PQA y por la EPA conforme a la Ley Federal de Insecticidas, Fungicidas y Venenos Contra Roedores (FIFRA). La EPA y el USDA hacen revisiones coordinadas pero independientes, con el propósito de asegurarse de que las solicitudes de información no se dupliquen. El USDA utiliza la relación de trabajo existente con los departamentos estatales de agricultura para asegurarse de que las autoridades estatales estén informadas acerca de solicitudes de biotecnología pendientes que pueden implicar la introducción de organismos genéticamente diseñados dentro de las fronteras estatales. Las opiniones de las autoridades estatales y la información proporcionada por fuentes del estado se piden a principios del proceso de solicitud y constituyen una parte integral del procedimiento de estudio del APHIS.

COORDINACION

La coordinación intrainstitucional e interinstitucional ha sido un elemento clave en la puesta en práctica exitosa de la política federal de Estados Unidos referente a la reglamentación de la biotecnología. Dentro del USDA, la coordinación se ha logrado en el nivel administrativo mediante las actividades del Comité de Biotecnología en la Agricultura. Como ya se mencionó, la coordinación interinstitucional de las políticas ha sido confiada al BSCC. La preparación de documentos sobre las políticas adoptadas en cuanto a la seguridad biotecnológica por los representantes de la dependencia federal estadounidense, para presentación a la Organización de Cooperación Económica y Desarrollo (OCDE), también ha fomentado la cooperación y la comunicación.

El éxito que se ha registrado hasta ahora en los esfuerzos normativos federales realizados en Estados Unidos para promover el desarrollo seguro de productos desarrollados por medio de la biotecnología, ha sido verificado en evaluaciones hechas por la Oficina Estadounidense de Evaluación Tecnológica (mayo de 1988), y la Contraloría del Gobierno de Estados Unidos (junio de 1988).

CONCLUSION

Un examen del presupuesto para el Año Fiscal 1991 de Estados Unidos demuestra que ese país continuará proporcionando los recursos necesarios para analizar las pruebas de campo y tramitar solicitudes referentes a organismos de ingeniería genética, y seguirá ofreciendo un estudio exhaustivo de cualesquiera efectos potenciales que tales organismos pudieran tener en el ambiente humano. "Invertir en el Futuro" es uno de cinco amplios temas contenidos en el Mensaje del Presidente sobre el Presupuesto, que aparece como prefacio en el Presupuesto del Año Fiscal 1991. En este campo específico, la Sección III B se intitula "La Expansión de la Frontera Humana -El Espacio y la Biotecnología- y el *Super-Conducting Super Collider*". La Sección III F se titula "La Protección del Ambiente". En su mensaje, el Presidente Bush sostiene:

"Con la vista en el crecimiento futuro y en la expansión de la frontera humana, el énfasis principal del presupuesto es el de una inversión para el futuro. Propone (...) montos sin precedentes para la investigación y el desarrollo (...) y cumple con responsabilidades de protección del ambiente (...)".

El Presupuesto da prioridad a tres de las más estimulantes fronteras que actualmente se exploran. La biotecnología es una de esas fronteras prioritarias. El desafío biotecnológico consiste en "revelar los secretos de la vida misma y explotarlos para el beneficio de todos". El Presupuesto propone US\$3.6 mil millones (US\$213 millones más que en 1990) para la investigación y el desarrollo biotecnológicos. Creemos que los procedimientos actuales y los que se están estableciendo para efectuar estos estudios y análisis son razonables desde el punto de vista del solicitante y del público interesado. La información obtenida con las

primeras pruebas de campo y autorizaciones de productos resulta de vital importancia para el futuro desarrollo de productos seguros y beneficiosos. Es de interés de todos que se mantenga la relación desarrollada durante la primera etapa de pruebas, entre el sector industrial, el Gobierno, la comunidad investigadora y los grupos que tienen un interés especial dentro de la sociedad, en un contexto internacional. Además de ellos, Estados Unidos se ha comprometido a promover la armonización y la cooperación nacional e internacional en el desarrollo y supervisión normativa de las actividades biotecnológicas.

CUADRO 1

SOLICITUDES DE LIBERACION EN EL AMBIENTE
PENDIENTES PARA EL 11 DE MAYO DE 1991

SOLICITUD	COMPANIA	ORGANISMO/PROPIEDAD	ESTADO
90-023-01	Monsanto	Algodón/glifosato	AL
90-029-01	LSU	Arroz/gen marcador	LA
90-031-02	ARS/USDA	Papa/Bt	WA
90-033-01	Biotechnica	Maíz/gen marcador	IA
90-038-03	Monsanto	Soya/glifosato	IL
90-038-04	Monsanto	Soya/glifosato	AR,GA, IA,IL, IN,KY, MO,NE, OH,TN,VA NY
90-059-01	NYS Agr. Exp.Stn.	Pepino/CMV	NY
90-065-01	Canners Seed	Tomate/glufosinato	CA
90-065-06	Universidad de Kentucky	Tabaco/resistencia a virus	KY
90-071-02 (Renov. de 89-065-01)	Universidad de Kentucky	Tabaco/metalotioneína de ratón	KY
90-088-01	UpJohn	Cucurbitáceas/CMV, PRV, WMV-2, ZYMV	CA,GAM

CONT. CUADRO 1

SOLICITUDES DE LIBERACION EN EL AMBIENTE
PENDIENTES PARA EL 11 DE MAYO DE 1991

SOLICITUD	COMPAÑIA	ORGANISMO	ESTADO
90-088-02	UpJohn	Cucurbitáceas/CMV, PRV, WMV-2, ZYMV	GA
90-088-03 (Renov.de 89-300-01, 89-305-05, 89-311-01)	UpJohn	Cucurbitáceas/CMV, PRV	CA,GA,M
90-108-03	Calgene	Algodón/Bromoxinil/ Bt	HI
90-114-01	Pioneer	Alfalfa/AMV	IA
90-121-01	Universidad Pennsilvania	Arroz/gen marcador	AZ

Símbolos:

AMV	=	virus mosaico de alfalfa
PRV	=	virus <i>ring</i> spot de papaya
WMV-2	=	virus mosaico de sandía -2
ZYMV	=	virus mosaico amarillo de zucchini

CUADRO 2
PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS CON LICENCIA

PRODUCTO	CODIGO	COMPANIA	#	FECHA
<u>CATEGORIA I-A: BACTERINAS</u>				
Bacterina <u>E. coli</u> para cerdos	26R8.44	Salsbury Laboratories, Inc.	195	23-12-82
Bacterina <u>E. coli</u> -toxoides para cerdos	7850.00	Norden Laboratories	189	15-03-83
Bacterina <u>E. coli</u> para cerdos	2648.08	Salsbury Laboratories, Inc.	195	05-10-83
Bacterina <u>E. coli</u> -toxoides para cerdos	7900.R0	Norden Laboratories	189	29-06-84
Bacterina <u>E. coli</u> para cerdos	26R8.56	Norden Laboratories	189	16-07-84
<u>CATEGORIA I-B-1: USO TERAPEUTICO O PROFILACTICO</u>				
Anticuerpo monoclonal de <u>E. coli</u> para ganado recién nacido	3525.00	Molecular Genetics Inc.	284	08-11-83*
Anticuerpo monoclonal de virus pseudo-rábico	3800.00	Molecular Genetics Inc.	284	16-04-87*
<u>CATEGORIA I-B-2: USO EN EQUIPOS DE DIAGNOSTICO (ED)</u>				
ED antígeno-virus de leucemia felina	5028.02	Techamerica Group, Inc.	272	20-11-87
ED anticuerpos-peritonitis infecciosa felina	5029.00	Techamerica Group, Inc.	272	20-11-87
ED anticuerpos ELISA-anemia infecciosa equina	5514.00	Techamerica Group, Inc.	272	20-11-87
ED anticuerpos-anemia infecciosa equina	5515.21	Techamerica Group, Inc.	272	20-11-87
ED anticuerpos-reovirus de aves	5008.00	Kirkegaard & Perry Labs.	350	24-12-87
ED anticuerpos-lentivirus T-linfotrófico felino	5036.00	AgriTech Systems, Inc.	313	26-02-88

CUADRO 2 (CONT.)

PRODUCTO	CODIGO	COMPANIA	#	FECHA
<u>CATEGORIA I-B-2: USO EN EQUIPOS DE DIAGNOSTICO (ED) (cont.)</u>				
ED anticuerpos-lentivirus T-linfotrófico felino				
Y virus de leucemia felina				
ED anticuerpos-virus pseudorrábico gp-X	502A.00	AgriTech Systems, Inc.	313	08-07-88
ED antígeno-virus inmunodeficiencia felina	5111.00	AgriTech Systems, Inc.	313	01-08-88
ED anticuerpos-virus pseudorrábico	5038.00	IDEXX, Corp.	313	25-07-89
ED anticuerpos-virus pseudorrábico	5110.00	Fermenta Animal Health	272	18-08-89
ED anticuerpos-virus pseudorrábico	5110.00	Norden Laboratories	189	05-10-89
ED anticuerpos-virus pseudorrábico gp-X	5110.00	Agdia, Inc.	369	22-11-89
ED-virus leucemia felina	5028.02	IDEXX, Corp.	313	19-01-90
<u>CATEGORIA II: GENES VIVOS ELIMINADOS</u>				
Vacuna de virus pseudorrábico, virus vivo modificado	1891.R0	Fermenta Animal Health	272	16-01-86*
Vacuna de virus pseudorrábico, virus vivo modificado	1891.R0	Agriion Corp.	213	03-12-87
Vacuna de virus pseudorrábico, virus vivo modificado	1891.R0	Syntrovet Incorporated	314	29-03-88
Vacuna de virus pseudorrábico, virus vivo modificado	1891.R1	Fermenta Animal Health	272	21-02-89
Vacuna parvovirus pseudorrábico, virus vivo y muerto, Bacterina leptospira canfcola-gripotifosa-hardjo-icterhemorrágica-pomona	4889.R0	Syntrovet Incorporated	314	29-11-89
Vacuna pseudorrábica -Bacterina leptospira canfcola-gripotifosa-hardjo-icterhemorrágica-pomona	4999.R0	Syntrovet Incorporated	314	21-11-89

* finalizado

CUADRO 3
 PERMISOS OTORGADOS PARA LIBERACIONES EN EL AMBIENTE, CONFORME A LA 7 CFR 340,
 POR EL SERVICIO DE INSPECCION DE SALUD ANIMAL Y SANIDAD VEGETAL,
 MINISTERIO DE AGRICULTURA DE ESTADOS UNIDOS

NUMERO	FECHA	COMPAÑIA	ORGANISMO	ESTADO
87-229-01	25-11-87	Calgene, Inc.	Tabaco tolerante al bromoxinil	AZ
87-229-02	11-12-87	Calgene, Inc.	Tabaco tolerante al glifosato	AZ
87-208-01	21-12-87	Calgene, Inc.	Tomate tolerante al bromoximil	CA
000074	23-12-87	Calgene, Inc.	Tomate tolerante al glifosato	CA
87-226-01	28-12-87	Du Pont Co.	Tomate tolerante a la sulfonilúrea	DE
87-331-01	22-03-88	Du Pont Co.	Tomate tolerante ala sulfonilúrea	FL
87-329-02	23-03-88	Monsanto Co.	Tomate resistente a insectos lepidópteros	FL
87-329-01	23-03-88	Monsanto Co.	Tomate resistente al VMT*	FL
88-011-01	25-04-88	Monsanto Co.	Tomate resistente al glifosato	CA
88-036-01	27-04-88	Sandoz Crop Protection	Tabaco resistente a insectos lepidópteros	NC
88-054-01	28-04-88	Sandoz Crop Protection	Tabaco resistente a la sulfonilúrea	NC
88-041-01	05-05-88	Monsanto Co.	Tomate resistente al VMT*	IL
88-041-04	23-05-88	Monsanto Co.	Tomate resistente a insectos lepidopteros	IL
88-041-07	23-05-88	Monsanto Co.	Tomate tolerante al glifosato	IL
88-029-02	23-05-88	Agrigenetics Advanced Science Co.	Tomate resistente a insectos lepidopteros	WI
88-028-01	24-05-88	Agrigenetics Advanced Science Co.	Tomate resistente a VMA*	WI
88-092-01	22-06-88	Du Pont Co.	Tomate tolerante a la sulfonilúrea	DE

CUADRO 3
(CONT.)

NUMERO	FECHA	COMPANIA	ORGANISMO	ESTADO
88-027-03	06-06-88	Iowa State University	Tabaco expresando proteínasa quimérica inhibidor II promotor de gen ATC	IA
87-355-01	25-05-88	Crop Genetics Intl.	<u>Clavibacter xyli</u> , sub. <u>cynodontis</u> , expresando gen delta-endotoxina de <u>Bacillus thuringiensis</u> , sub. <u>kurstaki</u> , en maíz	MD
88-091-01	28-07-88	Du Pont Co.	Tabaco expresando gen productor de quitinasa	DE
88-236-01	14-12-88	Calgene, Inc.	Tomate con gen antisentido de enzima endopoligalacturonasa	HI
88-314-05	22-02-89	Monsanto Co.	Tomate expresando gen delta-endotoxina de <u>Bacillus thuringiensis</u> , sub. <u>kurstaki</u>	FL
88-333-02	13-03-89	Rohm & Haas	Tabaco expresando gen delta-endotoxina de <u>Bacillus thuringiensis</u> , var. <u>berliner</u>	NC
88-351-12	30-03-89	Calgene, Inc.	Tomate tolerante al glifosato	CA
88-344-07	06-04-89	Calgene, Inc.	Tomate con gen antisentido de enzima endopoligalacturonasa	CA
88-351-13	13-04-89	Agracetus	Algodón expresando gen delta-endotoxina de <u>Bacillus thuringiensis</u> , sub. <u>kurstaki</u>	MS
89-030-04	26-04-89	Monsanto Co.	Papa; virus X/Y y enrollado de hoja	IL
89-047-04	26-04-89	Monsanto Co.	Tomate tolerante al Bt	IL
88-355-01	27-04-89	CGI	Cx/C/Bt en maíz	IL, MD, MN, NE

CUADRO 3
(CONT.)

NUMERO	FECHA	COMPANIA	ORGANISMO	ESTADO
89-030-02	28-04-89	Monsanto Co.	Tomate tolerante al Bt	CA
89-030-03	03-05-89	Monsanto Co.	Papa tolerante al virus X/Y	ID
89-034-10	03-05-89	Monsanto Co.	Algodón tolerante al glifosato	AL
89-034-11	04-05-89	Monsanto Co.	Soya tolerante al gliosato	IL
89-034-12	08-05-89	Monsanto Co.	Soya tolerante al glifosato	AR
89-034-15	08-05-89	Monsanto Co.	Soya tolerante al gliosato	TN
89-065-01	19-05-89	Univ. of Kentucky	Tabaco con metalotioneina de ratón	KY
89-047-07	24-05-89	Calgene, Inc	Algodón tolerante al bromoxynil	MS
89-038-03	06-06-89	Northrup King	Alfalfa tolerante al glufosinato	CA
89-053-01	22-06-89	CGI	Cx/c/Bt en arroz	MD
89-038-01	30-06-89	Northrup King	Alfalfa tolerante al glufosinato	MN
89-073-01	30-06-89	Monsanto Co.	Tomate/MVT/VMT0	IL
89-097-01	30-06-89	Iowa State Univ.	Tabaco con gen ATC	IA
89-116-20	06-07-89	Biotechnica	Tabaco con gen DHPAS	WI
89-074-01	13-07-89	Calgene, Inc.	Tabaco/BT/Cpti	CA
89-109-03	28-07-89	Iowa State Univ.	Alamo con gen CTA	IA
89-136-01	11-08-89	Pioneer	Alfalfa resistente a VMA	CA
89-136-04	14-08-89	Calgene, Inc.	Tabaco tolerante al glifosato	CA
89-172-01	14-08-89	New York State	Pepino/VMP	NY
		Agr. Exp. Strn., Geneva		
89-192-01	10-10-89	Calgene, Inc.	Algodón tolerante al bromoxynil	HI

CUADRO 3
(CONT.)

NUMERO	FECHA	COMPARIA	ORGANISMO	ESTADO
89-150-01	11-10-89	Monsanto Co.	Algodón/Bt/glifosato	HI
89-208-01	21-11-89	Monsanto Co.	Soya tolerante al glifosato	PR
89-278-01	23-01-90	Monsanto Co.	Tomate/Bt	FL
89-278-02	02-02-90	Monsanto Co.	Tomate/Bt	FL
89-320-01	12-02-90	Calgene, Inc.	Tomate con gen antisentido de enzima endopoligalacturonasa	FL
89-293-01	14-02-90	Monsanto Co.	Tomate/VMT/VMT0	FL
89-220-01	15-02-90	Univ. California, Davis	Mueces con genes marcadores	CA
89-290-01	16-02-90	Auburn Univ.	Xanthomonas con genes marcadores	AL
89-257-04	21-02-90	USDA/ARS	Papa con genes marcadores	ID
89-300-01	21-02-90	UpJohn	Cucurbitáceas/VMP y/o VRP	MI
89-305-01	01-03-90	UpJohn	Cucurbitáceas/VMP y/o VRP	CA
89-305-03	01-03-90	UpJohn	Cucurbitáceas/VMP y/o VRP	CA
89-311-01	01-03-90	UpJohn	Cucurbitáceas/VMP y/o VRP	GA
90-019-01	19-03-90	Calgene, Inc.	Tomate con gen antisentido de enzima endopoligalacturonasa	CA
89-326-03	21-03-90	Ciba-Geigy	Tabaco/Bt	NC
89-339-01	05-04-90	Northrup King	Algodón/Bt/Glifosato	MS
90-016-04	11-04-90	Calgene, Inc.	Algodón tolerante al bromoxinil	MS,AZ
90-025-01	16-04-90	Monsanto Co.	Algodón/Bt	AZ,IL
89-362-01	19-04-90	Rohm & Haas	Tabaco/Bt	NC

CUADRO 3
(CONT.)

NUMERO	FECHA	COMPANIA	ORGANISMO	ESTADO
90-032-03	19-04-90	Monsanto Co.	Papa/Bt o virus X/Y y enrollado de hoja	IL
90-043-02	19-04-90	UpJohn	Tomate/VMT	MI
90-032-02	27-04-90	Monsanto Co.	Algodón/Bt	AL, AZ, CA, LA, MS, TX
90-038-02 (Renov. de 89-30-02)	07-05-90	Monsanto Co.	Tomate/Bt	CA
90-032-01	08-05-90	Monsanto Co.	Papa/virus X/Y y enrollado de hoja	WA
90-016-01	09-05-90	Crop Genetics	CxC/Bt en maiz	MD
90-038-05	09-05-90	Monsanto Co.	Soya tolerante al glifosato	AR, IL, MD
90-066-01	09-05-90	Calgene, Inc.	Tomate con gen anti-sentido de enzima pectalítica o ruta de citoquinina	CA
90-025-05	10-05-90	Monsanto Co.	Algodón tolerante al glifosato	AZ, IL
90-044-05	11-05-90	Du Pont Co.	Algodón tolerante a la sulfonilúrea	MS

Símbolos:

ACT = acetil transferasa de cloranfenicol VMT = virus mosaico del tabaco
 VMT0 = virus mosaico del tomate VMP = virus mosaico del pepino
 VMA = virus mosaico de la alfalfa VRP = virus ringspot de pepaya
 VMS2 = virus mosaico de sandía VMS2 = virus mosaico amarillo de zucchini

BIBLIOGRAFIA

- ANIMAL AND PLANT HEALTH INSPECTION SERVICE. 1987. Plant Pests; Introduction of Genetically Engineered Organisms or Products; Final Rule, 52 FR 22882-22914, 16 de junio.
- BOYCE THOMPSON INSTITUTE FOR PLANT RESEARCH. 1987. Regulatory Considerations; Genetically Engineered Plants. San Francisco, CA. Center for Science Information
- GIBBS J.N.; COOPER I.P.; MACKLER B.F. 1987. Biotechnology and the Environment. International Regulations.
- KORWEK E.L. 1981. The NIH Guidelines for Recombinant DNA Research and the Authority of FDA to Require Compliance with Guidelines. *Jurimetrics Journal* (spring): 264-283.
- MEDLEY E.; TERRY L. 1988. Issues in Assessing the Environmental Impact of Veterinary Biologics Produced through Biotechnology. *Food Drug Cosmetic Law Journal* (November): 821-29.
- NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES. 1987. Introduction of Recombinant DNA-Engineered Organisms into the Environment: Key Issues. Washington, D.C. National Academy Press.
- _____. 1989. Field Testing Genetically Modified Organisms: Framework of Decisions. Washington, D.C. National Academy Press.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL. 1987. Committee on a National Strategy for Biotechnology in Agriculture, Agricultural Biotechnology, Washington, D.C. National Academy Press.
- OFFICE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY POLICY. 1986. Coordinated Framework for Regulation of Biotechnology: Announcement of Policy and Notice for Public Comment, 51 FR 23302-23350, 26 de junio.
- _____. 1985. Coordinated Framework for Regulation of Biotechnology: Establishment of Biotechnology Science Coordinating Committee: Notice, 50 FR 47176-47195.

OFFICE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY POLICY. 1984. Proposed (SIC) for a Coordinated Framework for Regulation of Biotechnology: Notice, 49 FR 50898-50905.

SHAPIRO S. 1990. Biotechnology and the Design of Regulation. Ecology Law Quarterly 17:1.

U.S. CONGRESS, OFFICE OF TECHNOLOGY ASSESSMENT. NEW DEVELOPMENTS IN BIOTECHNOLOGY. 1987. Field Testing Engineered Organisms: Genetic and Ecological Issues. Washington, D.C. U.S. Government Printing Office, OTA-BA-350.

_____. 1987. Public Perceptions of Biotechnology. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, OTA-BP-BA-45.

U.S. GENERAL ACCOUNTING OFFICE. 1988. Biotechnology; Managing the Risks of Field Testing Genetically Engineered Organisms. Washington, D.C., GAO/RCED-88-27.

WATSON J.D.; TOOZE J. 1981. The DNA Story. San Francisco, CA. W.H. Freeman & Co.

REGULACION GUBERNAMENTAL DE LOS PRODUCTOS DE LA NUEVA BIOTECNOLOGIA: LA PERSPECTIVA DE ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.¹

Henry I. Miller, M.D.²

INTRODUCCION

Hay muchos estereotipos de los burócratas. Han dado lugar, por ejemplo, a esa expresión tan temida en el mundo: "yo soy del gobierno y estoy aquí para ayudarle". De hecho, en algunos casos, la industria, los académicos y el público por igual han tenido razón en estar descontentos con regulaciones gubernamentales. La década pasada de regulación de los productos y procesos de la nueva biotecnología ha representado, al mismo tiempo, la mejor y la peor de las situaciones. La supervisión por parte del Instituto Nacional de Salud de EE.UU. (U.S. National Institute of Health, NIH) se ha liberalizado, con lineamientos para investigaciones de laboratorio progresivamente menos restrictivos. El enfoque de la Administración para Alimentos y Drogas (FDA) -que trata a los nuevos productos de manera similar a los producidos por otras formas- ha sido validado por alrededor de 1000 productos, 350 de ellos aprobados para la venta y el resto para pruebas clínicas. En el aspecto negativo, se han sobrerregulado las liberaciones deliberadas, o pruebas de campo. Varios países europeos han sido innecesariamente restrictivos, y han pagado el precio de ver reducida la actividad de investigación y desarrollo (I y D). En EE.UU., un clima regulador intermitentemente paralizante y la falta de comprensión por parte del

¹ Otra versión de este manuscrito fue presentada a la Conferencia Internacional Organizada por el Consejo para la Investigación Agropecuaria y Forestal de Suecia (*Swedish Council for Forestry and Agricultural Research*) y por el Comité Sueco asesor sobre ADN Recombinante (*Swedish Recombinant DNA Advisory Committee*), llevado a cabo en Sollentuna, Suecia, entre el 11 y el 14 de marzo de 1990. Será publicada en las memorias de dicha Conferencia.

² Director, Oficina de Biotecnología, Administración Federal de Alimentos y Drogas (*USFDA*), EE.UU.

público ha desincentivado la I y D en ciertas áreas. Investigadores académicos e industriales se han alejado de la investigación de campo con organismos recombinantes y ha decaído el interés de los inversores en compañías de este sector.

La aparición y perseverancia de ambientes reguladores hostiles puede ser trazada hasta la diseminación de mitos sobre la nueva tecnología que no han sido balanceados por un esfuerzo vigoroso de educación pública. Esto es una lástima, ya que, de hecho, la gran mayoría de las aplicaciones de la nueva biotecnología son similares, tanto desde el punto de vista teórico como experimental, a las ubicuas prácticas de la "vieja biotecnología", aceptadas por todos, y que han demostrado ser seguras.

La FDA ha utilizado procesos regulatorios ya existentes para evaluar y aprobar numerosos productos de las nuevas biotecnologías, y hay muchos más en vías de ser evaluados. Esta oficina está abocada a refinar aún más los procedimientos para evaluar nuevos fármacos. Cambios recientes en las normas de la FDA permitirán que los pacientes que así lo requieran tengan acceso a medicamentos aún en proceso de investigación y acortarán la duración del proceso de revisión. Las decisiones de la FDA tienen un impacto profundo en la atención a enfermos y el desarrollo comercial y es imprescindible que las decisiones de esta oficina se basen exclusivamente en un análisis científico sólido. Un proceso de revisión de alta calidad impulsado por una base de investigación fuerte puede promover el desarrollo de nuevas y prometedoras terapias y acelerar la aparición de productos médicos seguros y novedosos. El proceso de revisión de fármacos es difícil y complejo y la aprobación de un producto dañino o el retraso innecesario de un fármaco beneficioso pueden tener consecuencias desastrosas. La FDA debe evitar ambos tipos de error.

BIOTECNOLOGIA Y EVALUACION DE RIESGO

Desde que el descubrimiento de las técnicas de ADN recombinante (ADNr) y de los hibridomas dio lugar al nacimiento de la "nueva" biotecnología, hace más de una década, a menudo se ha discutido si los productos resultan de una verdadera ruptura tecnológica o son simples refinamientos o extensiones de la tecnología anterior. La respuesta es

de importancia para decidir si los métodos de análisis de riesgo o de evaluación de riesgo existentes son apropiados para los nuevos procesos y productos. Este tema es crucial ya que el objetivo de dichas evaluaciones de riesgo es proporcionar a los científicos, los reglamentadores gubernamentales y otras personas, una medida de la seguridad del ensayo o el uso de un producto, y pautas sobre el manejo del riesgo que hubiese.

Según Fiskel y Covello (1985), la literatura de evaluación o análisis de riesgo generalmente define riesgo como el potencial para consecuencias adversas de una actividad o evento. La evaluación del riesgo es el proceso de obtener medidas cuantitativas o cualitativas de los niveles de riesgo, inclusive estimaciones de posibles consecuencias para la salud y otras. Los componentes o la técnica de evaluación de riesgo pueden ser encontrados en varias fuentes (Covello y Fiskel 1985). Un análisis de riesgo adecuado demanda el reconocimiento explícito de los supuestos de que se parte y la consecuente incertidumbre de los resultados derivados. Trataremos de colocar la vieja y la nueva biotecnología en perspectiva enfatizando que:

- La biotecnología, definida como "la aplicación de organismos y sistemas biológicos a procesos técnicos e industriales", no es una entidad unitaria.
- La "nueva biotecnología" no es tan radical y novedosa como muchas veces se la presenta
- No hay evidencia de que existan riesgos particulares ni en las manipulaciones con ADN recombinante *per se* ni en el movimiento de genes entre organismos no relacionados (*National Academy of Sciences* 1987).
- Una vasta experiencia con macroorganismos y microorganismos manipulados por la naturaleza o por el ser humano nos da una perspectiva útil e importante para las aplicaciones actuales y futuras, tanto científicas como comerciales.
- La seguridad adquirida por medio de la reglamentación gubernamental puede ser conseguida solamente a un costo determinado; hay un punto a partir del cual ni las regulaciones más

estrictas ni los mayores gastos de recursos garantizan mayor seguridad.

- Existen tipos, o clases, de pruebas propuestas –y seguramente de experimentos individuales– que no requieren evaluación de riesgo para cada una de ellas por parte de autoridades gubernamentales.
- La sobrerregulación tiene efectos negativos primarios y secundarios en la investigación y desarrollo.

Adicionalmente, describiré en más detalle el enfoque y la experiencia de la FDA en relación a los productos de la nueva biotecnología.

El propósito del enfoque de la FDA para la regulación de productos biotecnológicos –y, por supuesto, del marco coordinado del Gobierno de los EEUU (*Federal Register* 1986)– es minimizar los riesgos potenciales y, al mismo tiempo, incentivar la innovación, el desarrollo y la disponibilidad de nuevos productos. Debemos reconocer, sin embargo, que los productos no solo *tienen que ser seguros*, sino que el público debe confiar en su seguridad. En ese sentido, la llegada de la nueva biotecnología representa un nuevo desafío que involucra tanto la percepción como la realidad. Sólo si podemos corregir concepciones erradas y eliminar los mitos dañinos que se han desarrollado alrededor de la palabra "biotecnología", se podrá desarrollar en su plenitud el potencial de la misma.

LOS MITOS

Primer mito: La biotecnología es una entidad homogénea

Uno de los mitos es que la biotecnología es algo discreto y homogéneo, y un corolario de ello es que existe una "industria biotecnológica" que puede, o debe, ser rígidamente controlada. Esta posición es errónea y superficial. Biotecnología es meramente un término globalizante para un grupo de tecnologías útiles y "posibilitadoras" con un amplio rango de aplicaciones en la industria y el comercio. Una definición de trabajo útil, utilizada por varias agencias del Gobierno de los EE.UU. es: "la aplicación de sistemas y organismos biológicos a procesos técnicos e industriales". Esa definición incluye procesos tan diferentes como acuicultura, forestería, la producción de enzimas para detergentes

y la ingeniería genética, que permite la creación de bacterias para limpiar derrames de petróleo, matar larvas de insectos o producir insulina.

La biotecnología incluye, por lo tanto, numerosos procesos completamente diferentes que producen, a su vez, una cantidad aún mayor de productos disímiles para una serie de diversas aplicaciones. Esos procesos y productos son tan diversos y tienen tan poco en común entre sí que es difícil realizar generalizaciones válidas sobre ellos para cualquier fin. Por esa falta de características similares, sistemáticas, no puede legislarse de manera demasiado efectiva sobre biotecnología; no puede controlarse de la misma manera uniforme que se controla, por ejemplo, la industria de minería del carbón.

La diversidad de la biotecnología demanda que la regulación de tantos diferentes productos finales sea realizada por diferentes agencias gubernamentales. A medida que varía el uso del producto, varía la jurisdicción de la agencia (*Federal Register 1984 y 1986*) y la naturaleza de la evaluación de los productos por parte de las mismas. La revisión que pueda hacer la EPA de una enzima utilizada como limpiadora de desagües será diferente de la revisión que la FDA haga de esa enzima para ser inyectada en los pacientes con el propósito de disolver coágulos sanguíneos (*Federal Register 1984*). La diversidad de productos y de sus aplicaciones constituye un argumento en contra de la utilidad de la legislación o regulación que intenta cubrir agrupaciones no naturales tales como "biotecnología", "ingeniería genética" o "liberaciones voluntarias" (Miller 1986).

Segundo mito: La biotecnología y la ingeniería genética son nuevas

Un segundo mito es que la biotecnología es nueva. Todo lo contrario: muchas formas de biotecnología se han utilizado durante milenios. Con anterioridad al año 6000 a.C., los sumerios y los babilonios explotaron la capacidad de la levadura para producir alcohol y elaboraron cerveza. Un dibujo de los antiguos preparando y fermentando el grano y guardando la mezcla ha sido conservado para la posteridad en un jeroglífico (Demain y Solomon 1981). La ingeniería genética es un subgrupo de la biotecnología aún más antiguo: la manipulación indirecta de los genes de un organismo mediante apareamientos dirigidos de animales y plantas, asociados con la selección para el mejoramiento de características deseadas. Durante ese proceso de domesticación se realizan cambios a nivel del organismo

como un todo: la selección se hace para fenotipos deseados, y los cambios genéticos, normalmente mal caracterizados, ocurren de forma concomitante. Las nuevas tecnologías, en cambio, permiten modificar el material genético al nivel celular o molecular. Esas nuevas técnicas permiten variantes más precisas y deliberadas de la ingeniería genética y, en consecuencia producen resultados mejor definidos y más predecibles. Sin embargo, mantienen los objetivos de la domesticación tradicional.

A partir de la temprana domesticación de microorganismos para la modificación de alimentos, la industria ha utilizado métodos genéticos clásicos para producir muchos organismos valiosos. Un excelente ejemplo de ello es el mejoramiento genético de *Penicillium chrysogenum*, el hongo que produce la penicilina: mediante diferentes métodos, que incluyen el estudio de miles de aislados y el uso de mutágenos para acelerar la variación, se han incrementado los rendimientos de penicilina en más de 100 veces durante las últimas décadas. Hay varios ejemplos similares. La fermentación microbiana se emplea en todo el mundo para producir muy diversas sustancias, incluidos detergentes industriales, antibióticos, solventes orgánicos, vitaminas, aminoácidos, polisacáridos, esteroides y vacunas (*WHO Working Group 1985*). El valor de éstos y otros productos similares de la biotecnología convencional excede los *US \$ 100 000 millones* anuales. Hoy, con la identificación de genes responsables de la biosíntesis de varios antibióticos, la búsqueda empírica de productos mejorados o de mejores rendimientos es sustituida por la introducción de cambios genéticos específicos.

Sumado a esas aplicaciones industriales en ambientes contenidos, ha habido varias "liberaciones deliberadas" de microorganismos beneficiosas en el medio ambiente, incluidos insectos, bacterias y virus. La liberación de insectos fue utilizada con éxito para el control de malezas en Hawaii a comienzos del siglo XX (*Klingman y Coulson 1982*). Otros ejemplos son el exitoso programa de control biológico de St. Johnswort (*Klamath Weed*) con insectos, durante las décadas de los años cuarenta y cincuenta en California, y la utilización más reciente de un patógeno del tipo de la roya para controlar la maleza *skeleton-weed* en Australia. Esta área de investigación se mantiene activa; es promovida por un Grupo Permanente para el Control Biológico de Malezas (*Working Group on Biological Control of Weeds*), supervisada en forma conjunta por el Ministerio del Interior y el de Agricultura (*Department of the Interior y Department of Agriculture*).

Existen actualmente más de una docena de agentes pesticidas microbianos aprobados y registrados por la Agencia de Protección Ambiental de los EE.UU.; esos organismos son comercializados en cientos de diferentes productos para ser utilizados en agricultura, manejo forestal y control de insectos (Betz *et al* 1983). En otra área de importancia, preparaciones que contienen la bacteria *Rhizobium*, que mejora el crecimiento de leguminosas (p.ej. soya, alfalfa, frijoles), se han vendido en este país desde finales del siglo XIX. Esos productos permiten a las leguminosas producir fertilizante nitrogenado a partir del aire.

Las "liberaciones deliberadas" más ubicuas de organismos genéticamente modificados han sido realizadas durante la vacunación de poblaciones humanas y animales con virus vivos atenuados. Los virus vivos modificados mediante diferentes técnicas y licenciadas en Estados Unidos incluyen: paperas, sarampión, rubéola, poliomielitis y fiebre amarilla. La inoculación de vacunas virales significa no sólo la infección del recipiente, sino también la posibilidad de transmitir el virus y su propagación seriada a la comunidad. Sin embargo, es notable que ninguna de las vacunas de virus se haya establecido en el ambiente, a pesar de su presencia en él. Por ejemplo, la existencia de líneas de vacunas de virus de pollo en el alcantarillado de EE.UU. y del Reino Unido indica la continua administración y excreción de virus vivo de vacunas, más que la propagación seriada en la comunidad (Kilbourne s/f).

Las vacunas virales producidas con técnicas genéticas viejas para eliminar su virulencia han sido extremadamente efectivas a lo largo y ancho del globo; han erradicado por completo el temido virus de la viruela. A pesar de ocasionales reacciones adversas, las vacunas sólo tienen rival con la Revolución Verde (basada en plantas genéticamente modificadas) como promotoras de mayor longevidad humana y mejor calidad de vida. Las más recientes técnicas biotecnológicas, incluido el ADN recombinante, ya proporcionan métodos más precisos, mejor comprendidos y más predecibles para manipular el material genético de virus y de microorganismos más complejos con esos fines.

Tercer mito: "Lo desconocido es de mayor relevancia que lo conocido en lo que a propiedades ecológicas de los microbios se refiere" (Sharpless 1987)

Esta es una posición muy negativa. Uno podría sustituir "propiedades ecológicas de los microbios" por "las funciones de las mutaciones en la vacuna de virus de polio"; esos factores desconocidos no nos han impedido utilizar durante tres décadas, en forma segura, la vacuna de polio de virus atenuado, desarrollada en forma empírica. La posición es particularmente dudosa para muchos microorganismos de interés comercial, *Pseudomonas syringae*, *Thiobacillus sp.*, *Bacillus thuringiensis*, *Bacillus subtilis*, *Rhizobium* y *Baculovirus*, entre otros, así como también microbios utilizados en la fermentación de pan, quesos, vino, cerveza y yogurt. Por el contrario, la gran mayoría de los microbios son esenciales para los procesos de los ecosistemas o son beneficiosos para el ser humano. Solamente una fracción de ellos son patógenos o dañinos de alguna forma.

Hasta el reciente furor desatado en torno a los organismos creados por "ingeniería genética", las pequeñas pruebas de campo con microbios modificados por técnicas clásicas habían sido exceptuadas de las reglamentaciones de pesticidas y de sustancias tóxicas en EE.UU., con un récord de seguridad admirable. El método científico y la experiencia previa aplicada en términos lógicos a la evaluación de riesgo, nos permiten hacer predicciones útiles.

Cuarto mito: Nuevas técnicas de ingeniería genética crearán nuevos y peligrosos organismos

Se ha exagerado tremendamente el nivel de novedad de microorganismos y macroorganismos creados por técnicas nuevas de ingeniería genética. Después de todo, una planta de maíz a la que se le ha incorporado un gen para la síntesis de *Bacillus thuringiensis* sigue siendo una planta de maíz. La *E. Coli K-12*, que ha sido programada para producir α -interferón por medio de técnicas de ADN recombinante, en realidad difiere muy poco de sus hermanas que producen solamente moléculas bacterianas. Mas aún, la naturaleza ha intentado innumerables recombinaciones aún entre organismos alejados entre sí mediante distintos mecanismos (Davis 1976). Las bacterias pueden incorporar ADN desnudo, aunque ineficientemente; en la naturaleza hace ya tiempo que han estado expuestas a ADN de la lisis de células de mamíferos -por ejemplo, en los intestinos, en cuerpos en descomposición y en heridas infectadas-. Solamente la población humana excreta alrededor de 10^{22} bacterias por día; por lo tanto, durante los últimos 10 millones de años,

es muy probable que hayan aparecido un sinnúmero de híbridos de bacterias y mamíferos probados y descartados por la selección natural. Un argumento análogo puede hacerse, por supuesto, con respecto a hongos, bacterias, virus y plantas.

Kilbourne ha enfatizado que tanto las limitaciones ecológicas como las genéticas operan para prevenir la emergencia de variantes de virus hipervirulentas, aunque las mutaciones puntuales pueden alterar la virulencia. Si bien las variaciones que continuamente se dan en gran escala en la naturaleza producen ocasionalmente un patógeno modificado (como el virus de la influenza de virulencia incrementada, o HIV-1), tenemos que preguntarnos qué probabilidades existen de que produzcan de un solo golpe un patógeno serio a partir de un no patógeno. Debemos preguntar, además, cómo se comparan las probabilidades de un evento que surja de cambios en pequeña escala realizados por el hombre comparados con el enorme "ruido" de fondo que produce la naturaleza.

Dado que la evolución continuamente crea novedad, la distinción entre "natural" y "no natural" (o "novedoso") no está clara; es, además, irrelevante. Novedad no es sinónimo de peligroso ni, por supuesto, implica incertidumbre.

Quinto mito: La manipulación genética transforma un organismo inocuo en un patógeno

Una preocupación común es que la manipulación genética puede, inadvertidamente, transformar un organismo inocuo en patógeno. Sin embargo, esa suposición ignora la complejidad y la multidimensionalidad de la naturaleza de lo patogénico. Este no es un "rasgo" producido por algún gen omnipotente; más bien requiere la evolución de un conjunto especial de propiedades que incluyen una cantidad de genes. Un patógeno tiene que poseer dos características generales, que son en sí mismas multifactoriales. Primero, tiene que ser capaz de metabolizar y multiplicarse dentro o sobre los tejidos huéspedes; esto es, la tensión de oxígeno y el pH tiene que ser satisfactoria, la temperatura tiene que ser adecuada y debe existir un medio nutritivo favorable. Segundo, suponiendo un rango aceptable para todas las condiciones necesarias para el metabolismo y la multiplicación, el patógeno tiene que ser capaz de resistir los mecanismos de defensa del huésped por un período de

tiempo suficientemente largo para alcanzar la intensidad requerida para producir la enfermedad.

El organismo tiene que estar meticulosamente adaptado a su estilo de vida patogénico. Incluso un gen que especifique una toxina potente no va a convertir una humilde bacteria en una fuente efectiva de epidemia —ni aún de enfermedad localizada— a menos que estén presentes otros muchos rasgos necesarios. Estos incluyen, al menos, resistencia a las enzimas, a los anticuerpos y a los fagocitos en el huésped; habilidad para adherirse a superficies específicas, y habilidad para sobrevivir con los nutrientes provistos por el huésped. Ninguno de esos rasgos confiere patogenicidad, aunque una mutación que afecte a cualquier rasgo esencial puede eliminarla.

Una consideración particularmente importante es que la patogenicidad "severa" es más exigente, y de más rara ocurrencia en la naturaleza, que las patogenicidades más suaves. Por lo tanto, la probabilidad de crear irradvertidamente un organismo capaz de producir una catástrofe médica es extremadamente pequeña.

Sexto mito: Toda tecnología es intrínsecamente peligrosa

Otro mito es que el uso de toda nueva tecnología es peligroso. Las bases para este punto de vista pueden ser temores atávicos a perturbar el orden natural y quebrar tabúes primitivos sumados a la poca familiaridad con los aspectos estadísticos del riesgo. Los transmisores de este mito citan los riesgos en los lugares de desecho de residuos tóxicos y los problemas técnicos de la industria nuclear, pero ignoran los enormes éxitos de las comunicaciones telefónicas, de la vacunación, de las transfusiones sanguíneas, de los microprocesadores, y de la domesticación de animales, plantas y microbios. Es importante recordar que los "críticos" predijeron la electrocución con los primeros teléfonos, la creación de monstruos humanos a partir de los primeros intentos de Jenner de vacunar contra la viruela, y la imposibilidad de encontrar sangre adecuada para las transfusiones. De hecho dijeron que "los costos van a ser demasiado altos; no hay nada gratis en este mundo".

Ninguna persona responsable negará que las nuevas prácticas, procesos o productos de la biotecnología pueden ser peligrosos de alguna forma. Algunos de esos peligros son bien conocidos: trabajadores que purifican antibióticos han experimentado en algunas

oportunidades reacciones alérgicas; criadores de abejas han sido picados; trabajadores de laboratorios han sido infectados con bacterias patógenas; las vacunas a veces producen algunas reacciones adversas.

Asimismo, hubo ejemplos de introducción de especies exóticas, tales como el "gorrión inglés" y la "polilla gitana" (*Gypsy moth*), que han tenido serios efectos económicos. Algunas veces se establece analogía entre la introducción de esos organismos exóticos y las posibles consecuencias de pruebas de campo con organismos modificados por nuevas técnicas. Sin embargo, la comparación es falaz, pues se basa en el supuesto de que manipulaciones con ADN recombinante pueden alterar las propiedades de un organismo de forma totalmente impredecible, lo cual motivará que afecte de manera adversa al medio ambiente. Tanto la teoría como la experiencia indican que esto es altamente improbable.

Generalmente, las introducciones serán de organismos autóctonos, que difieren mínimamente (muchas veces sólo por la inserción o eliminación de un solo gen estructural) de los organismos que ya existen en el medio ambiente, y que no van a poseer ventajas selectivas sobre los tipos salvajes. Estarán sujetos a las mismas limitaciones físicas y biológicas de su entorno, igual que sus progenitores no modificados. Como ya se ha señalado, una planta de maíz que tiene un gen incorporado para la síntesis de la toxina *Bacillus thuringiensis* es, después de todo, una planta de maíz. Por lo tanto, los cruzamientos selectivos y las pruebas de plantas domesticadas, de animales y de microbios, con los cuales hay una vasta experiencia y que presentan un récord admirable de seguridad, constituyen un modelo más aplicable que la introducción de organismos exóticos para los organismos modificados por las técnicas de la nueva biotecnología.

De cualquier forma, un complejo y extenso aparato regulador en numerosas agencias de EE.UU., ha supervisado por mucho tiempo la seguridad de plantas y animales de consumo humano, fármacos, pesticidas y otros productos que pueden ser producidos por la biotecnología. Hay razones para esperar que la situación continúe así y que no detenga la innovación. Quizá nunca habrá nada gratis, pero frecuentemente podemos hacerlo algo de excelente valor.

LA APLICABILIDAD DE METODOS DE EVALUACION DE RIESGOS PARA USOS AMBIENTALES

Entre quienes poseen conocimientos científicos sobre los nuevos métodos de manipulación genética, hay consenso en que los métodos de evaluación de riesgos son adecuados para las aplicaciones ambientales de sus productos, ya que se cuenta con un gran volumen de conocimiento sobre el mundo biológico. Existen varios procedimientos apropiados disponibles, incluidos análisis determinísticos con rangos de confianza, revisiones cualitativas y evaluación probabilística de riesgo (Covello y Fiskel 1985). Si bien es cierto que la evaluación de riesgo no es una disciplina exacta y predictiva, estamos de acuerdo con la conclusión de un reporte de la *National Science Foundation* de que los métodos disponibles proporcionan una base útil y "un medio sistemático de organizar una serie de conocimientos relevantes sobre el comportamiento de microorganismos en el medio ambiente" (Covello y Fiskel 1985). La necesidad de la evaluación de los riesgos de la nueva biotecnología no reside en métodos nuevos, sino, mas bien, en asegurar la corrección de los supuestos que los soportan. Para la evaluación de riesgos, como para muchos otros aspectos de la nueva biotecnología, los nuevos productos manufacturados con nuevos procesos no necesariamente necesitan nuevos paradigmas científicos o reguladores.

Esta posición está apoyada por el informe de 1987 de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos, *Introducción al Ambiente de Organismos Creados por ADN-recombinante: Temas Centrales (National Academy of Sciences 1987)*. Esta histórica declaración de política, al dar una perspectiva clara y autorizada sobre introducciones planificadas, ha tenido un amplio impacto tanto en EE.UU. como en el orden internacional. Algunas de sus conclusiones y recomendaciones mas importantes son las siguientes:

- Las técnicas de ADNr constituyen una forma poderosa y segura de modificar organismos.
- Organismos genéticamente modificados contribuirán de manera sustancial a mejorar los servicios de salud, a la eficiencia agrícola y a disminuir varios de los problemas ambientales más severos, que

han surgido de una extensa dependencia de los productos químicos, tanto en la agricultura como en la industria.

- No existe evidencia de que existan peligros específicos en el uso de técnicas ADNr o en el movimiento de genes entre organismos no relacionados.
- Los riesgos asociados con la introducción de organismos creados a través de ADNr son los mismos, en general, que los asociados con la introducción de organismos inmodificados y con los modificados por medio de otros métodos.
- La evaluación de riesgos asociados con la introducción de organismos ADNr en el medio ambiente debe basarse en la naturaleza del organismo; el ambiente en el que se va a introducir debe ser independiente del método de creación *per se*.

Un reciente *addendum* al reporte de la NAS hecho por el Consejo Nacional de Investigación (*National Research Council, NRC*) enfatiza repetidamente (*National Science Academy 1989*):

"no existe diferenciación conceptual entre la modificación de plantas y microorganismos por métodos clásicos y las técnicas moleculares que modifican el ADN y transfieren genes" (ya sea en el laboratorio, en el campo o en introducciones al ambiente en gran escala).

A continuación el informe citado señala las implicaciones de esa formulación: 1) el "producto" de la modificación genética y de la selección constituye la base fundamental para las decisiones sobre la introducción de plantas o microorganismos, y no el "proceso" por medio del cual los productos fueron obtenidos; 2) "la información sobre el proceso utilizado para producir un organismo genéticamente modificado es importante para entender las características del producto", pero "la naturaleza del proceso no es un criterio útil para determinar si el producto requiere mayor o menor control"; 3) "las mismas leyes físicas y biológicas gobiernan la respuesta de los organismos modificados por métodos modernos moleculares y celulares y aquellos producidos mediante métodos clásicos", con los cuales tenemos una vasta experiencia.

El informe del NRC propone un marco de toma de decisiones que permite los ensayos de campo experimentales basados en tres conjuntos de consideraciones: 1) familiaridad, fundamentada en introducciones similares efectuadas en el pasado y que cuentan con un historial seguro; 2) habilidad para confinar o controlar la diseminación del organismo; 3) conocimiento de los efectos ambientales potenciales si el organismo llegara a salirse del control o del confinamiento.

Las conclusiones y recomendaciones del informe de la Academia Nacional de Ciencias y del informe del NRC han tenido resonancia en otros lugares; entre otros, en la deliberaciones del Grupo de Trabajo sobre la Seguridad en Biotecnología de la OECD y los resultados de la conferencia de SCOPE/COGENE de 1987 (Introducción al Medio Ambiente de Organismos Genéticamente Modificados: una declaración del Comité Científico sobre Problemas del Ambiente, SCOPE y del Comité para la Experimentación Genética, COGENE) (*National Science Academy*, 1987).

El paradigma correcto para la regulación de nuevos productos de la ingeniería genética puede sintetizarse en un silogismo. La industria, el gobierno y el público ya tienen considerable experiencia con "liberaciones deliberadas" de productos genéticamente modificados por medios tradicionales, incluidos *Rhizobia* para la agricultura, y vacunas vivas tales como las de sarampión y polio. Los esquemas regulatorios actuales han protegido en forma efectiva la salud humana y el medio ambiente sin desincentivar la innovación industrial. Como ya se ha dicho, no hay evidencia de que existan peligros ni en el uso de técnicas ADN_r o en el movimiento de genes entre organismos no relacionados. *Por lo tanto, no hay necesidad de superponer mecanismos adicionales de regulación a los que existían previamente al ADN_r.*

Por supuesto, el silogismo supone que, antes del desarrollo de la nueva ingeniería genética, había un control gubernamental adecuado de la investigación y uso de los organismo vivos y sus productos. El profesor Allan Campbell, de la Universidad de Stanford, al tiempo que enfatizaba que la diferenciación entre los organismos naturales y creados por la ingeniería genética no es necesariamente útil para la evaluación de riesgos potenciales, cuestionaba el supuesto de que el trabajo anterior ha sido adecuadamente supervisado. Por cierto, no existe una respuesta clara. En EE.UU. ha existido un alto grado de libertad de experimentación sin regulación, tanto con patógenos como con no

patógenos, en laboratorios y fuera de ellos. En realidad han ocurrido pocos incidentes dañinos, mientras que los beneficios –intelectuales y comerciales– han sido sustanciales.

IMPLICACIONES PARA LOS RESPONSABLES DE DEFINIR LA POLÍTICA GUBERNAMENTAL

Dos asuntos no científicos preocupan a quienes practican la biotecnología y a reguladores, que pueden desempeñar un papel preponderante en el desarrollo y uso futuro de la biotecnología, tanto en EE.UU. como en el resto de los países. Primero, el clima regulador puede impedir la eventual introducción de nuevos productos que se desarrollan actualmente por la industria, si la regulación no se hace racionalmente o si se hace equívocamente adversa al riesgo. Ese obstáculo puede llevar a la disminución, y eventual eliminación, del desarrollo de nuevos productos, con la consecuente dependencia en tecnologías alternativas, menos sofisticadas y muchas veces más peligrosas. En segundo término, la preocupación de la comunidad financiera sobre la estabilidad de largo plazo y el éxito de las compañías involucradas en campos bajo regulación ambiental puede llevar a una disminución en el valor de las compañías, dejándolas sin el capital necesario para su desarrollo continuo y las pruebas necesarias para satisfacer las demandas reglamentarias (Kingsbury 1986).

Los requerimientos regulatorios de las agencias de Estados Unidos se encuentran en distintos estados de desarrollo, luego de varios años de involucramiento del Gobierno. La última declaración de importancia coordinada sobre las políticas de las agencias federales fue hecha en 1986 (*Federal Register* 1986). Desde entonces, la Agencia de Protección Ambiental ha tratado de refinar y clarificar las propuestas preliminares que fueron presentadas en aquel momento (*Federal Register* 1989). En el Departamento de Agricultura, las políticas en el Servicio de Inspección de Sanidad Animal y Vegetal (APHIS) se han mantenido prácticamente inalteradas desde 1987 (*Raucon Biotechnology Consultants* 1989), mientras que la unidad de Ciencia y Educación del Departamento desarrolla lineamientos para la investigación. La FDA, que no ha impuesto ningún procedimiento o requerimiento para productos hechos con la nueva biotecnología, no ha alterado sus políticas durante la última

década (*National Science Academy* 1989). El enfoque de la FDA referido a los productos de la nueva biotecnología se discute más adelante.

Quienes están vinculados con temas de reglamentación de la biotecnología tienen una decisiva responsabilidad para actuar con rapidez y balancear las fuerzas opuestas al enfocar esta tecnología. La noción de que los productos derivados de la nueva tecnología desafían las útiles y precisas evaluaciones de riesgo, o que son demasiado peligrosos para introducirlos en el medio ambiente, no tienen ningún mérito; tanto la teoría como la experiencia indican lo contrario. Tenemos que guiarnos en parte por la noción de que hay costos genuinos de la aplicación de políticas extremadas adversas al riesgo que impiden el ensayo y la aprobación de nuevos productos. La destrucción de cultivos por heladas y la continua aplicación de pesticidas químicos mientras que la bacteria *ice-minus* y nuevos pesticidas biológicos permanecen sin probarse durante años, parece ser un precio alto para pagar. Jonsson (1986) está en lo correcto al afirmar que "la seguridad puede adquirirse solamente a un precio".

Algunos ejemplos pueden ilustrar que la discusión presentada es más que un simple recurso teórico. Internacionalmente, la regulación ha sido un popurrí. Aunque Japón ha adoptado un enfoque regulatorio ilógico basado en el proceso, las restricciones sobre productos farmacéuticos han sido molestas más que debilitantes; y la nueva biotecnología aplicada a fármacos ha mantenido un progreso significativo. En contraste, no existen pruebas de campo de organismos vivos en Japón, manipulados con nueva biotecnología; la investigación y desarrollo en esta área parece ser mínima.

Dinamarca y Alemania Federal han sido los prototípicos sobre-reguladores, porteros inflexibles que han evitado que, prácticamente, surjan nuevos productos biotecnológicos. La *Novo Industri* de Dinamarca, el mayor productor de enzimas de ese país, ha trasladado por lo menos una parte de su operación de investigación y desarrollo al Japón, y Alemania ha experimentado una verdadera hemorragia de I y D (*Raucon Biotechnology Consultants* 1989). Bayer AG ha empezado a establecer centros de investigación en el extranjero, sobre todo en EE.UU. BASF ha archivado planes de construcción de un laboratorio de I y D por un valor de US\$ 70 millones en Ludwigshafen y lo va a construir en Boston. Hoechst ha decidido localizar su centro internacional para productos biotecnológicos en el Japón. Algunas

compañías alemanas han eliminado al fantasma por completo. Una compañía mediana, *Wiemer Pharmazeutisch-Chemische Fabrik*, ha abandonado su producción biotecnológica y liquidado sus equipos; *Abbot Diagnostics* (Wiesbaden) ha pospuesto indefinidamente sus planes biotecnológicos.

La Comunidad Económica Europea (CEE) ha comenzado a instrumentar directivas (el equivalente a las regulaciones en EE.UU.) extremadamente regresivas, tanto para usos contenidos como para introducciones planificadas de organismos genéticamente modificados en el medio ambiente (Miller 1988). Las directivas, fuertemente basadas en los procesos, tienen fundamentos científicamente erróneos; prevendrán las actividades de investigación y desarrollo a lo largo de la Comunidad y sus provisiones tienen el potencial para erigir barreras no arancelarias al comercio de productos extranjeros (Jonsson 1986).

La Fig. 1 presenta los datos obtenidos por la firma de inversiones Paine-Webber. Las empresas han seguido el interés de los inversores en dos sectores de la industria norteamericana que utilizan biotecnología; biofármacos y agricultura (debe anotarse, sin embargo, que los productos en el sector "agrícola" están regulados fundamentalmente por la Agencia de Protección Ambiental, más que por el Departamento de Agricultura). Durante el período 1983-1988, el interés de los inversores en el sector biofarmacéutico ha sido alto, con un desempeño igual al de el mercado (medido por el Índice 400 de Standard y Poor). En contraste, el sector agrícola se ha desempeñado muy mal, y actualmente se encuentra muy por detrás de los biofármacos.

Una razón para esta diferenciación es, sin duda, la marcada diferencia en el ambiente regulador. Mientras que la FDA ha aprobado más de una docena de vacunas y productos terapéuticos en menos de la mitad del tiempo normal y ha permitido que otros 650 adicionales comiencen pruebas clínicas, las pruebas de campo de nuevos pesticidas bio-racionales y otros productos agrícolas que caen dentro del área de la EPA han tenido que encarar muchas y bien publicitadas demoras judiciales y reguladoras. Además, los inversores parecen ser poco proclives a apostar fondos en I y D en un área en donde el clima es inhóspito, y puede llevar años (y millones de dólares) realizar *una sola prueba de campo*, sin pensar aún en satisfacer los requerimientos para aprobar su comercialización en el futuro.

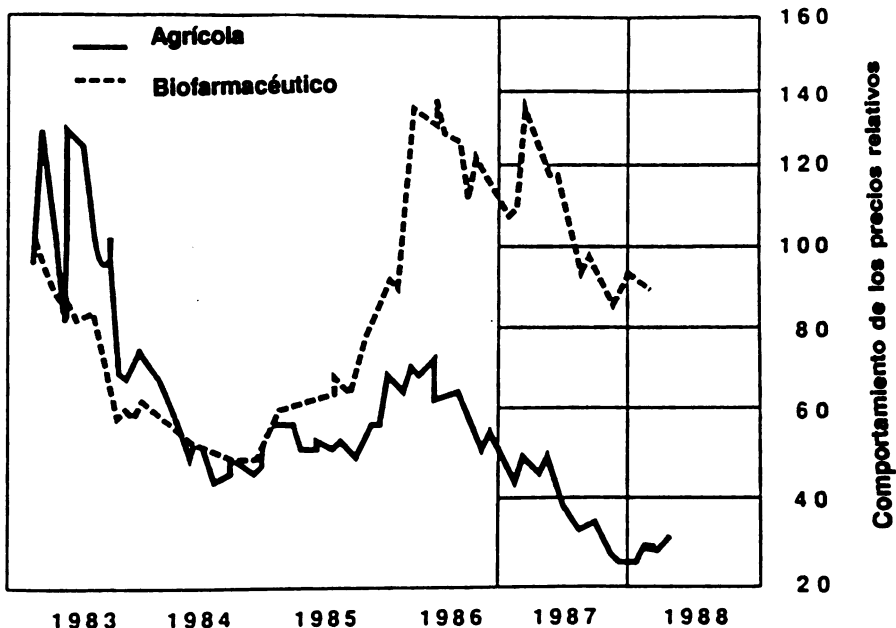


Figura 1. Sectores industriales de EE.UU. que emplean las nuevas biotecnologías: Comportamiento relativo normalizado según el índice *Standard and Poor's 400*. Los gráficos indican el comportamiento de las acciones ponderadas (*share-weighted*) de compañías clasificadas según sector, biofarmacéutico (40 compañías) o agrícola (10 compañías). Los índices se fijaron en un valor de 100 para enero de 1983 (Datos obtenidos de L.I. Miller, PaineWebber, Inc.).

En periódicos recientes se pueden encontrar más ejemplos norteamericanos de sobrerregulación. Un artículo preocupante en el *Capital Times* de Wisconsin (marzo 16, 1988) relataba que la posibilidad de meses de trámites para obtener la aprobación para una sola prueba de campo estaba llevando a que los investigadores —en especial los jóvenes académicos sin cargos permanentes— se alejaran de las investigaciones que requieren ensayos de campo. Una encuesta realizada hace poco tiempo por el USDA sobre investigadores agrícolas del sector público y privado llegó a conclusiones similares. Aproximadamente 10% de quienes contestaron en el sector público (instituciones sin fines de lucro, incluidas universidades) y 20% del sector privado respondieron que habían desarrollado organismos con la nueva biotecnología pero prefirieron no continuar con las pruebas de campo; tres cuartas partes de ellos mencionaron la reglamentación gubernamental como la razón para no continuar (manuscrito en preparación, D. MacKenzie, Departamento de Agricultura de Estados Unidos).

Por lo tanto, áreas enteras de investigación que podrían suministrar productos útiles que van desde promotores de crecimiento y pesticidas hasta tratamientos biológicos de desechos tóxicos, son evitadas sistemáticamente. El *Wall Street Journal* (enero 30, 1989) informó que dos compañías se habían visto obligadas a dejar de lado las técnicas más nuevas y más precisas de ingeniería genética molecular en favor de técnicas inferiores para la construcción de organismos con aplicaciones agropecuarias, pero preferidas por la burocracia, es decir, menos reguladas.

Existen evidencias dolorosas de algunos efectos adicionales de orden secundario que más generalmente se extienden a la ciencia y tecnología. Un ex comisionado de la FDA, Donald Kennedy, ahora presidente de la Universidad de Stanford, ha prevenido (*Wall Street Journal*, octubre 29, 1987, p.11) que la investigación esencial ya se está reduciendo en instituciones de investigación en distintas partes de EE.UU. Señaló que el movimiento contra la investigación, ya sea por compasión con los animales de laboratorio o por temor a la investigación científica, ha impedido la apertura de la ya completada (US\$ 13 millones) unidad de investigación biomédica de Stanford y ha declarado la guerra a otras programadas por la Universidad de California en otros lugares. Kennedy

se pregunta si esa oposición espera que la sociedad encuentre curas para el SIDA y otros males sin ese tipo de instalaciones.

Los profesionales, los reglamentadores y los observadores de la nueva biotecnología tienen que esforzarse para desmistificarla y proporcionar una perspectiva adecuada al público, ya que es éste quien se beneficiará. Los beneficios son altos, tanto en términos económicos como sociales. En años recientes, la USFDA ha aprobado muchos productos de la nueva biotecnología que son hitos importantes en la medicina, incluidos el alfa-interferón para el tratamiento de leucemia letal, una preparación de anticuerpos monoclonales para prevenir el rechazo de transplantes de riñón, una nueva generación de vacunas de hepatitis, una sustancia que disuelve los coágulos sanguíneos y que se emplea en el tratamiento de ataques cardíacos. Entre otras numerosas aplicaciones, la biotecnología promete vacunas contra plagas como la malaria, la esquistosomiasis, el SIDA, y nuevas terapias que podrían aliviar o curar, por primera vez, enfermedades genéticas tales como la anemia falciforme y ciertas inmunodeficiencias heredadas. Utilizadas en nuevas creaciones de medicinas y alimentos vegetales y animales, podría proporcionar soluciones parciales a la trinidad de desesperanza: hambre, enfermedad y creciente brecha entre población y recursos materiales.

Finalmente, lejos de constituir una amenaza inminente para el ambiente, las aplicaciones de la nueva biotecnología podrían proporcionar soluciones a problemas ambientales. Plantas de cultivo más eficientes, requieren menor cantidad de terreno destinado a agricultura, liberándolo para usos recreativos o permitiendo retornarlo a su estado natural; se pueden diseñar plantas que reduzcan las necesidades globales de plaguicidas químicos y fertilizantes; se pueden diseñar microbios que degraden compuestos tóxicos; asimismo, los agentes de control biológicos tienen ventajas claras sobre los agentes químicos.

SUPERVISION DE LOS PRODUCTOS DE LA BIOTECNOLOGIA POR LA FDA

Una pequeña, pero importante, proporción de los productos que la FDA regula surgen de los avances de nuevas tecnologías. El avance tecnológico en una area cualquiera puede dar origen a diversas clases de productos. Por ejemplo, nuevos desarrollos en la investigación del

ADN recombinante (*gene splicing*) han producido productos regulados por la FDA, incluidos aditivos alimenticios, fármacos, productos biológicos y exámenes de diagnóstico.

La diversidad y novedad de estos productos presenta al FDA un reto científico enorme. Por ejemplo, la ingeniería genética de plantas que produzcan sus propios plaguicidas o promotores del crecimiento puede generar preguntas científicas y regulatorias. La agencia decidió a tiempo que su extensa experiencia con la revisión científica de productos de la biotecnología "convencional" o "antigua" era importante y adecuada, y no contempla ni considera necesario solicitar requisitos adicionales para los productos de la nueva biotecnología a las industrias o individuos.

LA POSICION NORMATIVA DE LA FDA: PRODUCTOS DE LA NUEVA TECNOLOGIA

La FDA podría interpretar su misión de asegurar la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos de dos maneras. Una de ellas es adoptar un papel de policía o "demonio de Maxwell"; en este caso la FDA simplemente aprobaría o rechazaría los productos basada en su seguridad y efectividad. La otra opción sería asumir el papel de colaborador en la solución de problemas y en los aspectos científicos del desarrollo de fármacos; la FDA podría participar de manera activa en el desarrollo de productos. La FDA está comprometida con esta segunda alternativa; la participación de la agencia en el desarrollo de la nueva biotecnología lo demuestra claramente. Este enfoque vigoroso activo y promotor se expresa en el tiempo de aprobación menor que el promedio para los productos de la nueva biotecnología y en la colaboración de la FDA con los institutos nacionales de salud, las universidades y otros centros de investigación de importancia científica o clínica.

Frecuentemente se le pregunta a la FDA cuanto tiempo requerirá aprobar un producto farmacéutico elaborado con las técnicas de la nueva biotecnología. Ese tipo de preguntas es muy vago; la única respuesta posible es que el tiempo requerido es variable. Como modelo pueden citarse los productos terapéuticos elaborados con nuevas biotecnologías que ya han sido aprobados. Esos productos incluyen insulina humana (obtenida a partir de ADNr, para el tratamiento de diabetes mellitus), metionil-hormona de crecimiento humano (obtenida de ADNr, para el

tratamiento de enanismo de origen pituitario), alfa interferón (dos variedades, ambas obtenidas de ADNr, para el tratamiento de leucemia, *condiloma acuminata* y sarcoma de Kaposi), OKT*3 (obtenida de preparación de anticuerpos monoclonales, para el tratamiento de rechazos agudos de trasplantes renales), vacuna contra la hepatitis B (obtenida de ADNr, para prevención de hepatitis B), hormona de crecimiento humano (obtenida de ADNr, para el tratamiento de enanismo de origen pituitario), activador de plasminógeno de tejidos (obtenida de ADNr, para el análisis de coágulos de sangre en infartos del miocardio) y eritropoietina (obtenida de ADNr, para el tratamiento de anemia en individuos con deficiencia renal crónica).

Estos primeros productos terapéuticos de la nueva tecnología han sido ejemplares de pureza, seguridad y eficacia, y la evaluación riesgo-beneficio ha sido altamente favorable. Más aun, cada uno de estos productos ha sido promocionado por alguna compañía farmacéutica que opinaba que su producto formaba parte de una prioridad interna y, por lo tanto, invertía una enorme cantidad de recursos en la ejecución de estudios de alta calidad, la clasificación de datos completos y precisos, la presentación de resultados de manera concisa y adecuada a la FDA y en responder rápidamente a las preguntas y solicitudes de la FDA. Los esfuerzos de los promotores tuvieron una gran influencia sobre el tiempo requerido por la FDA para revisión; el tiempo promedio de aprobación de estos productos fue la mitad que el tiempo usualmente requerido para la aprobación de productos similares.

Es sorprendente verificar la importancia que ya tienen en la práctica de la medicina muchos de los productos de la nueva biotecnología. Por ejemplo, las preparaciones de hormona de crecimiento humano, producidas a partir de *Escherichia coli* manipulada con técnicas de ADNr, es ahora la única fuente comercial de hormona de crecimiento humano en EE.UU. ya que la hormona de crecimiento humano ofrecida tradicionalmente fue retirada del mercado por temor de que estuviera contaminada con el agente letal Creutzfeldt-Jakob. El alfa interferón ha sido el primer tratamiento realmente efectivo contra la leucemia letal. La OKT*3, la única preparación de anticuerpos monoclonales aprobada, ha sido altamente efectiva en el tratamiento de rechazo de trasplantes de riñón. El activador de plasminógeno de tejidos ha disminuido la morbilidad y la mortalidad de miles de víctimas anuales de ataques cardíacos. La eritropoietina ha reducido las necesidades de transfusiones de sangre en los pacientes con deficiencias renales.

La vacuna de hepatitis-B de segunda generación, la primera vacuna subunitaria obtenida de ADNr, ilustra algunas de las ventajas teóricas y prácticas de la nueva tecnología. La vacuna de la primera generación provenía de plasma obtenido de pacientes crónicamente infectados con el virus B de hepatitis. Antes de usarla, la preparación debe ser sometida a un proceso de inactivación complejo y exhaustivo que asegure que el producto final no tendrá virus de hepatitis B vivos ni ningún otro agente (por ejemplo, virus de inmunodeficiencia tipo 1).

Con la vacuna de hepatitis B de segunda generación, la situación es completamente diferente. En este caso, se introduce un gen purificado de virus de hepatitis B en células de levadura por medio de técnicas de ADNr. Las células de levadura, siguiendo las instrucciones del gen viral, producen enormes cantidades de proteína de la superficie del virus; no hay ningún producto infeccioso o dañino. Se cultivan las células de levadura a altas densidades en fermentadores de gran capacidad para producir enormes cantidades de proteína viral, la cual es purificada y, al ser inyectada en seres humanos, produce inmunidad contra infección por el virus de hepatitis B. Esta versión de la vacuna, obtenida mediante técnicas de ADNr, teóricamente ofrece mayores ventajas en términos de seguridad, ya que en ninguna etapa del proceso de manufactura hay exposición a productos de sangre humana o virus infecciosos. Ha tenido mejor aceptación entre los médicos y los pacientes que la vacuna obtenida a partir de plasma.

EL DILEMA REGULATORIO DE LA FDA

Con frecuencia, la FDA es criticada por su manejo de ciertos temas o productos específicos. Mientras algunas críticas sugieren que la agencia es muy permisiva, otras críticas afirman que su desempeño es muy lento. Un tema común es que "una vez que se ha demostrado cualquier cantidad de efectividad potencial, la FDA debería aprobar el producto y hacerlo disponible a los pacientes que lo necesiten". Esta posición es correcta en el sentido de criticar demoras genuinas en la incorporación de un fármaco seguro y efectivo al mercado y la FDA comparte el deseo de diseñar un proceso de aprobación de fármacos eficiente. Sin embargo, cualquier paciente -incluidos aquellos con enfermedades fatales- puede empeorar de manera aguda y la FDA es

responsable de revisar la seguridad y eficacia de cada producto antes de permitir su entrada al mercado. Los costos de tiempo en el proceso de revisión deben ser sopesados frente a los peligros que representa la aprobación de un fármaco inseguro o ineficiente.

El enfoque regulatorio de la FDA tiene que proporcionar a los pacientes nuevos fármacos seguros y efectivos; para ello no puede basarse en resultados iniciales para otorgar permisos de mercado. Esta vía nos haría ignorar tanto las leyes que garantizan la seguridad de los nuevos medicamentos como la realidad de la investigación clínica. Los investigadores clínicos están conscientes de que los primeros resultados de nuevos fármacos son exageradamente positivos, es decir, pueden ser demasiado optimistas acerca de la seguridad y la efectividad del medicamento, en contraste con los resultados de estudios posteriores. En consecuencia, la FDA y la comunidad médica usualmente no emiten juicios definitivos hasta que se obtienen verificaciones adicionales.

RESUMEN

La biotecnología ha sido aplicada ampliamente durante milenios, incluidos innumerables usos beneficiosos y exitosos, o "liberaciones" en el ambiente. Con el desarrollo de la genética molecular, la precisión y el poder de la manipulación genética, tanto de macroorganismos como de microorganismos, ha aumentado enormemente. Las técnicas de la nueva biotecnología deben considerarse extensiones -refinamientos- de técnicas más viejas de manipulación y domesticación. Por esas razones, existe entre quienes conocen los nuevos métodos de manipulación genética un amplio consenso en el sentido de que los métodos actuales de evaluación del riesgo son adecuados y utilizables con las aplicaciones ambientales de la nueva biotecnología; los nuevos productos manufacturados con procesos nuevos no requieren, necesariamente, nuevos paradigmas reguladores. No existe una razón científica fundamentada para temer a las técnicas más nuevas de ingeniería genética o a los organismos no patógenos que han sido modificados por cualquier técnica.

Finalmente, existen costos reales asociados a políticas extremadamente adversas al riesgo que impiden la prueba y aprobación de nuevos productos. Esas políticas son anti-innovadoras y anti-

competitivas, y pueden demorar los beneficios de nuevos productos para el público. Esas políticas emanan de y alimentan a un movimiento anti-científico pernicioso, que amenaza también a la investigación básica. La solución de largo plazo debe ser mejorar la educación del público en lo referente a la ciencia y la tecnología.

Max Planck dijo, hace mas de 50 años, que una innovación científica de importancia rara vez se establece venciendo y convirtiendo a sus oponentes; más bien, sus oponentes van muriendo gradualmente y la generación que va surgiendo ya está familiarizada con la idea desde un comienzo. Sería trágico que éste fuera el destino de la nueva biotecnología, pues ello supondría prolongadas demoras en el aprovechamiento de las experiencias realizadas y en la utilización de su valiosos productos.

La FDA ha utilizado procesos regulatorios ya existentes para evaluar y aprobar numerosos productos de las nuevas biotecnologías, y hay muchos más en vías de ser evaluados. Esta oficina está abocada a refinar aún más los procedimientos para evaluar nuevos fármacos. Cambios recientes en las normas de la FDA permitirán que los pacientes que así lo requieran tengan acceso a medicamentos aún en proceso de investigación y acortarán la duración del proceso de revisión. Las decisiones de la FDA tienen un impacto profundo en la atención a enfermos y el desarrollo comercial y es imprescindible que las decisiones de esta oficina se basen exclusivamente en un análisis científico sólido; un proceso de revisión de alta calidad impulsado por una base de investigación fuerte puede promover el desarrollo de nuevas y prometedoras terapias y acelerar la aparición de productos médicos seguros y novedosos. El proceso de revisión de fármacos es difícil y complejo, y la aprobación de un producto dañino o el retraso innecesario de un fármaco beneficioso pueden tener consecuencias desastrosas. La FDA debe evitar ambos tipos de error.

BIBLIOGRAFIA

- BETZ, F.; LEVIN, M.; ROGUL, M. 1983. Recombinant DNA Technology Bulletin 6: 135-40.
- BRISSON-NOEL, A.; ARTHUR, M.; CORVALIN, P. 1988. Journal of Bacteriology 170: 1739-45.
- COVELLO, V.T.; FISKEL, J.R. (Eds.). 1985. The Suitability and Applicability of Risk Assessment Methods for Environmental Applications of Biotechnology. U.S. National Science Foundation. Washington D.C.
- DAVIS, B.D. 1976. Evaluation, Epidemiology and Recombinant DNA. Science 193: 442.
- DEMAIN, A.L.; SOLOMON, N.A. 1981. Scientific American 245: 66.
- FEDERAL REGISTER. 1984. 49: 50856.
- FEDERAL REGISTER. 1986. 51: 23302-90.
- FEDERAL REGISTER. 1989. 54: 7027.
- FISKEL, J.R.; COVELLO, V.T. 1985. An Overview and Evaluation of the Suitability and Applicability of Risk Assessment Methods for Environmental Applications of Biotechnology. In COVELLO, V.T. y FISKEL, J.R. (Es.). The Suitability and Applicability of Risk Assessment Methods for Environmental Applications of Biotechnology. U.S. National Science Foundation. Washington, D.C.
- HEINEMANN, J.A.; SPRAGUE, G.F. Jr. 1989. Nature 340: 205-9.
- NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES. 1987. Introduction of Recombinant DNA-Engineered Organisms into the Environment: Key Issues. National Academy Press, Washington, D.C.

- KILBOURNE, E.D. Epidemiology of Viruses Genetically Altered by Man. Predictive Principles. In Banbury Report 22. Genetically Altered Viruses and the Environment. Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- KINGSBURY, D.T. 1986. Bio-Technology 4: 1071-4.
- KLINGMAN, D.L.; COULSON, J.R. 1982. Plant Dis. 66: 1205.
- MAZODIER, P.; PETTER, R.; THOMPSON, C. 1989. Journal of Bacteriology 171: 3583-85.
- MILLER, H.I. 1986. FDA and the Growth of Biotechnology. Pharmaceutical Engineering 6: 28-30.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL. 1989. Field Testing Genetically Modified Organisms: Framework for Decision. National Academy Press, Washington D.C.
- NESTER, E.W.; GORDON, M.P.; AMASINO, R.M.; YANOFSKY, M.F. 1984. Annual Review Plant Physiology 35: 387-413.
- SHARPLESS, F.E. 1987. Science 235: 1329.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 1985. Health Impact of Biotechnology: Report of a WHO Working Group. Swiss Biotech. 2: 7-16.

1

REGULACION DE ORGANISMOS MODIFICADOS GENETICAMENTE EN LA COMUNIDAD ECONOMICA EUROPEA

Elisa Barahona¹

En el marco de la Comunidad Económica Europea, ya en el Tratado de Roma de 1957 se establece que la acción relativa al medio ambiente debe basarse en la adopción de acciones preventivas que tengan por objeto conservar, proteger y mejorar el medio ambiente y la salud humana.

En los últimos años, y considerando el crecimiento de la industria biotecnológica y su potencial sobre nuevos productos y procesos en todos los países desarrollados, el Cuarto Programa de Medio Ambiente (1987-1991) de la CEE por primera vez asigna una importancia especial a las cuestiones referidas a la evaluación y mejor utilización de la biotecnología, en relación con el medio ambiente, y declara que es una prioridad en la que debe concentrarse la acción de la Comunidad.

En aplicación de lo anteriormente mencionado, la CEE consideró que para posibilitar un desarrollo seguro es preciso establecer ciertas medidas comunes para la evaluación y reducción de los riesgos potenciales que puedan surgir en el transcurso de la manipulación y liberación de organismos modificados genéticamente, así como también determinar las condiciones más adecuadas y prestar la debida atención a la prevención de accidentes y control de los residuos.

Por ello, en 1988 se presentó un marco jurídico para la realización de la biotecnología que cubre los cuatro aspectos más importantes:

- Protección de los trabajadores frente a la exposición en los lugares de trabajo.
- Protección jurídica de las invenciones biotecnológicas.

¹ Secretaría General del Medio Ambiente, MOPU, España.

- Utilización confinada de microorganismos modificados genéticamente.
- Liberación al medio ambiente de organismos modificados genéticamente.

Las dos primeras propuestas de directiva son discutidas en la actualidad en el Consejo de la CEE.

En cuanto a las dos últimas, cuyo objetivo principal es la protección de la salud humana y el medio ambiente, han sido aprobadas en abril de 1990; deberán ser incorporadas a la legislación interna de los Estados miembros antes de octubre de 1991, fecha en la cual entrarán en vigor obligatoriamente.

Este desarrollo legislativo será aún más importante en el futuro, debido a la entrada en vigor del Acta Unica Europea, que facilitará las operaciones de un mercado único para todos esos productos, cuya experimentación, producción y comercialización debe llevarse a cabo de tal manera que no se ponga en peligro la salud, la seguridad y la protección ambiental y del consumidor.

Esa regulación se ha establecido de una forma similar a la desarrollada para los productos farmacéuticos de alta tecnología, que incluyen los elaborados mediante técnicas de ADNr. En la actualidad se discuten las normas referidas a los productos veterinarios.

Como en otras ocasiones, la CEE ha tomado como base la experiencia obtenida en este campo por la OCDE, que ya en 1986 publicó unas Recomendaciones de Seguridad para la Manipulación del ADNr; por ello se ha adoptado un principio importante, que es el hecho de actuar "caso por caso", teniendo en cuenta que la experiencia internacional en este campo es aún escasa y que la naturaleza precisa y la escala de los riesgos asociados a esos organismos se conoce en forma muy limitada.

En cuanto a la directiva de utilización confinada de microorganismos modificados genéticamente (90/219/CEE), del 23 de abril de 1990, sus objetivos fundamentales son:

- Protección de la salud humana y el medio ambiente frente a los riesgos de esa utilización.

- Establecimiento de más procedimientos armonizados.

A efectos de esa directiva, los microorganismos se clasifican de acuerdo con el riesgo que tienen asociado; para ello, se proporciona una serie de criterios que deberán cumplir los microorganismos para ser considerados de bajo riesgo (Grupo I). Todos los microorganismos que no cumplan estos criterios, quedarán enmarcados en el Grupo II o de alto riesgo.

Los procedimientos administrativos para la realización de esas operaciones se establecen de acuerdo con el microorganismo utilizado y el tipo de operación que se lleva a cabo. Para ello se dividen en:

- *Operación tipo A*: Enseñanza, investigación y desarrollo, que no tienen fines industriales y en general se hacen a pequeña escala.
- *Operación tipo B*: Operaciones diferentes de las anteriores y que se realizan en gran escala.

Así, el proceso de autorización será más o menos rígido (Ver Fig. 1); va desde la necesidad de llevar simplemente un registro cuando se trata de una operación de tipo A, con microorganismos de bajo riesgo, hasta precisar un consentimiento explícito de la autoridad competente para operaciones del tipo B con patógenos.

La directiva también contempla planes de emergencia en caso de accidente y la posibilidad de llevar a cabo consultas públicas, si se considera conveniente. Asimismo, se faculta a los Estados miembros para adoptar normas más estrictas.

En cuanto a la Directiva de Liberación Intencional al Medio Ambiente de OMG (90/220/CEE) del 23 de abril de 1990, sus objetivos son:

- Establecer medidas adecuadas para proteger la salud humana y el medio ambiente.
- Proporcionar reglas comunes para la liberación de OMG y la comercialización de sus productos.

Además de actuar "caso por caso", se hace preciso seguir un procedimiento "paso por paso", de tal manera que ningún producto compuesto por OMG podrá comercializarse en la CEE si previamente no ha pasado la fase de experimentación en la CEE, o se demuestre que ha sido sometido a una evaluación de riesgo para el medio ambiente fuera de ella. El procedimiento de autorización varía si se trata de una solicitud para pruebas de campo; en ese caso se establece un intercambio de información entre los Estados, pero la decisión final se tomará a nivel nacional. Si se trata de la comercialización de un producto, además de la consulta internacional deberá existir un acuerdo internacional para su puesta en el mercado.

En ambas directivas queda clara la obligación de la autoridad competente de mantener secreta la información confidencial. Sin embargo, el procedimiento administrativo deberá ser lo suficientemente transparente como para asegurar la confianza de la opinión pública en la decisión tomada; el intercambio de información, por medio de la Comisión, desempeñará un importante papel en la adquisición de experiencia.

	OPERACION TIPO A	OPERACION TIPO B
GRUPO I (BAJO RIESGO)	•	••
GRUPO II (ALTO RIESGO)	••	•••

FLEXIBLE (*) ←————→ RIGIDO (***)

Figura 1. Grado de flexibilidad o rigidez del proceso de autorización según el tipo de microorganismo y el tipo de operación en la cual se utilizará.

TERCERA PARTE

**SITUACION DE LA REGULACION DE LA BIOTECNOLOGIA
EN AMERICA LATINA Y EL CARIBE**

**CONSIDERACIONES SOBRE SEGURIDAD EN
LIBERACION DE ORGANISMOS EN EL MEDIO AMBIENTE.
ESTUDIOS DE CASOS BRASILEÑOS**

Luiz Antonio Barreto de Castro^{1,2}

RESUMEN HISTORICO DE LA BIOTECNOLOGIA EN BRASIL

La historia de la biotecnología en Brasil puede ser construida solamente a partir de los hechos ocurridos en la década de los ochenta. Durante los últimos diez años varios acontecimientos influenciaron la historia de la ciencia y la tecnología en Brasil. El más significativo fue la creación de la Secretaría de Ciencia y Tecnología, con la responsabilidad de establecer las políticas gubernamentales en ese campo.

El progreso observado en el mundo en el área de la biotecnología durante esa década fue un factor determinante que llevó a la selección de la misma, entre muchas otras consideradas, como el área tecnológica de máxima prioridad para la asignación de recursos de inversión del Gobierno brasileño. Esas inversiones fueron realizadas por medio del llamado PADCT-biotecnología, un programa nacional para financiar el avance de la ciencia y la tecnología, en éstas y otras áreas prioritarias.

Los esfuerzos del programa fueron orientados fundamentalmente a establecer y consolidar los grupos de investigación que trabajan en ese tema, y a expandirlos mediante la capacitación de científicos, tanto en el país como en el extranjero. La capacitación de recursos humanos fue

¹ Coordinador del Programa Nacional de Biotecnología para la Agricultura, EMBRAPA, Brasil

² Este informe corresponde a la suma de información y análisis del autor y el equipo de Centro Biológico de CENARGEN: J.M. Cabral de Souza Dias, Eliana Fontes, Marlinda Lobo, Rose Monnerat y Cleria Valladares, así como también de James Maruniak, de la Universidad de la Florida, y Flavio Moscardi de CNP/Soya de EMBRAPA.

expandida por medio de un segundo programa –RHAЕ (Recursos Humanos en Areas Estratégicas)–, que también benefició a la biotecnología. Ambos programas aún están en ejecución; se han invertido más de 100 millones de dólares en biotecnología durante los últimos 5-6 años.

Varios estados de Brasil también han invertido en el área de biotecnología con la creación de parques tecnológicos para tecnologías de punta. Entre ellos, BIORIO es el más prominente, establecido en Rio de Janeiro. El sector privado también ha progresado en esa actividad en los últimos años. Se han fundado compañías privadas para trabajar en biotecnología y se han creado dos asociaciones –ABRABI y ABIVEG– que, en conjunto, aglutinan cerca de 100 empresas privadas y públicas. En los últimos años se han promovido Ferias Internacionales de Biotecnología, bajo la coordinación de ABRABI. Varias delegaciones brasileñas han participado en eventos en diversos países, participación que ha resultado en algunas *joint ventures* para el desarrollo de productos y tecnología.

El avance y la credibilidad de la biotecnología en Brasil sufrió, sin embargo, debido a la ausencia de una clara política oficial que definiera el sendero a seguir por el país en varias áreas relevantes, entre las cuales se incluye la seguridad biológica.

En el presente informe se trata de caracterizar la situación, en Brasil, de un área muy específica en biotecnología vinculada al interés principal del Grupo Interamericano de Estudios: el control biológico de insectos. Esta presentación incluirá varios estudios de casos sobre el uso práctico de varios agentes entomocidas y su liberación al medio ambiente. Todos los programas conocidos vinculados al control biológico de insectos en Brasil trabajan con organismos naturales. Hasta este momento, de acuerdo con nuestro conocimiento, no se han liberado organismos creados por ingeniería genética ni para este uso ni para otras posibles aplicaciones.

Sin embargo, en Brasil se necesitan reglamentaciones, aun para la liberación de organismos naturales. Describiremos la situación actual de la legislación brasileña en lo que tiene que ver con esta área. Sin duda, Brasil es un caso único en lo que respecta a la gran cantidad de organismos naturales que se utilizan para el control de insectos. Esta estrategia ha sido motivada por varias razones que intentaremos mostrar.

Implicaciones sociales, económicas y ecológicas del control biológico

El control biológico de insectos es antiguo, exitoso y seguro. Sin embargo, nunca ha sido adoptado para reemplazar el uso en gran escala de insecticidas químicos, a pesar de las muertes ocasionadas por ellos y los efectos negativos sobre el medio ambiente. La Organización Mundial de la Salud (OMS) informa que medio millón de personas son envenenadas anualmente por insecticidas químicos, 5 000 mueren de ellas. Más trágico aún es el hecho de que las tasas de mortalidad son más altas en los países en desarrollo que en Estados Unidos (Weir y Shapiro 1981).

El control biológico de insectos en Brasil comenzó en los años cincuenta. El uso masivo de algunos agentes entomocidas biológicos comenzó a principios de los años setenta, mucho antes del auge de la biotecnología y de las preocupaciones actuales sobre ecología y medio ambiente. A la fecha no se han reportado efectos negativos para el hombre o el medio ambiente por el uso de agentes de control biológico de insectos. Sin embargo, aún se utilizan biocidas químicos en Brasil, los cuales representan para cultivos como el algodón cerca de 30% de los costos (Almeida 1984). Más de 500 millones de dólares fueron utilizados anualmente para biocidas químicos en el país durante la última década. Esos hechos estimularon el uso del control biológico de plagas e insectos, el cual está limitado por falta de cultura de uso, falta de investigación sobre la producción de agentes de control biológico en gran escala y porque su eficacia no ha sido demostrada de manera consistente. Esta situación está cambiando en Brasil, en especial debido a la presión de la sociedad para adoptar prácticas agrícolas más seguras, que signifiquen menos peligros para el hombre y el medio ambiente.

La legislación brasileña sobre sustancias agrotóxicas

El Congreso brasileño aprobó la Ley 7802, refrendada por el Poder Ejecutivo el 11 de julio de 1989, que regula cualquier acción relacionada con la investigación, producción, envasado, etiquetado, transporte, almacenaje, propaganda, comercialización, uso, importación y exportación, destino final de residuos de cualquier clase, registro, clasificación, control, inspección y fiscalización de sustancias agrotóxicas y sus componentes.

A efectos de esa ley, se definen las sustancias agrotóxicas como productos físicos, químicos y biológicos, y sus componentes, a ser utilizados en los procesos de producción agrícola, almacenaje y procesamiento de productos agrícolas; manejo de pastizales; protección y manejo de bosques y otros ecosistemas, urbanos e industriales; manejo de recursos de tierra y aguas con el propósito de alterar la composición de la flora y la fauna para protegerlas de la acción de organismos peligrosos. La definición también incluye sustancias y productos utilizados como defoliantes, deshidratantes, estimuladores e inhibidores del crecimiento.

Según la ley (Artículo 3, Párrafo 5) todas las acciones mencionadas demandarán aprobación previa por parte de autoridades públicas competentes, cuando una determinada sustancia agrotóxica ha sido prohibida por una organización internacional de la cual Brasil sea miembro o afiliado, o por acuerdo internacional del que sea miembro signatario. La misma ley (Artículo 6, Párrafos 6 a/e) prohíbe el registro de sustancias agrotóxicas que pongan en peligro la salud pública y el medio ambiente.

El proyecto de control de malaria

La aplicación de la Ley depende de un acta reglamentaria aprobada por el Presidente de la República el 11 de enero de 1990, la cual está en vigencia. Esa acta reglamentaria se refiere al artículo 3, párrafo 5 de la Ley, prohíbe el uso y la comercialización de determinados productos agrotóxicos que están restringidos por organismos internacionales de salud, del medio ambiente y de alimentación y cancela su registro. Tal el caso del DDT. Sin embargo, el DDT seguirá siendo utilizado en Brasil (Proyecto de Control de Malaria en la Cuenca Amazónica, 1990-1994) en fumigación domiciliaria para el control del mosquito vector de malaria, aunque haya sido prohibido por las organizaciones mundiales de salud. En el informe de evaluación *ex ante* (*appraisal*) del Banco Mundial, que financia parcialmente el proyecto, se señala:

"la situación de la malaria en Brasil presentaba tasas de transmisión alarmantes, que fueron agravadas por las dificultades en la adquisición de DDT".

El Banco Mundial ha aprobado préstamos para este propósito durante los últimos 10 años, los cuales, sumados al préstamo actual, totalizan cerca de 300 millones de dólares. En sólo tres Estados (Rondônia, Pará y Maranhão) se reportaron 400 000 casos de malaria, 90% de los registrados en todo el país. Según estudios de la SUCAM (Superintendencia para Campañas de Salud Pública), se está exportando la malaria a otras regiones. Es, sin duda, una situación alarmante. Sin embargo, es más alarmante el hecho de que Brasil ha estado controlando el mosquito desde 1920/1930, lo que significa el uso de DDT durante un período muy largo, y aún no ha optimizado métodos alternativos más seguros. Se deberían haber dirigido fondos de esos proyectos hacia FIOCRUZ en Río de Janeiro, a la Escuela Nacional de Salud Pública y al Instituto Butantán en San Pablo, entre otros, con el fin de investigar alternativas, ya que el Banco Mundial reconoce que se necesita más investigación en esta área. El Programa de Control de Malaria mencionado (131 millones de dólares) permite la compra de 3 000 toneladas de DDT a 75% de concentración y un número de otros pesticidas equivalentes a 20% de los costos de DDT. Menciona brevemente bajo el título *Source Reduction Projects*, el apoyo para el desarrollo de programas de control biológico, que incluye el uso de especies de pescado larvívoro en lugares de reproducción selectos. Esperamos que estas especies de pescado sean resistentes al DDT. Aunque no se menciona en el Informe de evaluación del BM, el DDT es clasificado como un insecticida moderadamente tóxico, con un LD 50 de 406 mg/kg de peso corporal, dos veces más tóxico que el Malathion. El Informe no menciona, sin embargo, que el almacenaje inadecuado de Malathion intoxicó a 2500 trabajadores en Paquistán y mató a cinco de ellos. Tal como se señala en el Informe, las clases 1 y 2 no son recomendadas por los programas de salud. El Programa de Desarrollo Institucional (37 millones de dólares), incluye capacitación en servicio, sistemas de información, infraestructura, local para SUCAM, asistencia técnica e investigación de operaciones. Este último va a invertir 3.1 millones de dólares (1.5% del costo total del Proyecto) por medio de un Fondo de Investigación, del cual solamente 0.5 millones de dólares (0.25% de los fondos del Proyecto) provienen de fondos externos. Entre los temas seleccionados se menciona la "prueba" de vacunas, pero no el control biológico del vector. El costo global del Proyecto es cercano a los 200 millones de dólares, la mitad financiada por el Banco Mundial.

La situación de la malaria en Brasil es crítica. Por un lado hay fuertes presiones de la sociedad para erradicar, o por lo menos prevenir,

más diseminación de la enfermedad, lo cual significará riesgos para el ser humano y para el ambiente. Por otro lado, hay serios problemas de financiamiento que afectan a la mayoría de las instituciones de investigación; éstas, si se les diera financiamiento adecuado, podrían diseñar formas más eficientes y menos peligrosas de controlar la enfermedad. Es imperativo que las autoridades brasileñas asignen presupuestos adecuados para la investigación de formas alternativas de control. Varias instituciones en distintas partes del mundo investigan la posibilidad de producir una vacuna contra la malaria, la cual se necesita urgentemente.

Se necesita otra alternativa a la fumigación química de pesticidas para controlar el vector del mosquito. La mayoría de los países reaccionan en contra del uso de pesticidas químicos. Esto es tan cierto en Brasil como lo es en California con respecto al uso de Malathion para el control de la mosca de la fruta del Mediterráneo.

ESTUDIO DE CASO N° 1: *BACILLUS SPHAERICUS* COMO AGENTE DE CONTROL BIOLÓGICO DE VECTORES DE ENFERMEDADES HUMANAS

"Durante la última década, la resistencia a los químicos continuó diseminándose entre mosquitos y moscas vectores. En el mismo período, se desarrollaron menos insecticidas de reemplazo de los que se habían tornado inefectivos. Como resultado, se ha vuelto imperativo desarrollar métodos alternativos de control de agentes vectores."

Este señalamiento es parte de una reunión de consulta informal llevada a cabo en Ginebra entre el 7 y 11 de octubre de 1985, con el fin de evaluar críticamente la información disponible sobre *B. sphaericus* como larvicida microbiano. Los resultados de ese encuentro fueron distribuidos en un informe de la Organización Mundial de la Salud, como parte del Programa para la Investigación y el Entrenamiento en Enfermedades Tropicales, PNUD/Banco Mundial/OMS. Dicho informe no refleja necesariamente la posición de TDR/WHO, la cual es muy convincente con respecto al uso de *B. sphaericus* como un agente de control biológico eficiente de vectores de enfermedades humanas. *Culex quinquefasciatus*, que transmite la Filariasis de Bancroft (*Bancroftian Filariasis*), responsable de más de 80 millones de casos en el mundo, es

controlada eficientemente por el *Bacillus* en evaluaciones de campo llevadas a cabo en varios países. Las comparaciones entre *Bacillus* y el insecticida *Chlorpyrifus* han demostrado que el agente de control biológico es 38% más barato que el químico. Pruebas de laboratorio han demostrado que diferentes líneas de *Bacillus* eran tóxicas a otros vectores tales como *Anopheles*, *Mansonia*, *Psorophora* y *Culiseta*. Aunque las líneas probadas fueran efectivas contra dos especies de *Culiseta*, no fueron significativamente tóxicas contra *A. aegypti*, que transmite el dengue, una enfermedad de importancia en Brasil. Pruebas de campo con polvos primarios de aislados 2362, la línea mas fuerte probada, ha demostrado 100% de control contra tres especies de *Culex* y contra *Psorophora columbiae*. El concentrado soluble era solamente efectivo en 82% contra *Anopheles quadrimaculatus* cuando se aplicaba en campos de arroz. Sin embargo era efectivo en un 94-96% contra *A. gambiae* cuando se aplicaba a efluentes cloacales. Toda la evidencia indica que *B. sphaericus* es un larvicida altamente específico para mosquitos. No existen datos que indiquen que sea tóxico o patogénico a mamíferos, a otros vertebrados o microinvertebrados no predadores que coexisten con el insecto objetivo. Los resultados urgen a diferentes países para producir localmente el *B. sphaericus*. En India y Tailandia se han desarrollado un considerable número de trabajos. En Brasil CENARGEN/EMBRAPA tiene la línea 2362, que ha sido suministrada por la OMS.

De acuerdo con la recomendación de la OMS y otras experiencias, esa línea ha sido probada primero en experimentos controlados de laboratorio, seguida de pruebas en cloacas en áreas urbanas del Brasil. Se diseñaron pruebas de campo para otras ciudades tales como Vitoria, Montes Claros y Recife. Se han solicitado pruebas en Porto Velho y en Manaus para el control de especies de *Anopheles* que transmiten la malaria. Los resultados confirman la alta eficacia de la bacteria contra las especies de *Culex*. La toxicidad contra el mosquito de la malaria aún no ha sido probada. Se busca el registro temporario del principio activo del agente de control biológico por parte de la CENARGEN, por medio del Ministerio de Salud del Brasil, bajo la severa presión de la sociedad para utilizar masivamente el *Bacillus*.

ESTUDIO DE CASO N° 2: BACULOVIRUS COMO AGENTES DE CONTROL BIOLÓGICO DE INSECTOS

Existen entre 450 y 500 baculovirus patógenos conocidos por el ser humano. Entre ellos se pueden distinguir tres grupos mayores: Virus Nuclear Polihédrico -VPN- (*Nuclear Polyhedrose Virus*), Virus Granuloso -VG- (*Granulose Virus*) y Virus Citoplasmático Polihédrico -VPC- (*Cytoplasmic Polyhedrose Virus*). Entre ellos, el más profundamente estudiado es el virus polihédrico nuclear *Autographa californica* (AcMNPV), que es también el que tiene el rango de huéspedes más variado reportado para baculovirus. Estudios sobre la organización física y funcional del genoma de AcMNPV han conducido al mapeo, clonación y ordenamiento secuencial del gen de polihedrina AcMNPV y sus secuencias regulatorias. (Iddekinge *et al.* 1983; Smith *et al.* 1983). Este es el gen de virus eucariótico más altamente expresado; puede acumularse en magnitudes mayores de 1mg/ml de células de insectos infectadas. Por tal razón, cada vez más se utiliza su promotor para la expresión de genes foráneos en células de insectos para múltiples propósitos.

El primer baculovirus que satisfizo los estándares de la EPA y la OMS fue el NPV de *Heliothis zea* al final de la década de los sesenta. Luego otros fueron satisfaciendo los estándares. Hoy existe una larga lista de baculovirus que han sido o son comercializados en el mundo. Los NPV han demostrado ser inocuos a microorganismos, e incapaces de replicarse en ellos, en líneas celulares de invertebrados que no sean insectos, en líneas celulares de vertebrados, en vertebrados, en plantas y en artrópodos invertebrados. La replicación fue poco frecuente en insectos fuera de la familia en la cual el virus fue hallado originalmente. Los VG se hallan solo en Lepidópteros; se cree que en su mayoría son muy específicos y ninguno se ha replicado en líneas celulares de insectos o en otros animales. (Burges *et al.* 1980). Se ha aprobado en los EE.UU. un ensayo para la aplicación de baculovirus contra el *ballworm* del algodón. El virus del insecto, cuyo nombre registrado en la EPA es ELCAR (Maruniak J., comunicación personal) va a ser aplicado en 100 millas cuadradas de terreno en el delta del Mississippi. En Brasil se han hecho muy pocos ensayos de campo extensivos con baculovirus. Los más importantes son VPN de *Anticarsia gemmatilis* de la soya, realizado por el Centro Nacional de Investigación en Soya (CNI/Soya) de EMBRAPA y por AGROGEN. Esta compañía privada ha solicitado al

Ministerio de Agricultura del Brasil el registro temporal de Polyggen y Polyggen 740 para el control de *Anticarsia gemmatalis* y para Diaggen y Diaggen 740 para el control de *Diatraea saccharalis* de la caña de azúcar. Otro producto comercializado por la misma compañía, Multigen, fue distribuido a cooperativas y utilizado extensamente para el control de *Anticarsia gemmatalis* durante 1989. Desgraciadamente los resultados no fueron satisfactorios y la compañía suspendió su producción industrial. El programa de EMBRAPA comenzó en 1979. Desde 1982/83 el virus ha sido probado en áreas cada vez más extensas, ha alcanzado una cobertura de 700 000 ha en la campaña 1988/89. A la fecha es el ejemplo más importante de uso de baculovirus para el control biológico de insectos a nivel mundial. Se han fumigado dos millones de hectáreas con el virus, el cual ha trabajado lo suficientemente bien como para reemplazar cerca de tres millones de litros de insecticida desde el comienzo del programa. No se han observado efectos negativos ni en seres humanos ni en el medio ambiente. El baculovirus distribuido por el CNI/Soya de EMBRAPA es producido localmente a partir de gusanos muertos. Constantemente se realizaron evaluaciones biológicas para determinar la eficacia de la formulación del producto. El proceso, optimizado por EMBRAPA, permite a los agricultores producir y formular el producto para su uso. En los últimos años el programa está respaldado por análisis molecular de la formulación de virus, llevado a cabo por CENARGEN.

El uso de baculovirus como agentes de control biológico es, por cierto, una alternativa que puede resultar segura y económica, comparada con el uso de pesticidas químicos. Sin embargo se necesita mucha investigación en seguridad, metodologías de aplicación, formulación y control de calidad. Asimismo, es un método que demanda la educación de productores que están acostumbrados a ver morir rápidamente insectos (Summers y Smith 1985). Lleva entre 2 y 3 días para que un baculovirus mate al insecto huésped. Para desarrollar esta cultura entre agricultores se requiere un esfuerzo de largo plazo, que puede ser afectado por experiencias negativas debido al uso de productos y procesos que no han sido probados adecuadamente.

ESTUDIO DE CASO N° 3: HONGOS COMO AGENTES DE CONTROL BIOLÓGICO DE INSECTOS

Existen ya varios productos comerciales que utilizan hongos para el control biológico de insectos. Los hongos se encuentran entre los ejemplos más antiguos de liberación masiva de microorganismos al medio ambiente para el control biológico de insectos en Brasil. La primera experiencia fue hecha por Rorer en 1913 (contada por Alves 1986), quien utilizó *Metarhizium anisopliae* para el control de *spittle bug* (*Mahanarva posticata*) de la caña de azúcar en el Nordeste brasileño. En los años setenta la cooperativa CODECAP inició la producción intensiva de este hongo con el mismo propósito. En 1982 el hongo fue aplicado en más de 22 000 ha por la cooperativa y en 85 000 ha por otra institución, PLANALSUCAR. El uso de *M. anisopliae* hizo que el uso de insecticidas fuera detenido entre 1977 y 1984, con el aumento concomitante del uso del hongo. El control por el hongo tiene la ventaja adicional de preservar los enemigos naturales del *spittle bug*, tales como *Apanteles*, *Trichogramma*, *Parathesia* y *Metagonistylum*. El hongo es producido localmente por las cooperativas a partir de insectos infectados el año previo. Hay un producto comercial, BIOMAX, que es una mezcla de conidia y micelia del hongo. Luego de 14 años de uso, la persistencia del hongo en el ambiente causó efectos epizooticos que coincidieron con condiciones favorables para la infección del insecto por el hongo. A la fecha no se han detectado efectos negativos al ser humano o al ambiente. A pesar de su efectividad contra el *spittle bug*, el mismo hongo nunca produjo resultados consistentemente eficientes para un insecto similar en pasturas (*Deois flavopicta* y *Zulia entrerriana*). Pocos productos comerciales fueron desarrollados, y su producción fue interrumpida debido a la inconsistencia de los resultados. Está claro que el modo de acción del hongo demanda mayores estudios. Si bien el uso de control químico del insecto ha llevado a problemas de contaminación del ambiente, así como de carne de res y leche, el uso aislado del hongo produce, en el mejor de los casos, tasas de mortalidad entre 10 y 60% luego de una aplicación. Estos resultados, aunque son comparativamente superiores a los del uso global de químicos, no pueden considerarse satisfactorios. Los resultados contradictorios se deben a la diferente eficacia de la línea utilizada, a la dosificación, a los métodos de aplicación, a la lluvia y a la humedad relativa durante la aplicación.

ESTUDIO DE CASO N° 4: EL USO DE *TRICHOGRAMMA* COMO AGENTE DE CONTROL BIOLÓGICO DE INSECTOS

El uso de *Trichogrammatidae* para el control de *Lepidoptera* es común en diversos países como la China y Colombia. Los insectos son criados en huevos de insectos tales como *Sitotorga cerealella* y *Anagasta kueiella*, entre otros, que infectan los granos almacenados. El año pasado los daños producidos por el *Scrobipalpula absoluta* en tomates, en el Nordeste, llevó a la compañía FRUTINOR a importar ese insecto de Colombia, infectando los huevos de *Sitotroga cerealella*. CENARGEN, que fue llamada para evaluar esa importación, se opuso a ella por dos razones: primero, no se sabía en qué medida podía afectar a la producción de granos de Brasil la introducción de una raza o biotipo diferente de insecto huésped si las formas adultas se escapaban (CENARGEN sugirió la producción del parásito en el Brasil, infestando huéspedes conocidos en el país). Segundo, no se sabía si el parásito podía introducir otros hiperparásitos de las especies brasileñas de *Trichogramma*. Se consideró que no era factible un proceso cuarentenario de toneladas de huevos infectados. Este testimonio no detuvo a la compañía, que solicitó otra opinión y obtuvo permiso del Ministro de Agricultura para importar el parásito luego del testimonio de otro centro de investigación del EMBRAPA, el CPTASA, que desgraciadamente estuvo de acuerdo con la importación. CENARGEN cree que la movilización de insectos entre países debe hacerse en pequeñas cantidades, con fines de investigación, y se los debe someter a cuarentenas eficientes. Las presiones políticas, sin embargo, producen a veces hechos como éstos, que pueden causar desastres ecológicos sin precedentes.

CONCLUSIONES

Las experiencias descritas permiten extraer algunas conclusiones:

1. En términos generales, el control biológico de insectos es más eficiente, económico y seguro para el ambiente y el ser humano que la fumigación con insecticidas. Hasta ahora no se han reportado efectos dañinos debido a su uso en Brasil.
2. Se necesita, sin embargo, investigación sobre la modalidad de acción de esos agentes de control biológico, consideraciones de seguridad ambiental, procesos de producción en gran escala y formulación, aplicación y manipulación.
3. Existe mucha presión de la sociedad con el fin de buscar métodos alternativos a los químicos para el control de insectos. Esto ha motivado que se liberen varios agentes de control de ocurrencia natural antes de que hubiese legislación adecuada sobre la materia. En realidad, varios de esos proyectos estaban en ejecución mucho antes del auge de la biotecnología y de las actuales preocupaciones por el medio ambiente. Hasta la fecha no se han reportado efectos negativos por el uso masivo de esos agentes. Sin embargo, el país no puede prescindir de legislación adecuada, en especial debido a que en el futuro cercano van a estar disponibles para su uso organismos producidos por ingeniería genética y no existe en Brasil legislación específica para regular su uso. Más aún, varias instituciones internacionales demandan, legítimamente, esta legislación como una condición para apoyar y financiar la investigación y el desarrollo tecnológico en el país.
4. La legislación en sí misma es inútil si su aplicación no es adecuada; debe alcanzarse la independencia de presiones e influencias políticas al momento de la toma de decisiones.
5. El cambio de la fumigación química a los métodos de control biológicos demanda la educación y capacitación de agricultores; se trata de un operativo de largo plazo. Ese proceso puede ser afectado por resultados contradictorios, debido al manipuleo inadecuado de productos y procesos.

BIBLIOGRAFIA

- ALMEIDA L.O. 1984. Biotecnología e Agricultura. Perspectivas para o caso brasileiro.
- ALVES S.B. 1986. Fungos Entomopatogênicos. In *Contrôle Microbiano de Insetos*. Capítulo 6, pp. 67-126.
- BURGES H.D.; HUBER J.; CROIZIER G. 1980. Guidelines for Safety Tests on Insect Viruses. *Entomophaga* 25 (4): 341.
- IDDEKINGE B.J.L.; HOOFT VAN; SMITH G.E.; SUMMERS M.D. 1983. Nucleotide Sequence of the Polyhedrin Gene of *Autographa Californica* Nuclear Polyhedrosis Virus. *Virology* 131: 561.
- SMITH G.E.; FRAZER M.J.; SUMMERS M.D. 1983. A Molecular Engineering of the *Autographa Californica* Nuclear Polyhedrosis Virus Genome: Deletion Mutations within the Polyhedrin Gene. *J. Virology* 46: 584.
- SUMMERS M.D; SMITH G.E. 1985. Genetic Engineering of the Genome of the *Autographa californica* Nuclear Polyhedrosis Virus. In *Genetically Altered Viruses and the Environment*. Editado por B. FIELDS, M.A. MARTIN y D. KAMELY, Cold Spring Harbour Laboratory. 361 p.
- WEIR D.; SHAPIRO M. 1981. Circle of Poison: Pesticides and People in Hungry World. *Inst. for Food & Development Policy*. 101 p.

SITUACION DE LA NUEVA BIOTECNOLOGIA Y SU REGULACION EN MEXICO

Rodolfo Quintero¹

En esta breve presentación se describen dos temas: por una parte la investigación, desarrollo y aplicación de la ingeniería genética en México; por la otra, algunos comentarios sobre las diversas maneras en que se llevan a cabo la regulación de esa área.

INVESTIGACION Y DESARROLLO

La ingeniería genética y la biología molecular se desarrollan primordialmente en instituciones de investigación y educación superior, todas ellas dependientes del Gobierno en su presupuesto básico, aunque muchos de los proyectos en ingeniería genética reciben apoyo de fundaciones tales como la Rockefeller, MacArthur, compañías Shering, Ciba, Bayer, Monsanto, Genencor, de países industrializados (CEE) u organismos internacionales tales como UNIDO, UNESCO, UNDP, OPS, CIMMYT y OEA.

El Gobierno Federal ha establecido la biotecnología como una de sus prioridades, tanto en cooperación técnica internacional como nacional (se prepara un Programa Nacional). En la Secretaría de Relaciones Exteriores y en el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, a partir de 1990 todos los esfuerzos en ciencia, tecnología, formación de recursos humanos y apoyo a programas de posgrado en esta dirección estarán coordinados por el área de Biotecnología.

Existen dos centros especializados en biotecnología y varios grupos (entre 10 y 15) en diversas instituciones; probablemente esos grupos crecerán en número a medida que los proyectos lleguen a nivel de planta

¹ **Director General, Programa Regional de Biotecnología, PNUD, ONUDI, UNESCO, México.**

piloto o de pruebas de campo. Existen dos programas de posgrado a nivel de doctorado y ocho de maestría.

Los centros principales son:

CINVESTAV- Unidad Irapuato
Ingeniería Genética de Plantas

- Maíz resistente a insectos
- Papa resistente a virus
- Chile resistente a virus
- Micropropagación (fresa, espárragos)
- Mejoramiento de la calidad de proteína de frijol
- RFLP en maíz.

CEINGEBI-UNAM (Universidad Nacional Autónoma de México), Cuernavaca
Ingeniería Genética de Bacterias/Parásitos

- Sistemas de diagnóstico
- Sondas ADN
- Producción de proteínas recombinantes: insulina humana, interferón, lipasas, penicilinamidasas, beta-galactosidasas, *B.t* endotoxina.

Además existen entre 10 y 15 grupos en las siguientes instituciones:

- Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM; se dedica a aplicaciones en el sector salud con bacterias y hongos.
- Unidad de Biología Molecular y Biotecnología de Plantas de la UNAM, dirigida hacia la agricultura en bacterias y plantas.
- Centro de Investigación sobre Fijación de Nitrógeno de la UNAM; enfoca problemas básicos de la biología molecular de la fijación de nitrógeno con bacterias y hongos.
- Centro de Investigación y Estudios Avanzados de IPN, Unidad Zacatenco. Los Departamentos de Genética, Biología Molecular, Biotecnología y Bioingeniería realizan estudios fundamentales de biología molecular y de aplicación en producción de enzimas.

- Colegio de Posgraduados de Chapingo; está iniciando actividades de biología molecular en plantas.
- Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León; desarrollo de sistemas de producción de hormonas animales por ADN-recombinante.

Los grupos dedicados tradicionalmente a la investigación agrícola y pecuaria han respondido muy lentamente hacia los desarrollos de la biotecnología. INIFAP/Colegio de Posgraduados de Chapingo y el mismo CIMMYT han empezado a montar grupos de investigación en fecha reciente.

ASPECTOS REGULATORIOS

No existe una legislación nacional que atienda en particular al área de ingeniería genética.

Sector agrícola

Hace poco tiempo la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos (SARH) estableció un Comité para la Revisión de Plantas Transgénicas. Está integrado por la Dirección General de Sanidad Vegetal de la SARH, la Dirección General de Política Agrícola de la SARH, el Instituto Nacional de Investigaciones Forestales y Agropecuarias (INIFAP), el Sistema Nacional de Inspección y Certificación de Semillas, el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y el Colegio de Posgraduados de Chapingo.

Entre sus funciones principales se cuentan:

- Desarrollar un proyecto de regulación para la liberación y uso de plantas transgénicas. Está basado en la legislación de Estados Unidos y otros países.

- Evaluar la realización de experimentos y pruebas de campo con plantas transgénicas.

Hasta ahora se han llevado a cabo dos pruebas con tomate transgénico en Sinaloa (1988) por Campbell's; actualmente dos empresas (Monsanto y Calgene) desean realizar pruebas adicionales. Hay preocupación por la pérdida de la diversidad biológica y la erosión genética.

Sector de investigación

Cada uno de los centros de investigación que llevan a cabo experimentos en biología molecular tiene un comité interno de bioseguridad que revisa y evalúa el peligro potencial de los experimentos y hace recomendaciones sobre su posible realización. Además, algunas instituciones de mayor tamaño (p. ej. la UNAM) tienen un comité general sobre bioseguridad que establece lineamientos generales y recomendaciones sobre peligros potenciales y requerimientos básicos. En 1984, basándose en los lineamientos del NIH de Estados Unidos, se establecieron los Comités de Bioseguridad.

No se ha presentado ningún problema grave en los grupos que trabajan en estas áreas. El CEINGEBI, en marzo de 1990, inició la utilización de una cepa de *E. coli* recombinante para producir insulina humana a nivel de planta piloto.

Sector salud

En el área de investigación en salud se cuenta con normas establecidas desde el 6 de enero de 1987 en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Con referencia a la ingeniería genética, se establecen disposiciones en esa Reglamentación con la siguiente ubicación:

Título Cuarto: De la Bioseguridad de las Investigaciones.

Capítulo I: De la investigación con microorganismos patógenos o material biológico que pueda contenerlos (con 10 artículos).

Capítulo II: De la investigación que implique construcción y manejo de ácidos nucleicos recombinantes (con 2 artículos).

En ellos se clasifican: Laboratorio/Experimento/Infraestructura y se apoya la creación de un Comité de Bioseguridad por institución.

En el Anexo de este Capítulo se incluye el texto de esas disposiciones.

Se han introducido al mercado cuatro productos recombinantes: TPA, vacuna hepatitis B, interferón alfa e insulina humana.

Sector industrial

La empresa mexicana Enzymóloga adquirió a la empresa Suntory de Japón una cepa de *E. coli* recombinante para la producción del aminoácido fenilalanina. La producción se inicia en el segundo semestre de 1990.

Varias empresas transnacionales han logrado registrar sus productos en México: insulina humana (Eli Lilly), TPA (Genentech), vacuna contra hepatitis B (Merck), interferón alfa (Shering) y hormona de crecimiento bovino (Monsanto).

ORGANISMOS LIBERADOS AL MEDIO AMBIENTE

En el país se utilizan masivamente los inoculantes (*Rhizobium*) y bioinsecticidas (*B. thuringiensis*). Para el tratamiento de aguas se importan y se producen en el país cepas seleccionadas *ad hoc* para ciertos contaminantes.

CUADRO 1

PRODUCTOS/PROCESOS OBTENIDOS POR
TECNICAS DE ADN RECOMBINANTE
(IMPORTADOS/PRODUCIDOS) EN MEXICO

PRODUCTOS/PROCESOS	IMPORTADOS O PRODUCIDOS POR
TPA	Genentech
Insulina humana	Eli Lilly
Interferón alfa	Schering
Hepatitis B	Merck
Fenilalanina	Suntory
Tomate (antisense)	Campbell's
Tomate (<i>B.t.</i>)	Campbell's
Tomate (<i>B.t.</i>)	Monsanto (en revisión)
Algodón (<i>B.t.</i>)	Calgene (en revisión)
BST	Monsanto
Insulina humana	CEIINGEBI/UNAM (planta piloto)

ANEXO

**DISPOSICIONES REFERIDAS A INGENIERIA GENETICA
CONTENIDAS EN EL REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD
EN MATERIA DE INVESTIGACION DE MEXICO****TITULO CUARTO
DE LA BIOSEGURIDAD DE LAS INVESTIGACIONES****Capítulo I****De la Investigación con Microorganismos Patógenos o Material Biológico que pueda Contenerlos***Artículo 75*

Las instituciones de salud a que se refiere el artículo 98 de este Reglamento, en las que se realicen investigaciones con microorganismos patógenos o material biológico que pueda contenerlos, deberán:

1. Contar con las instalaciones y equipo de laboratorio de acuerdo a las normas técnicas que al efecto emita la Secretaría, que garanticen la contención física idónea para el manejo seguro de tales gérmenes.
2. Elaborar un manual de procedimientos para los laboratorios de microbiología y ponerlo a la disposición del personal profesional, técnico, de servicio y de mantenimiento.
3. Adiestrar al personal sobre la manipulación, transporte, utilización, descontaminación y eliminación de desechos.
4. Determinar la necesidad de vigilancia médica del personal que participe en las investigaciones y, en su caso, implementarla.
5. Establecer un programa de supervisión y seguimiento de seguridad en los laboratorios de microbiología.

6. Disponer de bibliografía actualizada y un archivo sobre la seguridad de los equipos, la disponibilidad de sistemas de contención, normas y reglamentos, riesgos involucrados y otros aspectos relacionados.
7. Cumplir con las demás disposiciones que determine la Secretaría.

Artículo 76

En las instituciones de salud mencionadas en el artículo anterior, los laboratorios de microbiología cumplirán con los requisitos que señalen las normas técnicas que dicte la Secretaría y se clasificarán en tres tipos:

1. Laboratorio Básico de Microbiología
2. Laboratorio de Seguridad Microbiológica, y
3. Laboratorio de Máxima Seguridad Microbiológica.

Artículo 77

El "Manual de Procedimientos" al que se refiere el artículo 75, fracción II, de este Reglamento, describirá los siguientes aspectos:

1. Prácticas de laboratorio.
2. Seguridad personal de los empleados.
3. Manejo y mantenimiento de instalaciones y equipos.
4. Situaciones de urgencia.
5. Restricciones de entrada y tránsito.
6. Recepción y transporte de materiales biológicos.
7. Disposiciones de desechos.
8. Descontaminación.
9. Los demás que se consideren necesarios para lograr la seguridad microbiológica.

Artículo 78

El investigador principal, de acuerdo con su superior jerárquico, la Comisión de Bioseguridad y el titular de la institución, determinará, conforme a las normas técnicas emitidas por la Secretaría, el tipo de laboratorio en el que deberá realizar las investigaciones propuestas, así como los procedimientos respectivos, tomando en cuenta el grado de riesgo de infección que presenten los microorganismos a utilizar.

Artículo 79

Para evaluar el grado de riesgo de infección a que se refiere el artículo anterior, la Secretaría emitirá la norma técnica correspondiente y clasificará a los microorganismos dentro de cuatro grupos, según los siguientes criterios:

- Grupo de Riesgo I:** Microorganismos que representan escaso riesgo para el individuo y la comunidad.
- Grupo de Riesgo II:** Microorganismos que representan riesgo moderado para el individuo y limitado para la comunidad.
- Grupo de Riesgo III:** Microorganismos que representan riesgo elevado para el individuo y escaso para la comunidad, y
- Grupo de Riesgo IV:** Microorganismos que representan riesgo elevado para el individuo y para la comunidad.

Artículo 80

Los microorganismos que se clasifiquen en los grupos de riesgo I y II, deberán manejarse en laboratorios de tipo básico de microbiología, empleando gabinetes de seguridad cuando se considere necesario.

Artículo 81

Los microorganismos que se clasifiquen en el grupo de riesgo III deberán manejarse en laboratorios de seguridad microbiológica.

Artículo 82

Los microorganismos que se clasifiquen en el grupo de riesgo IV deberán manejarse en laboratorios de máxima seguridad microbiológica, bajo la autorización y control de las autoridades sanitarias correspondientes a que alude el artículo 4° de la Ley.

Artículo 83

Durante el desarrollo de las investigaciones a las que se refiere este Capítulo, el investigador principal tendrá a su cargo:

1. Determinar los riesgos reales y potenciales de las investigaciones propuestas y, en caso de que se aprueben por parte de las comisiones de la institución de salud, darlos a conocer a los investigadores asociados y al demás personal que participará en la investigación.
2. Determinar el nivel apropiado de contención física, seleccionar las prácticas microbiológicas idóneas y diseñar procedimientos para atender posibles accidentes durante la investigación e instruir al personal participante sobre estos aspectos.
3. Vigilar que el personal participante cumpla con los requerimientos de profilaxis médica, vacunaciones o pruebas serológicas.
4. Supervisar que el transporte de materiales infecciosos se haga en forma apropiada, de acuerdo a las normas técnicas emitidas por la Secretaría.
5. Informar a la Comisión de Bioseguridad sobre la ocurrencia de enfermedad entre el personal participante en la investigación, que pudiera atribuirse a la inoculación transcutánea, ingestión o inhalación de materiales infecciosos, así como accidentes que causen contaminación que pueda afectar al personal o al ambiente.
6. Reportar a la Comisión de Bioseguridad las dificultades o fallas en la implantación de los procedimientos de seguridad, corregir errores de trabajo que pudiera ocasionar la liberación de material infeccioso y asegurar la integridad de las medidas de contención física.

Artículo 84

Las Comisiones de Bioseguridad de las instituciones de salud, deberán realizar visitas con la periodicidad que ellas determinen, para evaluar el cumplimiento de las medidas y para recomendar modificaciones a las prácticas de laboratorio, incluyendo la suspensión temporal o definitivas de las investigaciones que representan un riesgo no controlado de infección o contaminación para los trabajadores de laboratorio, la comunidad o el medio ambiente.

Capítulo II

De la Investigación que implique Construcción y Manejo de Acidos Nucleicos Recombinantes

Artículo 85

Para los efectos de este Reglamento, se entenderá por ácidos nucleicos recombinantes a las nuevas combinaciones de material genéticos obtenidas fuera de una célula viviente, por medio de la inserción de segmentos naturales o sintéticos de ácido desoxirribonucleico en un virus, plásmido bacteriano u otras moléculas de ácido desoxirribonucleico, que sirven como sistema vector para permitir su incorporación en una célula huésped, en la que no se encuentran en forma natural, pero en la que serán capaces de replicarse. Igualmente quedan comprendidas las moléculas de ácido desoxirribonucleico que resulten de dicha replicación.

Artículo 86

Las investigaciones con ácidos nucleicos recombinantes deberán diseñarse en tal forma que se logre el máximo nivel de contención biológica, seleccionando los sistema de huésped y vector idóneos que disminuyan la probabilidad de diseminación fuera del laboratorio de las moléculas recombinantes, tomando en cuenta el origen del material genético y las normas técnicas que emita la Secretaría.

Artículo 87

El investigador principal, de acuerdo con su superior jerárquico, con la Comisión de Bioseguridad y con el titular de la institución de salud, determinará, conforme a las normas técnicas emitidas por la Secretaría, el tipo de laboratorio de microbiología en el que habrá de realizar los experimentos a que se refiere este Capítulo, tomando en cuenta el origen del material genético que se pretenda replicar.

Artículo 88

Se requiere la autorización de la Secretaría para iniciar los siguientes tipos de experimentación:

1. Formación de ácido desoxirribonucleico recombinante derivado de los microorganismos patógenos que queden clasificados en los grupos de riesgo III y IV a que se refiere el artículo 79 de este Reglamento, así como la formación de material genético recombinante derivado de las células que son infectadas por tales agentes, independientemente del sistema de huésped y vector que se use.
2. Construcción intencional de ácidos nucleicos recombinantes para inducir la biosíntesis de toxinas potentes para los vertebrados.
3. Liberación intencional al ambiente de cualquier microorganismo que porte ácidos nucleicos recombinantes.
4. Transferencia de resistencia a los antibióticos a microorganismos que no la adquieren en la naturaleza, si tal transferencia pudiera afectar negativamente el empleo del antibiótico en medicina humana.
5. Experimentos con microorganismos con ácidos nucleicos recombinantes en cultivos mayores de 10 litros, debido a que su contención física y biológica es más difícil, a menos que las moléculas recombinantes se hayan caracterizado rigurosamente y se demuestre la ausencia de genes peligrosos en ellas. Quedan excluidos aquellos procesos de carácter industrial y agropecuario no relacionados directa y específicamente con las actividades establecidas en el artículo 3° del presente Reglamento.

//

BIOTECNOLOGIA Y BIOSEGURIDAD EN EL CONTEXTO DEL MUNDO EN DESARROLLO: UNA PERSPECTIVA CARIBEÑA Y LATINOAMERICANA

Walter Jáffé^{1,2}

INTRODUCCION

El nacimiento y desarrollo de la biotecnología ha estado acompañado de debates científicos y públicos sobre los aspectos de seguridad, tanto para la salud humana como para el ambiente. La biotecnología es la primera tecnología genérica importante que, desde el inicio, ha estado sometida a un examen público intenso. Esas preocupaciones, causadas por el potencial de las nuevas tecnologías y la falta de conocimiento sobre sus riesgos, han conducido a la mayoría de las naciones desarrolladas a la adopción de diversos procesos regulatorios para la supervisión de la investigación en el laboratorio y la liberación de los nuevos productos al ambiente. Esos procesos regulatorios representan un obstáculo importante para la comercialización de los productos biotecnológicos en los países desarrollados. La extensión de las pruebas y la duración de los procesos regulatorios incrementan en forma significativa los costos del desarrollo de productos.

Durante los últimos quince años la biotecnología ha sido básicamente un fenómeno de los países desarrollados, tanto a nivel científico como comercial. La inversión en investigación y desarrollo (I y D) en este campo en los países en vías de desarrollo ha correspondido sólo a una fracción de la inversión en estas actividades en los países desarrollados. Por otra parte, sus capacidades científicas e industriales son frágiles y

¹ Versión en castellano de una ponencia presentada en el Simposio *Advancing Biotechnology: International Issues Regarding Biosafety Policy and Practice*, 16 de febrero de 1991, organizado por la *American Association for the Advancement of Science* (AAAS), actualizada en diciembre de 1991.

² Especialista en Generación y Transferencia de Tecnología, Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura (IICA), San José, Costa Rica.

débiles; algunos países en desarrollo han hecho esfuerzos importantes en investigación, pero no ha habido una explotación industrial y comercial de éstos.³

La biotecnología tendrá un impacto fuerte sobre los países en desarrollo. Muchos problemas sanitarios y de salud pública tradicionales podrán ser resueltos con su ayuda, lo que a su vez tendrá efectos sociales, demográficos, ambientales y económicos. La mayor parte de los países en desarrollo tienen economías basadas fundamentalmente en la agricultura, la explotación forestal y la pesca; en todos esos sectores la base tecnológica será reestructurada con el advenimiento de las nuevas tecnologías.⁴ En un mundo que evoluciona rápidamente hacia la conformación de bloques de comercio regionales y mercados globales, el mantenimiento y fortalecimiento de ventajas competitivas, que muchos países en desarrollo con economías basadas en la agricultura poseen actualmente, dependerá en buena medida de la incorporación de nuevas tecnologías en sus sistemas agrícolas. Debido a la limitada capacidad científica y tecnológica disponible, esas tecnologías probablemente serán, en su mayoría, importadas. El acceso a ellas y la capacidad de seleccionárselas, comprarlas y adaptarlas a las necesidades y condiciones particulares, determinarán el éxito de la modernización tecnológica de sus agriculturas.

Los esfuerzos en bioseguridad en los países en desarrollo son importantes por las siguientes razones:

- Para proteger la salud pública y el ambiente de posibles efectos negativos de la biotecnología.
- Dado que el acceso a las nuevas tecnologías será tan importante, resulta de decisiva importancia desarrollar un clima adecuado para la inversión extranjera, la transferencia tecnológica y la investigación,

³ En el *Biotechnology and Development Monitor*, publicado en los Países Bajos, pueden hallarse descripciones útiles de la situación en América Latina. El IICA ha publicado un análisis de los problemas asociados al desarrollo de biotecnologías agrícolas en América Latina y el Caribe (Jaffé 1991).

⁴ Entre los efectos económicos directos pueden mencionarse la sustitución de exportaciones, debido a la pérdida de capacidad competitiva de la producción local o la introducción de productos alternativos, y el incremento en las importaciones de tecnología como tal y de productos.

y la constitución de empresas de desarrollo que involucren la cooperación entre instituciones y compañías locales y extranjeras.

- Se requieren normas de bioseguridad para mantener la confianza del público y la opinión política en ciencia y tecnología, particularmente en las biotecnologías, esenciales para generar apoyo local para impulsar estrategias y políticas encaminadas al logro del desarrollo de este sector.

La bioseguridad en general, y en especial la liberación al ambiente de productos biotecnológicos, constituye un tema de interés internacional. Los organismos genéticamente modificados no respetan las fronteras nacionales. Por otra parte, es del interés de los países desarrollados y en general de la industria lograr requisitos regulatorios uniformes para la biotecnología en todos los países, de tal manera de que se eviten ventajas comerciales injustas en los países que tengan regulaciones permisivas o inexistentes. Para las compañías preparadas para la exportación de sus productos, la existencia de un marco regulatorio en el país receptor garantiza el éxito de la comercialización local. Debido a esos motivos, se han llevado a cabo varias iniciativas con la finalidad de lograr acuerdos globales sobre los procedimientos de supervisión en bioseguridad.

La existencia de capacidad local científica y tecnológica es una condición indispensable para lograr una transferencia tecnológica exitosa. Su desarrollo y fortalecimiento debe constituir la meta de las políticas nacionales para el desarrollo de las biotecnologías. La bioseguridad forma parte de esa política más amplia.

Los países en desarrollo deben examinar su interés en este tema. Tienen que formular e implementar estrategias y políticas apropiadas para la supervisión de la biotecnología. En la siguiente sección se discuten algunos de los factores generales sobre esas estrategias y políticas. Luego se presenta la información disponible sobre mecanismos para la supervisión de la ingeniería genética y la biotecnología. Seguidamente se incluye una discusión acerca de las limitaciones y condiciones para el desarrollo de estos procedimientos en la Región. Finalmente, se examina el papel de las organizaciones internacionales, en especial el del Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura (IICA).

LA BIOSEGURIDAD EN LOS PAISES EN DESARROLLO

La supervisión de la biotecnología aún no constituye un tema importante de política o regulación en los países en desarrollo. La principal razón de ello es la poca investigación y el escaso esfuerzo industrial que existen en los países en este campo. En la mayor parte de los países en desarrollo hay una percepción y aceptación diferentes del riesgo para la salud y el medio ambiente debido a factores culturales y económicos. Para la población de esos países existen otras necesidades más urgentes, tales como los problemas de ingreso, servicios urbanos, salud y alimentación, que tienen mayor prioridad que los riesgos potenciales de las biotecnologías. Por otra parte, en esos países no existen grupos de presión anti-científicos o anti-biotecnológicos organizados. No hay aún, por tanto, suficiente presión política o pública para implementar mecanismos de supervisión de las biotecnologías, a pesar de la gran sensibilidad de todos los sectores locales involucrados ante la posibilidad de que se use a sus países para ensayar o comercializar productos no permitidos en otros países (Trigo y Jaffé 1990).

La creciente toma de conciencia sobre la relevancia de las biotecnologías para los países en desarrollo ha conducido a los gobiernos e industrias locales a desarrollar algunas iniciativas políticas incipientes. Las políticas gubernamentales por lo general se expresan en la creación de Comisiones Nacionales de Biotecnología, que tienen como mandato promover y coordinar diversas actividades con el fin de desarrollar la biotecnología. Otros países tienen Programas Nacionales de Biotecnología, que son programas de inversión en investigación, infraestructura y capacitación. Algunas compañías locales invierten en investigación, ya sea industrial o efectuada en las universidades, institutos de investigación y compañías de investigación extranjeras.

Para poder alcanzar éxito, esos esfuerzos deben formar parte de un marco más amplio de políticas comerciales y económicas, con el fin de incentivar a la industria para que incremente su capacidad de competencia, innovación y exportación. En los últimos años se han introducido en la mayoría de los países en desarrollo programas de ajuste estructural, promovidos por las agencias de préstamo internacionales como estrategia para superar las severas crisis económicas y el endeudamiento que están viviendo. Esos programas,

que teóricamente buscan desarrollar economías más abiertas y competitivas, por sí mismos no van a crear una industria biotecnológica local. Para ello, deberán acompañarse de políticas de desarrollo biotecnológico nacional coherentes, que provean el capital y los marcos legales y regulatorios requeridos por esta industria. Cualquier iniciativa en bioseguridad en los países en desarrollo debe, por tanto, apuntar hacia el logro de un delicado equilibrio entre la necesidad imperiosa de promover y desarrollar las biotecnologías y la protección de la salud pública y el ambiente.

En la mayor parte de los países la experiencia con la supervisión de liberaciones al ambiente es muy reciente. Casi todos se apoyan en comités científicos que conducen revisiones caso por caso; sólo unos pocos han puesto en marcha regulaciones o guías formales (Barton 1990). Esa estrategia, que requiere científicos experimentados, puede ser utilizada como modelo por países en desarrollo que planifiquen la introducción de mecanismos de supervisión. La necesidad de poseer un mínimo de experiencia científica será, sin embargo, una limitante para muchos países pequeños y menos desarrollados;⁵ tendrán que apoyarse en mecanismos de cooperación regional bajo su control político. La experiencia de los países con sistemas formales de regulación debe ser seguida de cerca y la toma de decisiones sobre introducción de cualquier tipo de regulaciones nacionales debe estar basada en ese conocimiento.

Los requisitos regulatorios que se instauren en cada país reflejarán las estrategias nacionales particulares para el desarrollo de la biotecnología. El interés en el desarrollo de capacidades científicas e industriales locales conducirá a la demanda de procedimientos de supervisión sencillos y racionales. Existe posibilidad de desarrollar enfoques de bioseguridad que eviten los errores cometidos en algunos países desarrollados, en particular las influencias negativas que han

⁵ Por ejemplo, en América Latina y el Caribe, existen al menos cinco países que no tienen ninguna base legal, agencia o recursos humanos para controlar la producción e importación de productos veterinarios de cualquier tipo (Barbados, Dominica, Haití, Santa Lucía y Suriname). (*Maryland Regional College of Veterinary Medicine e IICA 1989*).

tenido al respecto actitudes anti-científicas.⁶ A medida que se acumula experiencia con el uso de las nuevas tecnologías y la liberación de sus productos al ambiente, aumenta la confianza de los científicos y los "reguladores" (legisladores) sobre su seguridad. Se piensa que el riesgo de efectos potencialmente negativos sobre el ambiente debido a organismos genéticamente modificados es sumamente pequeño (Tiedje *et al.* 1989). Esto apoya la advertencia en contra de la creación de procedimientos que obstaculicen el desarrollo y uso de las nuevas tecnologías.

Se ha señalado que al menos un tema ecológico, relacionado con la liberación en el ambiente, tiene mayor probabilidad de surgir con mayor frecuencia en el mundo subdesarrollado que en el desarrollado. Dado que los centros de origen de la mayor parte de las plantas domesticadas se hallan en los países subdesarrollados, la posibilidad de transferencia genética entre plantas transgénicas y especies estrechamente relacionadas es mucho mayor. Asimismo, se espera que los cambios sociales asociados a la biotecnología sean mucho mayores en los países subdesarrollados que en los desarrollados (Goldburg 1990; Barton 1990).

REGULACIONES DE BIOSEGURIDAD EN AMERICA LATINA Y EL CARIBE

El esfuerzo que se realiza en I y D en biotecnología en América Latina y el Caribe es actualmente sumamente pequeño, si se compara con el esfuerzo de los países desarrollados. Por ejemplo, de acuerdo con varios indicadores, existen 31 instituciones en 8 países de la Región donde se efectúa ingeniería genética (Cuadro 1). Sin embargo, hasta 1988 sólo 8 de ellas contaban con un esfuerzo de investigación consistente y continuo, como lo indica la publicación de al menos tres artículos en este campo en un período de diez años. Todas las instituciones enumeradas son universidades o institutos de investigación públicos o internacionales, con la única excepción de EMBRABIO de Brasil, que es una compañía privada y sólo ha publicado un artículo, lo

⁶ Las acciones tomadas por grupos de presión manifiestamente anti-biotecnológicos en EE.UU. (el mejor ejemplo es Jeremy Rifkin), en Alemania y otros países, han tenido gran influencia en los procesos regulatorios desarrollados en ellos. Su oposición, en última instancia, se basa en razones morales.

cual no es evidencia suficiente como para poder concluir que esta empresa tiene un programa de investigación en ingeniería genética.

Los resultados presentados describen sólo un aspecto limitado, más cualitativo, de la biotecnología en América Latina y el Caribe. Aunque no existen datos completos sobre la inversión en I y D en biotecnología en la Región, alguna información permite estimar que es aproximadamente menor en tres órdenes de magnitud que la inversión en los países de la OECD. Esto permite comprender la extensión de la brecha entre la Región y los países desarrollados.

CUADRO 1
INGENIERIA GENETICA EN AMERICA LATINA Y EL CARIBE
CLONACION Y TRANSFERENCIA DE GENES

PAIS	INSTITUCION	PUBLICACIONES	PROYECTOS	OTRAS
		1978-88 (1)	AGROBIOT. (2)	FUENTES (3)
Argentina	C. Virología Animal	1	1	
	Fundación Campomar- Univ. Buenos Aires	3		
	Univ. Rosario, Microbiología	3		
	INTA, Inst. Biología Molecular			2
	INTA, Inst. Genética			1
	CONICET, INGEBI			2
	CONICET, CEFOBI			1
Brasil	Univ. Fed. Río de Janeiro, Bioquímica	1	1	
	Univ. Fed. Río de Janeiro, Biofísica	1		

CUADRO 1 (Cont.)

PAIS	INSTITUCION	PUBLICACIONES 1978-88 (1)	PROYECTOS AGROBIOT. (2)	OTRAS FUENTES (3)
	Univ. Fed. Río de Janeiro, Genética	1		
	Univ. Sao Paulo, Inst. Química	3		
	Univ. Sao Paulo, Inst. Cienc. Bioméd.	2		
	EMBRABIO	1		
	EMBRAPA, CENARGEN	1		
Chile	Univ. Católica, Biología Celular	3		
	Univ. Chile, Química	1		
Costa Rica	Univ. Costa Rica, C.Biol.Celular y Molecular	1		
Cuba	C.Ing.Genética y Biotecnología			X
México	UNAM, Inst.Inv.Biomédicas	9		
	UNAM, CEINGEBI	4	1	
	UNAM, C.Fijación Nitrógeno	4	1	
	UNAM, Biología Desarrollo	1		
	IPN, Esc.Nac.Ciencias Biol.	1		
	IPN, CINVESTAV	3	2	
	Univ. Nuevo León	1	1	
Uruguay	Inst. Clemente Estable		1	
Venezuela	IVIC		1	
	Univ. Central Venezuela, Biología		1	

CUADRO 1 (Cont.)

PAIS	INSTITUCION	PUBLICACIONES 1978-88 (1)	PROYECTOS AGROBIOT. (2)	OTRAS FUENTES (3)
Institutos Internac.	CIAT (Colombia) CIP (Perú) Centro Panam.Fiebre Aftosa 1		3 2	
TOTAL		46	21	1

Símbolos:

- (1) Artículos citados en los *Biological Abstracts* entre 1978 y 1987 sobre investigaciones efectuadas en instituciones de América Latina o el Caribe que reportan la utilización de técnicas de ingeniería genética.
- (2) Proyectos de biotecnología agrícola que utilizan ingeniería genética identificados mediante una encuesta Delphi realizada por el IICA en 1989.
- (3) Conocimiento personal

De los 22 proyectos de agrobiotecnología identificados en una encuesta Delphi, basada en la opinión de expertos de cada país, efectuada por IICA en 1989, siete estaban desarrollando plantas transgénicas y uno un microorganismo transgénico (Jaffé 1991). Eso significa que muy pronto se van a proponer liberaciones al ambiente de productos desarrollados localmente. Se espera que más pronto aún se presenten propuestas para la liberación de productos importados, ya que muchos de esos productos están casi en la fase de comercialización en los países desarrollados.

Los países de la Región, salvo dos excepciones, no han implementado mecanismos que les permitan manejar esas solicitudes, como lo muestra el Cuadro 2. Sólo Brasil, Cuba y México cuentan con instituciones con regulaciones de bioseguridad para el manejo de trabajo en el laboratorio, todas basadas en las normas de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. (NIH). Sólo Argentina y México poseen mecanismos para revisar solicitudes de pruebas de campo con organismos producto de la ingeniería genética. En el caso de México fue desarrollado con la ayuda del Departamento de Agricultura de EE.UU. (*US Department of Agriculture*), con el fin de evaluar solicitudes para realizar ensayos con plantas transgénicas importadas.

CUADRO 2
REGULACION DE LA BIOTECNOLOGIA EN AMERICA LATINA Y EL CARIBE

PAIS	LABORATORIO/NIVEL (FECHA)	PRUEBAS DE CAMPO (FECHA)
Argentina	No	Creada Comisión Evaluadora (1991)
Brasil	Sí Guías basadas en NIH establecidas por CNPq (1980)	No

CUADRO 2 (Cont.)

PAIS	LABORATORIO/NIVEL (FECHA)	PRUEBAS DE CAMPO (FECHA)
Chile	No Se establece el Comité Nacional de Bioseguridad	Mecanismo <i>ad hoc</i>
Colombia	No	No
Costa Rica	No	Mecanismo <i>ad hoc</i>
Cuba	Sí Regulaciones de bioseguridad establecidas por la Comisión Nacional de Bioseguridad y Centro de Ingeniería Genética (1987)	No Regulaciones en proceso de formulación (1990)
México	Sí UNAM estableció IBC basada en guías de NIH (1984) Artículos de Ley General de Salud incluyen bioseguridad de ingeniería genética (1987)	Sí Secretaría de Agricult. (SARH) creó comité para revisión de soli- citudes de introducción de plantas transgénicas (1990)
Perú	No	No
Trinidad.Tobago	No	No
Uruguay	No	No

Fuente: Encuesta realizada por el IICA en 1990.

En 1991 se presentaron igualmente solicitudes para pruebas de campo con plantas transgénicas en Argentina, Chile y Costa Rica. Argentina creó una comisión interdepartamental para evaluar estas solicitudes. Chile y Costa Rica evaluaron las solicitudes mediante comisiones *ad hoc*.

Se conoce un caso adicional de pruebas de campo con plantas transgénicas. Una compañía multinacional realizó pruebas, a partir de 1989, con materiales de este tipo en campos de prueba de su propiedad en Guatemala, con autorización del Ministerio de Agricultura. Aparentemente, no se hizo ninguna evaluación del riesgo de esas pruebas ni se involucró a otro departamento en su autorización.

Esto no quiere decir que en la Región no se hayan liberado al ambiente organismos genéticamente modificados sin evaluación previa y supervisión gubernamental. La información disponible indica que existen, al menos, dos casos.

En Argentina, un instituto de investigación de EE.UU. (*Wistar Institute*) y una organización internacional (Organización Panamericana de la Salud, OPS) ensayaron una vacuna de rabia genéticamente modificada sin obtener ningún permiso de las autoridades locales (Fox 1987). Esa acción fue duramente criticada, ya que la prueba no había sido permitida en el país de origen. Se detuvo la prueba; como resultado de ello, la OPS elaboró guías de bioseguridad para la investigación promocionada por esa organización (OPS 1987). El otro caso se dio en México, donde corporaciones multinacionales han ensayado varias plantas transgénicas importantes aun antes de que se creara el mecanismo de supervisión en 1990. No se hizo ninguna evaluación de riesgo de estas liberaciones (Quintero 1990).

Los esfuerzos regulatorios que existen en la Región en su mayoría han sido el resultado de iniciativas de comunidades científicas y, más recientemente, del interés de compañías multinacionales de probar plantas transgénicas en la Región. Generalmente han sido acciones aisladas que no forman parte de una estrategia coherente para el desarrollo local o el uso de biotecnologías. La situación descrita en América Latina y el Caribe muestra que los países de la Región deben actuar en el corto plazo para poder mantener un mínimo de control e información sobre los avances en este campo.

REQUISITOS PARA LA SUPERVISION DE LA BIOTECNOLOGIA

Para tener éxito, la creación de mecanismos de supervisión de biotecnología nacionales o regionales requiere algunas condiciones generales:

- *La existencia de una estrategia de desarrollo de la biotecnología nacional o regional.* Las regulaciones no pueden ser consideradas en forma aislada; debe evitarse que se conviertan en meros formalismos o, peor aún, en un impedimento activo para la investigación y el desarrollo comercial. Eso significa que los mecanismos de supervisión de la biotecnología deben formar parte de una estrategia más general y de las políticas correspondientes para el desarrollo local de la biotecnología. El diseño de estos mecanismos debe, por tanto, tener en cuenta los requerimientos de los grupos de investigación y la industria local, la salud pública y el ambiente, y los intereses de los grupos sociales o económicos potencialmente afectados.
- *Infraestructura y capacidades requeridas.* Las regulaciones de la biotecnología, en la mayoría de los casos, podrán ser enmarcadas en estatutos y mecanismos legales empleados en la regulación de aspectos de salud de alimentos, productos farmacéuticos, agroquímicos, semillas y salud ocupacional, que ya existen en la mayoría de los países de la Región. El área más débil es la protección del ambiente; sólo unos pocos países tienen instituciones a cargo de ello. Esas organizaciones regulatorias padecen las mismas limitaciones que el resto del sector público en América Latina y el Caribe, el cual, debido a la crisis económica de los últimos años, ha experimentado fuertes limitaciones presupuestarias. Esto ha conducido a la pérdida de personal y a la limitación de muchos gastos. Sin embargo, aunque no existieran esas restricciones, esas organizaciones no tienen la capacidad técnica para evaluar los

riesgos de las acciones propuestas en el área de la biotecnología y tomar decisiones sobre ellos.⁷

Recursos humanos. Probablemente ésta constituye la mayor limitación para muchos de los países más pequeños y menos desarrollados de la Región. No cuentan con ningún científico de destacado entrenamiento y experiencia en biología molecular, ecología y otras disciplinas requeridas. Aun en los países más grandes y más desarrollados, hay muy pocas personas de experiencia destacada en ingeniería genética, por ejemplo, como se deriva de la información presentada en el Cuadro 1.

Esos tres elementos determinan que las iniciativas de diseño y coordinación de los mecanismos y procedimientos nacionales que se necesitan deben ser emprendidas por las organizaciones encargadas del desarrollo de la biotecnología; si tales organizaciones no existen, esas iniciativas deben ser asumidas por la organización responsable de la ciencia y la tecnología en general. Esto permitirá mantener el balance apropiado entre la protección de la salud y el ambiente, y la promoción del desarrollo y uso de la biotecnología, así como también hacer el mejor uso de los limitados recursos científicos disponibles. Al respecto, la participación de la industria local en el diseño de las políticas de bioseguridad es muy importante. La administración de políticas requiere la participación de otras organizaciones reguladoras con jurisdicción en esa área; eso, a su vez, conduce a un mecanismo de coordinación efectivo bajo el liderazgo de esta organización de desarrollo de la biotecnología.

La evaluación de productos importados será más sencilla que la de productos logrados localmente, debido a la existencia de conflictos de intereses potenciales que pueden surgir en este último caso. Dado que existen muy pocos científicos nacionales en ese campo, la probabilidad de que participen en los mecanismos de supervisión es muy alta.

⁷ Por ejemplo, la regulación y el control de productos veterinarios de cualquier tipo se lleva a cabo con el siguiente personal en los países que se mencionan a continuación: Colombia (5), República Dominicana (2), Ecuador (2), El Salvador (4), Guatemala (1), Guyana (2), Honduras (1), Jamaica (ninguno), Paraguay (3), Perú (3), Uruguay (1) y Venezuela (4) (*Maryland Regional College of Veterinary Medicine* e IICA 1989). Ellos difícilmente constituyen una masa crítica adecuada para poder desempeñar las labores más complejas requeridas por los nuevos productos de la biotecnología.

Para los países pequeños y menos desarrollados, la única alternativa factible es crear mecanismos de cooperación regionales. Deberán estar estrechamente vinculados a las estructuras de cooperación ya existentes para la investigación, la salud y los temas de regulación en general.

PAPEL DE LAS ORGANIZACIONES INTERNACIONALES Y EL IICA

Por definición, muchos de los riesgos de la biotecnología son internacionales (Karny 1986). Esto, unido a la falta de capacidad requerida en muchos de los países, hace que un enfoque internacional para la evaluación y regulación de la biotecnología sea muy atractivo. En los últimos años, varias organizaciones internacionales han trabajado en este tema.

La cooperación y la coordinación internacional pueden desempeñar un papel importante en varios aspectos, tales como el apoyo para el desarrollo de capacidades locales mediante asistencia técnica, capacitación y otras actividades ofrecidas con base en la demanda de la organización o el gobierno interesado; asimismo, para proveer la experiencia y la información política y científica necesarias para el desarrollo de estructuras reguladoras nacionales y para la evaluación de solicitudes específicas. En el primer caso, la preparación de guías generales a ser usadas por los gobiernos para desarrollar sus propios mecanismos es muy eficiente. La OECD⁶, el IICA y la OPS han adoptado este enfoque para América Latina y el Caribe⁹ y se utiliza también en el orden mundial por grupos de trabajo entre agencias de las Naciones Unidas. En el segundo caso, pueden proporcionarse expertos

⁶ La OECD ha preparado dos documentos importantes sobre el tema de bioseguridad: *Recombinant DNA Safety considerations* (1986) y *Good Developmental Practices for Small Scale Field Research with Genetically Modified Plants and Microorganisms* (1990).

⁹ Estas organizaciones produjeron las Guías para el Uso y la Seguridad de Técnicas de Ingeniería Genética o Tecnología de ADN Recombinante (*Guidelines for the Use and Safety of Genetic Engineering Techniques or Recombinant DNA Technology*) en 1988, y las Guías para la Liberación al Ambiente y el Patentamiento de Organismos Genéticamente Modificados Recomendadas para ser Usadas en América Latina y el Caribe (*Guidelines for the Release into the Environment and the Licensing of Genetically Modified Organisms Recommended for Use in Latin American and the Caribbean* 1991).

individualmente a petición de los países, o pueden crearse paneles científicos internacionales. El Instituto del Ambiente de Estocolmo¹⁰ y la UNIDO proponen este enfoque. Para ser efectivo, este panel debe estar vinculado o formar parte de alguna organización regional o internacional que mantenga relaciones estrechas a nivel nacional con las organizaciones potencialmente interesadas en los consejos ofrecidos.

Un tercer caso sería la creación y el apoyo a mecanismos de cooperación regionales. Las organizaciones internacionales con nexos técnicos y políticos estrechos con los países en cuestión pueden ser las más efectivas en esta tarea.

Finalmente, hay también que desempeñar un papel en la armonización de políticas nacionales. Esta tarea cobra gran importancia en el contexto de las numerosas iniciativas mundiales de integración económica y libre comercio, especialmente en América Latina y el Caribe. Involucra una coordinación estrecha y un intercambio de información entre las organizaciones nacionales responsables, así como el apoyo a la ejecución de los cambios necesarios en las regulaciones nacionales. La preparación de las guías y códigos de conducta internacionales servirán para el logro de esa meta, ya que muchos países no poseen ningún mecanismo regulatorio y pueden, por tanto, basar sus enfoques en el modelo provisto por estas guías, en especial si se incorpora un amplio consenso.

El Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura ha estado involucrado en temas de bioseguridad desde 1988 cuando, junto con la Organización Panamericana de la Salud, la Organización de los Estados Americanos y otras agencias nacionales e internacionales, organizó el Grupo Interamericano de Estudio de las Nuevas Biotecnologías para analizar y ofrecer consejo sobre varios aspectos de la biotecnología. El Grupo de Estudio decidió primero desarrollar guías sobre bioseguridad y hasta la fecha ha producido dos de ellas, mediante la secretaría técnica bajo responsabilidad del IICA, con cobertura de la

¹⁰ Esta propuesta fue discutida en una reunión efectuada en diciembre de 1990. Los participantes concluyeron que el concepto debía ser ampliado para incluir un consejo asesor en biotecnología agrícola; recomendaron fuertemente que su creación fuera inmediata, y solicitaron al Instituto del Ambiente de Estocolmo que asumiera el liderazgo en la creación de dicho panel (SEI 1990).

investigación en el laboratorio y la liberación al ambiente de organismos modificados genéticamente.

Como respuesta a las recomendaciones del Grupo Interamericano de Estudio de las Nuevas Biotecnologías, se ha preparado una propuesta para profundizar y ampliar las actividades de bioseguridad en la Región. Este proyecto de cuatro años incluye asistencia técnica a los países y organizaciones para el establecimiento de mecanismos de supervisión en bioseguridad, el entrenamiento de personal en este campo, la creación de mecanismos de recolección y difusión de información y la preparación y actualización de guías y códigos de conducta regionales. El financiamiento de ese proyecto se discute actualmente con diversas organizaciones regionales.

Dentro del IICA, esta actividad forma parte de un interés más amplio en los diversos aspectos de políticas y manejo de las biotecnologías en agricultura. Se han desarrollado y se continúan desarrollando estudios, discusiones y publicaciones sobre prospectiva, análisis de impacto, diseño de políticas, patentamiento y otros temas. Se ha prestado asistencia técnica a los gobiernos para el diseño de estrategias nacionales en biotecnología y la creación de estructuras de cooperación horizontales en la Región. Todas esas actividades se han beneficiado del apoyo financiero del gobierno canadiense. El objetivo del IICA en esta área es apoyar las políticas nacionales para el desarrollo de capacidades, la armonización regional de esas políticas y estrategias y el apoyo de los esfuerzos de cooperación regional e internacional en biotecnología.

BIBLIOGRAFIA

- BARTON, J.H. 1990. Regulatory Arrangements for Developing Nations Releases of Transgenic Organisms. Artículo de fondo para el Taller de Bioseguridad del Stockholm Environment Institute, diciembre 1990.
- Biotechnology and Development Monitor. 1990a. Biotechnology in Four South American Countries 4: 13-17.

- Biotechnology and Development Monitor. 1990b. Biotechnology in Central America and the Caribbean 2: 12-17.
- FOX, J. 1987. Three Recombinant Vaccine Tests Stir Debate. Bio/Technology 5: 13.
- GOLDBURG, R. 1990. Field Testing Genetically Engineered Organisms: Ecological Concerns and Government Oversight. Artículo presentado en la 4ª Reunión Anual del Programa Internacional de Biotecnología de Arroz de la Fundación Rockefeller, mayo 1990.
- JAFFE, W.R. 1991. La problemática del desarrollo de las agrobiotecnologías en América Latina y el Caribe. Serie Documentos de Programas, N° 23. IICA, San José, Costa Rica.
- KARNY, G.M. 1986. An International Approach to Biotechnology Safety. UNIDO/IS.627, abril.
- MARYLAND REGIONAL COLLEGE OF VETERINARY SCIENCE AND INSTITUTO INTERAMERICANO DE COOPERACION PARA LA AGRICULTURA. 1989. Inter-American Compendium of Registered Veterinary Products, Regulations and Authorities. 2 Ed., Bulletin 98-1.
- PAN-AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. 1987. Research Involving Recombinant DNA Technology. PAHO Guidelines. PAHO/ACHR/26/87.7, agosto.
- QUINTERO, R. 1990. Estado de la nueva biotecnología y su regulación en México. Artículo presentado en la II Reunión del Grupo de Estudio Interamericano para las Nuevas Biotecnologías. Brasilia, Brasil, mayo.
- STOCKHOLM ENVIRONMENT INSTITUTE. 1990. Circulation Draft of Final Report of the Biosafety Workshop. Sigtuna, Suecia. 18-19 diciembre.

- TIEDJE, J.M.; COLWELL, R.K.; GROSSMAN, Y.L.; HODSON, R.E.; LENSKI, R.E.; MACK, R.N.; REGAL, P.J. 1989. The Planned Introduction of Genetically Engineered Organisms: Ecological Considerations and Recommendations. *ECOLOGY* 70: 297-315.
- TRIGO, E.J.; JAFFE, W.R. 1990. Biosafety Regulations in Developing Countries with Special Emphasis on Agriculture. *INTERCIENCIA* 16: 27-33.



CUARTA PARTE

**EL APOYO A LA REGULACION DE LA BIOTECNOLOGIA
POR ORGANISMOS INTERNACIONALES**



LAS ACTIVIDADES DE LA ONUDI EN EN MATERIA DE BIOSEGURIDAD

Joseph Zelibor¹

INTRODUCCION

La sigla ONUDI significa Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial. La ONUDI es una agencia especializada en el sistema de las Naciones Unidas que se dedica a acelerar el desarrollo industrial en países en vías de desarrollo. Actualmente brinda asistencia técnica valorada aproximadamente en US\$ 134 millones al año. Asimismo, promueve la inversión extranjera industrial en países en desarrollo por US\$ 560 millones al año y desarrolla actividades promocionales para el desarrollo y la transferencia de tecnología. A la vez, intenta promover la cooperación industrial entre el Norte y el Sur, entre el Este y el Oeste y entre los mismos países en desarrollo.

Al promover el desarrollo de la industria, la ONUDI no excluye al resto de los sectores. Busca, en realidad, satisfacer las necesidades actuales sin comprometer las del futuro.

Los años noventa serán una fase crítica en el desarrollo industrial y tecnológico en los países en vías de desarrollo. Las nuevas tecnologías afectarán de manera significativa a la industria, a los servicios, a la organización de la producción y al patrón de ventajas comparativas. Los avances tecnológicos en campos tales como la biotecnología, la microelectrónica, las telecomunicaciones, los nuevos materiales, los químicos, la tecnología marina industrial, la energía y la manufactura conllevan implicaciones de largo alcance para el desarrollo industrial y tecnológico de los países en desarrollo. Estos avances necesitan ser cuidadosamente observados y aplicados para mejorar el desarrollo industrial y tecnológico de esos países, evitando al mismo tiempo cualquier impacto industrial, económico y social adverso.

¹ ONUDI, Viena.

La participación de ONUDI en la biotecnología se basa en el hecho que ésta tendrá un impacto inicial en un amplio rango de industrias (tales como procesamiento de alimentos, químicos, farmacéuticos, energía y control de la contaminación) y en productos de importancia industrial. La creación de capacidades de largo plazo es considerada clave por ONUDI para extender los vínculos con la industria y comercializar los resultados de la investigación.

La estrategia de ONUDI para el desarrollo biotecnológico en los países en vías de desarrollo consiste básicamente en brindar asistencia para el incremento y mejoramiento de la capacitación de la mano de obra, el mejoramiento de las tecnologías tradicionales, el establecimiento de empresas comunes para la investigación, el suministro de un sistema de intercambio de información para la investigación, y el desarrollo y la comercialización de productos biotecnológicos. La promoción de la cooperación internacional se considera vital para el desarrollo y la transferencia de biotecnología a nivel mundial.

Los temas de seguridad se han convertido cada vez más en componentes importantes en el desarrollo, reglamentación y promoción de la biotecnología. El tratamiento de temas de bioseguridad, tales como lineamientos de bioseguridad en países en desarrollo, se ha transformado en una extensión del programa de biotecnología de la ONUDI.

Muchos países han desarrollado reglamentaciones de la biotecnología: Estados Unidos de América, India, Reino Unido, Países Bajos, Canadá, Japón y Australia, entre otros. Hubo innumerables esfuerzos a nivel internacional con el propósito de llegar a un acuerdo para la definición de un marco para la evaluación de productos y sobre los requerimientos para las pruebas de campo. Ejemplos de ello son la OECD, la Comunidad Europea y los países de América Latina y el Caribe aquí reunidos.

En este momento, organizaciones tales como la OECD (por medio del Borrador de la Encuesta Internacional sobre Uso y Reglamentación de la Biotecnología), la CEE (Comunidad Económica Europea), el Consejo Económico y Social (con el Inventario de Lineamientos sobre Seguridad en Biotecnología Existentes) y UNEP (mediante el Resumen de las Reglamentaciones que regulan las Pruebas de Campo de Organismos Genéticamente Modificados), preparan inventarios de los lineamientos existentes en bioseguridad; algunos incluyen leyes y reglamentos

existentes y, cuando sea aplicable, cualquier medida planificada, de tal manera que se identifiquen desarrollos y experiencias nacionales en este campo.

ACTIVIDADES DE ONUDI EN BIOSEGURIDAD

Se describen a continuación algunas de las actividades de la ONUDI relacionadas con la seguridad en biotecnología.

La actividad principal sobre el tema comenzó en 1985, cuando ONUDI y sus agencias hermanas, incluidas OMS y UNEP, organizaron un Grupo de Trabajo informal para considerar todos los aspectos de bioseguridad relacionados con las instituciones de investigación, la industria y el medio ambiente. La primera reunión del Grupo de Trabajo fue organizada por la ONUDI en Viena. La FAO se integró como miembro del Grupo de Trabajo en diciembre de 1989.

El propósito del Grupo era:

"establecer un proceso por medio del cual se puedan evaluar los riesgos potenciales (emanados de la biotecnología), y diseñar medidas de seguridad apropiadas".

El Grupo de Trabajo ha revisado los diferentes aspectos ambientales, socioeconómicos y de salud de la biotecnología, con el propósito de maximizar los beneficios y minimizar los riesgos potenciales de las aplicaciones biotecnológicas. Como resultado de su labor, el Grupo de Trabajo ha enfatizado la necesidad de un conjunto de lineamientos globales, esquemas de notificación, programas de capacitación, intercambio de información y armonización de la acción internacional en relación a las pruebas de campo y la liberación de nuevos organismos genéticamente modificados.

En 1986 la ONUDI encargó un estudio titulado *An international Approach to Biotechnology Safety*, editado en 1989 (*UNIDO Sales Publication E.89.III.E.6*). Ese documento examina los puntos de vista actuales sobre los posibles riesgos presentados por la nueva biotecnología, e identifica, con respecto a ellos, aspectos de seguridad en la aplicación de la biotecnología, examina los mecanismos

internacionales actuales de regulación y control para tratar las preocupaciones de seguridad y los roles propuestos para el ICGB, OMS, UNEP y ONUDI.

Durante su cuarta reunión anual, realizada en diciembre de 1989 en ONUDI, el Grupo de Trabajo decidió que podía desempeñar un papel importante en la seguridad de la biotecnología mediante la preparación un manual educativo, que estaría inicialmente dirigido a aquellos responsables de dar asesoramiento en temas de seguridad en los países en desarrollo. Al mismo tiempo, debería alertar sobre los problemas que surgen de las prácticas de biotecnología y la distribución de productos biotecnológicos en los países en desarrollo, y trabajar en pro de la preparación de elementos de lineamientos globales y un código internacional de conducta en biotecnología.

El Grupo de Trabajo está discutiendo actualmente el contenido de ese Manual y considerando los capítulos que lo formarán: a) revisión histórica de lineamientos de seguridad en biotecnología para plantas y microorganismos; b) análisis comparativo de lineamientos de bioseguridad para el uso contenido de organismos genéticamente modificados; c) análisis comparativo de lineamientos de seguridad para la liberación de organismos genéticamente modificados en el ambiente. Ciertos denominadores comunes en los lineamientos nacionales y regionales existentes pueden llevar a elementos mínimos de lineamientos aceptados internacionalmente.

El desarrollo voluntario de un código internacional de conducta para la distribución y uso de biotecnología fue discutido durante la reunión. Un código de conducta para la biotecnología serviría para incrementar la confianza internacional en la disponibilidad, reglamentación, comercialización y uso de biotecnología. El Código Internacional de Conducta para la Distribución y Uso de Pesticidas, preparado por la FAO (Roma 1986), y el borrador del Código de Conducta para la Conservación de Recursos Genéticos Vegetales por parte de la Comisión sobre Recursos Genéticos Vegetales de la FAO, pueden ser considerados como una guía útil durante las preparaciones iniciales para el código de conducta en biotecnología.

La cooperación internacional es esencial, no sólo porque muchos de los productos serán comercializados a escala global, sino también debido a que los organismos viables liberados no pueden y no van a respetar

las fronteras políticas. Como quedó demostrado por las dificultades que surgieron de las pruebas de campo de la vacuna recombinante de peste bovina en África, la ausencia de vías regulatorias claras retrasa grandemente el avance en la generación de productos que tienen el potencial de mejorar el nivel de vida y ayudar a la agricultura. Por lo tanto, la falta de un marco interno en países en desarrollo y la falta de acuerdos entre ellos bien puede causar un desarrollo y aplicación de productos biotecnológicos aún mas lento.

Hasta que se hayan establecido reglamentaciones internacionales, el Grupo de Trabajo ha recomendado el establecimiento de algún mecanismo, posiblemente un comité bajo los auspicios de Naciones Unidas, para apoyar a los países que ya han solicitado ayuda para la evaluación de solicitudes de permiso con el fin de llevar a cabo pruebas de campo en el ambiente con organismos genéticamente modificados. El Comité puede actuar al principio dirigiendo su atención a los lineamientos/marcos regulatorios, y recomendar modificaciones apropiadas cuando corresponda. Podría determinar la agencia más apropiada en cada país, por medio de la cual podrían ser canalizadas las recomendaciones y, a su vez, informar a las agencias nacionales sobre sus procedimientos para tramitar pedidos de apoyo. Se pueden solicitar las opiniones de los países en desarrollo, de tal manera que se evalúe la conveniencia y utilidad del comité. Si se deseara crear ese comité, habría que identificar las correspondientes fuentes de financiamiento.

Otra actividad en seguridad biotecnológica es la del Centro Internacional para la Ingeniería Genética y la Biotecnología (ICGEB), actualmente bajo los auspicios de ONUDI. Durante la 14ª sesión del Comité Preparatorio para el Establecimiento del ICGEB, que se llevó a cabo en Viena en 1990, el Comité acordó que el Centro debía desempeñar un papel relevante en mejorar la conciencia y promover la adopción de lineamientos comunes entre los Estados miembros. ONUDI prepara un inventario de lineamientos de seguridad en bioseguridad entre los países miembros del ICGEB, con inclusión de las leyes y los reglamentos existentes.

CONCLUSION

La experiencia generada hasta hoy por varios países, así como las propuestas de sociedades científicas para evaluar la seguridad de productos de la biotecnología, constituyen un punto de partida de

Importancia para enfrentar el desafío de desarrollar procedimientos reguladores internacionalmente aceptados.

Esa experiencia, más refinada por medio de reuniones internacionales o regionales, puede llevar a un documento básico y general que describa tanto los procedimientos como los principios para estimar los potenciales efectos sanitarios y ecológicos de organismos creados por bioingeniería, a un nivel regional y, posiblemente, internacional.

Con seguridad, el papel desempeñado por las organizaciones internacionales en la armonización y promoción de lineamientos sobre seguridad en biotecnología, así como también en la formulación de políticas y estrategias para el desarrollo industrial y tecnológico, será aún más decisivo en el contexto de cambio tecnológico.

ONUUDI continuará activa en cuanto se refiere a la seguridad biotecnológica, e invita a un contacto más estrecho entre los diversos organismos, con el propósito de intercambiar y compartir experiencias y cooperar en actividades de carácter común.

EL PROGRAMA DE BIOTECNOLOGIA DE LA OECD¹

Jean E. Hollebone²

Desde comienzos de la década de los ochenta la OECD, en particular el Comité para la Política Científica y Tecnológica y el Comité para el Medio Ambiente, han mantenido un activo programa en biotecnología.

Los Comités decidieron centrar los esfuerzos en las siguientes áreas:

1. Protección de patentes en biotecnología.
2. Regulaciones y seguridad.
3. Políticas gubernamentales y prioridades de investigación y desarrollo.
4. Impacto sobre la economía y el desarrollo.
5. Impacto de la biotecnología sobre la agricultura.
6. Biorreparación.

Aún hoy distintas publicaciones discuten los hallazgos en esas áreas críticas. Por ejemplo: un resumen de las tendencias y perspectivas internacionales en biotecnología (Bull *et al* 1982); protección de patentes (Beier *et al* 1985); políticas nacionales sobre investigación y desarrollo (OECD 1988); consideraciones sobre seguridad en aplicaciones de organismos recombinantes de ADN en la agricultura, la industria y el medio ambiente (OECD 1986); impactos económicos y en otras áreas (OECD 1989).

¹ Las opiniones vertidas en este trabajo no representan, necesariamente, las de la OECD o de sus países miembros.

² División Química, Dirección del Ambiente, OECD, París, Francia.

Las actividades que se llevan a cabo actualmente en la OECD se concentran en aspectos de biotecnología y seguridad y medio ambiente; son administradas por las Direcciones de Ciencia, Tecnología e Industria y de Medio Ambiente. Cuentan con el asesoramiento de un Grupo de Expertos Nacionales en Biotecnología, provenientes de los países miembros de la OECD.

Este Grupo de Expertos se ha concentrado en cuatro áreas relacionadas con la seguridad de la biotecnología: definiciones, métodos industriales, consideraciones sobre seguridad en las aplicaciones y uso de la biotecnología e intercambio de información.

DEFINICIONES

Los diferentes enfoques de los países miembros hacen difícil llegar a definiciones comunes sobre términos básicos tales como "genéticamente diseñado" (*genetically engineered*) u "organismos genéticamente modificados" (*genetically modified*). Esto será tratado nuevamente en la reunión de otoño del Grupo de Expertos.

CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD

En 1986, la OECD eliminó la restricción de circulación y publicó el Libro Azul, el cual presenta consideraciones sobre seguridad en la aplicaciones de organismos derivados de técnicas de ADN recombinante en la agricultura, la industria y el medio ambiente. Ese documento analiza las preguntas científicas a ser formuladas y evaluadas antes de la liberación (o distribución industrial) de un organismo alterado genéticamente. Más específicamente, el Capítulo II analiza una serie de aspectos científicos a ser considerados cuando se evalúan los riesgos potenciales del uso industrial y ambiental de microorganismos, plantas y animales, así como también la selección de medidas de seguridad adecuadas. Los apéndices son particularmente útiles, pues detallan una serie de criterios que pueden ser considerados cuando se desarrollan enfoques de manejo de riesgos y políticas de seguridad para los procesos de ADN recombinante (ADNr). Por ejemplo:

Apéndice B: Consideraciones Científicas Generales. Las características de organismos donantes y recipientes y de organismos recombinados (taxonomía, identificación, fuente, características genéticas, rasgos incluido patogenicidad, etc.).

Apéndice C: Consideraciones sobre Salud Humana. Características relacionadas con la evaluación de seguridad, tales como patogenicidad, capacidad para colonizar, poder alergénico, toxicidad, etc.

Apéndice D: Consideraciones Ambientales y Agropecuarias. Rasgos ecológicos del donante y del recipiente, criterios para pruebas de campo, seguimiento, supervivencia y multiplicación en el medio ambiente, interacciones potenciales con otros organismos vía diseminación e impacto potencial sobre el medio ambiente, sobre objetivos específicos y sobre objetivos no esperados, sobre ecosistemas, etc.

Apéndices F y G: Criterios sugeridos para ADNr GILSP (Procedimientos Industriales Apropriados de Gran Escala). Microorganismos y enfoques de contención.

El principio asumido de considerar caso por caso es esencial, pues no todas las consideraciones serán aplicables a cada organismo para el que se contempla la evaluación de riesgo. Sin embargo, esos criterios generales han sido utilizados por varios países miembros de la OECD como guía, con el fin de determinar la información requerida para desarrollar evaluaciones de riesgo específicas y en el desarrollo de guías y reglamentos nacionales.

Dos actividades de importancia han evolucionado a partir del Libro Azul:

- a. La Dirección del Medio Ambiente de la OECD ha procesado y clasificado la información de los países miembros sobre legislación y lineamientos en vigencia, y sobre reglamentaciones y usos. Esa información pronto estará disponible para distribución (*International Survey of Biotechnology Use and Regulations [ENV/BIO/89.1 2^{da} revisión]*).

Dicho documento será útil como referencia sobre legislación y lineamientos desarrollados, sobre liberaciones de productos en los

países miembros y sobre consideraciones realizadas por las autoridades al evaluar las propuestas de liberación de productos.

- b. La información procesada y clasificada ha sido utilizada para establecer una base de datos sencilla sobre liberaciones deliberadas de productos al medio ambiente (aproximadamente 200 a la fecha), que seguramente será de utilidad tanto para los países miembros de la OECD como para los que no pertenecen a la misma. Está disponible para microcomputadoras e incluye información sobre Organismos Genéticamente Modificados (GMO) y datos de localización específica, tales como localización geográfica, escala y condiciones de la liberalización, la firma productora, contactos, autoridades nacionales involucradas, etc.

La base de datos ha sido distribuida a los países miembros para su actualización y correcciones, junto con un renovado interés por mayor información, en particular sobre nuevos productos a ser liberados y métodos de seguimiento.

La Dirección está dispuesta a proporcionar una copia de la base de datos a los países miembros del IICA que la soliciten; espera recibir de esos países adiciones para ser incorporadas a la base.

PRACTICAS ADECUADAS PARA PEQUEÑOS ENSAYOS DE CAMPO

En marzo de 1990, la OECD distribuyó para comentarios un trabajo sobre Prácticas Adecuadas para Pequeños Ensayos de Campo que involucren Organismos Genéticamente Modificados (*Good Developmental Practices for Small Scale Field Trials involving Genetically Modified Organisms*). El documento no pretende establecer lineamientos sobre regulaciones, sino que discute los principios y criterios a tener en cuenta cuando se consideran pequeños ensayos de campo a pequeña escala con organismos de bajo riesgo o de riesgo desdeñable. Describe una serie de medidas útiles para minimizar la exposición del medio ambiente a GMO liberados, por medio de estados de aislamiento/alto grado de confinamiento/contención, que permitirán liberar GMO al medio ambiente en pequeña escala. El documento puede ser de utilidad para quienes planifiquen la investigación y necesitan desarrollar protocolos para investigaciones específicas que incluyan la liberación de GMO en

pequeña escala. Puede utilizarse también el Apéndice D del Libro Azul, para desarrollar criterios detallados sobre evaluaciones de riesgo en casos específicos.

PRACTICAS APROPIADAS PARA OPERACIONES INDUSTRIALES DE GRAN ESCALA (GILSP)

El Libro Azul de 1986 presenta una serie de criterios y principios referidos a Prácticas Apropriadas para Operaciones Industriales de Gran Escala (*Good Industrial Large Scale Practices, GILSP*), que deben orientar la producción y uso de organismos recombinantes de bajo riesgo utilizados en biotecnología industrial. Una encuesta reciente en países de la OECD indicó que esos conceptos han sido adoptados como lineamientos en una serie de países y que están siendo considerados para su adopción en otros. Aún más, en algunos países a ciertos microorganismos y cultivos celulares les han asignado *status GILSP*. Debido a la variación que existe en la adopción y la práctica del GILSP en los diferentes países, así como la necesidad de mayor información identificada en la encuesta, la OECD decidió, en una reunión de expertos realizada en mayo 9 y 10 de 1990, poner al día y seguir perfeccionando los criterios y principios del GILSP.

Se preparó una versión revisada del documento, con el fin de definir el criterio mediante el cual se definirán organismos recombinantes como GILSP, con base en características del huésped, del vector y del constructo (organismo diseñado). Un supuesto básico es que los organismos ADNr que cumplan con los criterios GILSP pueden ser manejados bajo condiciones apropiadas para organismos no modificados de riesgo equivalente. Luego de que se reciban comentarios, el documento revisado será enviado al Comité CSTP para su aprobación, y al Consejo para levantarle su carácter restringido, tras lo cual podrá ser puesto a disposición del público en general. A lo largo de los años, el documento tendrá que ser mejorado y actualizado según lo indique la experiencia.

TRABAJO FUTURO

El trabajo para 1990-91 de la Dirección del Medio Ambiente se centrará en actividades de seguimiento y el desarrollo concomitante de la base de datos de biotecnología. Para ello, en 1990:

- Se llevará a cabo la revisión de programas y de prácticas de seguimiento, y de investigaciones sobre nuevas metodologías para el seguimiento de organismos genéticamente modificados liberados al ambiente. Se continuará el análisis de ejemplos de liberaciones realizadas y temas de programas de seguimiento, con el propósito de preparar un documento de análisis y discusión. Un grupo de trabajo, programado para reunirse en el otoño de 1990, utilizará un trabajo a ser preparado sobre el estado de desarrollo del tema, con el propósito de redactar un borrador con lineamientos generales para el seguimiento y el desarrollo de programas conducentes a liberaciones deliberadas.
- Se continuará el programa de intercambio de información sobre liberaciones de organismos genéticamente modificados, con el fin de contribuir al desarrollo de un marco regulador internacional. El trabajo consistirá en la actualización de datos existentes, establecimiento de un programa de intercambio de información continuo, incluidos la realización de foros sobre temas seleccionados sobre reglamentaciones, y análisis de temas legales y administrativos seleccionados. El trabajo también continuará el mejoramiento de la base de datos BIOTECH sobre liberaciones deliberadas y la transformación de este sistema en uno descentralizado, de fácil acceso.
- Se comenzarán trabajos en temas seleccionados sobre seguridad, con el fin de evaluar la utilidad de consideraciones previas a la liberación y experimentos como medios de predicción en el diseño y ejecución de la supervisión durante y luego de la liberación de organismos. Con tal propósito, se formará un grupo de trabajo sobre la experiencia en el uso de información del microcosmos, de experimentos en viveros y observaciones, etc.

En 1991 se desarrollarán las siguientes actividades:

- De acuerdo con los resultados del grupo de trabajo que desarrolle el borrador sobre lineamientos generales para el seguimiento, se promocionará su utilización.
- Se continuará el trabajo para desarrollar y/o compilar información y distribuir la base de datos BIOTECH a los países miembros y otros interesados.
- El valor predictivo de las consideraciones anteriores a la liberación, de los experimentos y de las observaciones será analizado en mayor profundidad; se evaluará la posibilidad de desarrollar enfoques y métodos comunes para el uso de tales instrumentos de predicción, con el propósito de diseñar y asegurar la seguridad en relación a liberaciones deliberadas.

LOS IMPACTOS DEL PROGRAMA DE BIOTECNOLOGIA EN LA AGRICULTURA

Existen en la OECD otras actividades vinculadas con temas de biotecnología. La más importante de ellas es el Proyecto Cooperativo de Investigación sobre Producción y Conservación de Alimentos, manejado por la Dirección de Alimentación, Agricultura y Pesca. Incluye proyectos sobre biomasa para energía, investigación agrobiotecnológica y el programa de la OECD actualmente en ejecución sobre certificación varietal de semillas. En 1989, el Centro de Desarrollo completó un estudio sobre biotecnología y los países en desarrollo, "El Caso del Maíz".

En general, el trabajo de ambas Direcciones es específico (estudio sobre el maíz), o promueve la información sobre investigación y desarrollo para científicos y administradores (proyectos cooperativos de investigación), o bien ejecuta políticas acordadas a nivel práctico (certificación de semillas). Se espera que en el bienio 1990-1992 continúen los estudios específicos relacionados con la biotecnología, bajo el tema "La Agricultura en los Países en Desarrollo y las Tendencias Económicas Internacionales". El trabajo presentará las posibles contribuciones de la biotecnología para mantener la producción agrícola a menores costos y con un enfoque ecológicamente aceptable. Por

ejemplo, la necesidad de considerar la demanda de alimentos en el mediano y largo plazo, así como también la necesidad de una agricultura "más verde" (es decir, menos contaminante). Los temas específicos a cubrir son: investigación científica básica, avances que afectan la agricultura, la acuicultura y el manejo de bosques, el procesamiento de materia prima agrícola (alimentación y otros usos) y ecología y salud humana.

BIORREPARACION

El programa de biorreparación se centraliza en el análisis de metodologías que utilizan biotecnología para limpiar el medio ambiente. Por ejemplo, el uso de organismos biológicos en el diagnóstico y medidas de prevención y terapéuticas para la descontaminación del medio ambiente.

BIBLIOGRAFIA

- BEIER, F.K.; CRESPI, R.S.; STRAUSS, J. 1985. *Biotechnology and Patent Protection. An International Review.* 134 p.
- BULL, T.; HOLT, G.; LILLY, M.O. 1982. *Biotechnology. International Trends and Perspectives.* 84 p.
- OECD. 1986. *Recombinant DNA Safety Considerations. Safety Considerations for Industrial Agricultural and Environmental Applications of Organisms Derived by Recombinant DNA Technologies.* 370 p.
- _____. 1988. *Biotechnology and the Changing Role of Government.*
- _____. 1989. *Biotechnology: Economic and Wider Impacts.* 111 p.

ANEXO

**GRUPO INTERAMERICANO DE ESTUDIO
DE LAS NUEVAS BIOTECNOLOGIAS**

REUNION DE BRASILIA (29 DE MAYO AL 1 DE JUNIO DE 1990)

NOMINA DE PARTICIPANTES

ARGENTINA

Oscar Grau
Coordinador Técnico
Programa Regional de Biotecnología
UNESCO
Apartado Postal CC 111 - CP 1876
Bernal, Argentina
Teléfono: 54-21-21-5556
Fax: 54-21-3-2978
Telex: 31151

José La Torre
Director
Centro Virología Animal (CVAN)
Serrano 661 (1414)
Buenos Aires, Argentina
Teléfono: 854-5602/8209
Fax: 54-1-8564-495

Eduardo Palma
Coordinador Programa Biotecnología
Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria
Rivadavia, 1439
Apartado postal CC 17
Buenos Aires, Argentina
Teléfono: 621-0899
Telex: 17518 INTA AR

BRASIL

Amelia Alves Leal Neri
Médica Veterinária
SOSA/DIPROD
Ministério da Agricultura e Reforma Agrária
Anexo do M.A. - 3 Andar - Sala 310
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 233-7073

Ana Amélia Amorim
Assessora Técnica
IBAMA
Av. L-4 Norte
Ed. Sede do IBAMA
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 225-6314
Fax: 224-5206
Telex: (061) 4013

María José Amstalden M. Sampaio
Pesquisadora
CENARGEN
SAIN - Parque Rural
Caixa Postal 102372
Brasília D.F., Brasil

Ana Lucía Assad Ríos
Assessora /DECOP
Secretaria de Ciência e Tecnologia
SAS - Q. 05 - Lote 5
Bloco H - 2 Andar
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: (061) 321-6081

Carlos H.S. Ayres
Pesquisador
EMBRAPA - CENARGEN
SAIN - Parque Rural
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 273-0100 - Ramal 151

João Lúcio De Azevedo
Director de Pesquisa
BIOPLANTA
Av. Constante Pavan, 1001
Caixa Postal 83
13.400 Piracicaba
Sao Paulo- SP, Brasil
Teléfono: (0194) 223-087
Fax: (0192) 743-089

Wareznett Barboza de Barcellos
Secretária
EMBRAPA / CENARGEN
SAIN - Parque Rural
Caixa Postal 70770
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 273-0100 - Ramal 163

Luiz Antonio Barreto De Castro
Coordenador de Biotecnología
EMBRAPA / CENARGEN
SAIN-Parque Rural
Caixa postal 70770
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 273-0101
Fax: 248-0557
Telex: 1622

João Batista Teixeira
Pesquisador
EMBRAPA / CENARGEN
SAIN - Parque Rural - EMBRAPA
Caixa postal 102372
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 273-0100
Fax: 248-5807

Willy Becak
Director General
Instituto Butantán
Av. Vital Brasil, 1500
Caixa postal 65
Sao Paulo, Brasil
Teléfono: 211-8381

Eduardo Botelho Barbosa
Assessor Diplomático
Agência Brasileira de Cooperação
Ministério das Relações Exteriores
8 Andar
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 211-6829

Jorge M. Caddah Junior
EMBRAPA / CENARGEN
SAIN - Parque rural
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 273-0100

Damaris De Castro Monte Neshich
Pesquisadora III
EMBRAPA - CENARGEN
SAIN - Parque Rural
Caixa Postal 102372
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 273-0100

Jasiel César
Pesquisador
EMBRAPA / CENARGEN
SAIN - Parque Rural
Caixa Postal 102372
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 273-0100
Fax: 248-0857
Telex: 1622

María Fernanda Diniz Avidos
EMBRAPA / CENARGEN
SAIN-Parque Rural
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 273-0100

Ana Maria Duque de Araujo
Médica Veterinária
Ministério da Agricultura e Reforma Agrária
Esplanada Dos Ministérios
Anexo A - Sala 320
70.000 Brasília D.F., Brasil
Teléfono: (061) 218-2236

Francisca Elizabete Ferreira de Oliveira
Farmacéutica - Bioquímica
Ministério da Agricultura e Reforma Agrária
Anexo - Bloco 8 - Sala 308
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 223-7073

Murillo Xavier Flores
Presidente
EMBRAPA
SAIN - Parque Rural
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 272-4241

Eugen Gander
Pesquisador
CENARGEN
SAIN - Parque rural
Brasília D.F., Brasil

Ana Regina De Holanda Cavalcanti
Coordenadora Substituta da Area Internacional
Programa Biotecnologia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI)
Praça Mauá, 7 - 18 Andar - Centro
Rio de Janeiro- RJ, Brasil
Teléfono: (021) 253-4328 / 233-0536
Telex: (21) 22992

Marilinda Lobo de Souza Pinheiro
Pesquisadora
Centro Nacional de Recursos Genéticos e Biotecnología - CENARGEN
SAIN - Parque Rural
Caixa postal 102372
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 273-0100 Ramal 169

Daphne Machado
Técnica da Divisão de Biotecnología e Química
Secretaria da Ciência e Tecnología da
Presidência da República
SAS Q. 05 - Lote 06
Bloco H. - 2 Andar
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 321-5292

Margareth Maia da Rocha
Examinadora de Patentes
Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Praça Maua, 7 - 10 Andar
Rio de Janeiro- RJ, Brasil
Teléfono: 291-1224 - Ramal 154

Renato Montandon
Professor - CNPq
Av. W-3 Norte
Quadra 511 - Bloco A
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 274-1155

Octávio Henrique De Pavan
Professor
UNICAMP
Centro de Engenharia Genética
Caixa Postal 6109
13081 Campinas- SP, Brasil
Teléfono: (0192) 398-351
Fax: (0192) 393-124
Telex: (192) 1150

Diogenes Walter De Oliveira
Assessor Técnico Directoria
Agência Brasileira de Cooperação
Ministério das Relações Exteriores
8 Andar
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 211-6830

Vera Antonieta Ramos Porto
Médica Veterinária
Ministério da Agricultura e Reforma Agrária
Esplanada dos Ministérios
Anexo do MARA - Sala 324
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 218-2236

Isaias Raw
Director Biotecnología
Instituto Butantán
Av. Vital Brasil 1500
Sao Paulo- SP, Brasil
Teléfono: 814-3790
Fax: 815-1505
Telex: 85326

Ricardo Rego Pamplona
Veterinário
Secretaria de Defesa Sanitária Animal
Ministério da Agricultura e Reforma Agrária
Esplanada dos Ministérios - Anexo A
Sala 310
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 218-2704 / 2230

Francisco José Becker Reifscneider
Chefe Adjunto Técnico
Centro Nacional de Pesquisa de Hortaliças
EMBRAPA
Caixa postal 070218
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 556-5744
Telex: (061) 2445

Hermógenes Santos Werneck Filho
Coordenador de Protecologia
Financiadora de Estudos e Projectos e Programas FINEP
Av. Rio Branco, 124 - 17 Andar
Rio de Janeiro- RJ, Brasil
Teléfono: 276-0617

Fernando Augusto Silva Santos
Médico Veterinário
Ministério da Agricultura e Reforma Agrária
Secretaria da Defesa Sanitária Animal
70043 Brasília D.F., Brasil
Teléfono: (061) 218-2236

Roberto Silva Waack
Director
VALLEE NORDESTE/IMOVALL
Rua São Lazaro, 244
São Paulo- SP, Brasil
Teléfono: 227-1233
Fax: 229-9782
Telex: (011) 30070

Gilvan Sobral
Técnico em Projectos e Programa IV
Financiadora de Estudos e Projecto (FINEP)
Av. Rio Branco, 124 - 10 Andar
Rio de Janeiro R.J., Brasil
Fax: (021) 242-2015
Telex: (021) 23468 FINEP BR

Paulo Euler Teixeira Pires
Jornalista
EMBRAPA / CENARGEN
SAIN - Parque Rural
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 273-0100

José Ernesto Thiemann
Pesquisador Senior
BRIOBRIS BIOQUIMICA DO BRASIL S.A.
Caixa Postal 377
Montes Claros- MG, Brasil
Teléfono: (038) 221-5888
Fax: (038) 221-9093

Eduardo Alberto Vilela Morales
Chefe do CENARGEN
EMBRAPA - CENARGEN
Caixa Postal 102372
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 272-0253

Marisa Zerbetto
Gerente de Area
IBAMA
L-4 Norte
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 225-6314
Fax: 224-5206
Telex: (061) 4013

CANADA

Jean Hollebhone
Director
Issues Planning and Priorities
Pesticide Directorate
Agriculture Canada
P.O. Box K1A 0C6
Ottawa, Canada
Teléfono: (613) 993-4544
Fax: (613) 998-1312

Bakhshish S. Samagn
Senior Staff Veterinary
Veterinary Biologics and Biotechnology
Agriculture Canada
801 Fallowfield Road
P.O. Box 11300 - Station H
Nepean, Canadá
Teléfono: (613) 998-9320

CHILE

Gloria León
Profesora Titular Bioquímica
Universidad Austral de Chile
Instituto de Bioquímica
Independencia 567 - Casilla 567
Valdivia, Chile
Teléfono: (063) 21-3911 ext. 1333

COLOMBIA

Lcda. Patricia Londoño
Investigadora Biología Molecular
Instituto de Inmunología
Hospital San Juan de Dios
Av. 01, Número 1001
Bogotá, Colombia
Teléfono: 2334255 / 233-9006

COSTA RICA

Rodrigo Zeledón
Profesor Investigador
Universidad Nacional
Heredia
Apartado 816
San José, Costa Rica
Teléfono: 25-5586
Fax: (506) 38-1298

286

CUBA

Alejandro Silva Rodríguez
Vice Director de Productos Farmacéuticos
Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología
Av. 25, e/ 148 e 150 - Playa
Apartado Postal 6162
La Habana, Cuba
Teléfono 201-401
Fax: 537-218 070
Telex: 512330 ING. GEN. CU

ESPAÑA

Elisa Barahona Nieto
Secretaría General del Medio Ambiente
MOPU
C/P Castellana 67
28071 Madrid, España
Teléfono: (1) 253-1600
Fax: 533-0111
Telex: 22325

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Jerry Callis
Consultant IICA
P.O. Box 537
Paradise Pt. Rd.
Southold, N.Y. 11971, U.S.A.

David T. Kingsbury
Professor
The George Washington University
Medical Center
2300 I Street, NW
Washington D.C. 20037, U.S.A.
Teléfono: (202) 994-3484
Fax: (202) 994-0875

James Maruniak
Professor
University of Florida
Department of Entomology
Bldg. 345, Archer Road
Gainesville, FL, U.S.A.
Teléfono: (904) 392-1790

Terry L. Medley J.D.
Director
Biotechnology, Biologics and Environmental Protection
U.S. Department of Agriculture
Animal and Plant Health Inspection Service
6505 Belcrest Rd.
Room 850 - Federal Building
Hyattsville, MD, U.S.A.
Teléfono: (301) 436-7602
Fax: (301) 436-8669

Henry I. Miller
Director
Office of Biotechnology, FDA
HE-6, 5600 Fishers Lane
Rockville, MO, U.S.A.
Teléfono: (301) 443-7573
Fax: (301) 443-7005

Harry Mussman
Deputy Assistant Secretary
U.S. Department of Agriculture
Science and Education USDA
14th and Independence
Washington D.C., U.S.A.
Teléfono: (202) 447-8885

Maro Sondahl
Senior Research Director
DNAP
2611 Branch Pire
Cinnaminson, N.J. 08077, U.S.A.
Teléfono: (609) 786-2809
Fax: (609) 829-5087
Telex: 750493

Anne Vidaver
Professor
University of Nebraska
Lincoln NE 68583, U.S.A.
Teléfono: (402) 472-2858
Fax: (402) 472-2853

MEXICO

Alejandro Blanco Labra
Investigador
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados
Kilómetro 9.6 Libramiento Norte
Carretera Irapuato - León
Apartado 629
Irapuato Gto. México
Teléfono: 51-600
Fax: 51-282
Telex: 122224 CIUIME

Rodolfo Quintero Ramírez
Director General
Programa Regional de Biotecnología
Masaryk, 2910
Col. Polanco
México D.F. 1570, México
Teléfono: 250-1550 - Ext. 152
Fax: 1771055

PAISES BAJOS

Pieter Van Der Meer
Ministry for the Environment of the Netherlands
Dr. V/d Stamstraat 2
P.O. Box 450 - 2260 MB
Leidschemdam - The Netherlands
Teléfono: 703-209367 - Ramal 3322
Fax: 703-175077

PERU

Marcel Gutiérrez Correa
Profesor
Laboratorio de Mociología y Biotecnología
Facultad de Ciencias
Universidad Nacional Agraria La Molina
Apartado 456
Lima, Perú
Teléfono: 352-035 Ext. 273 y 271

TRINIDAD Y TOBAGO

Edgar Julian Duncan
Senior Lecturer
The University of the West Indies
Department of Plant Science
St. Augustine, Trinidad and Tobago
Teléfono: 662-4991
Telex: 2520 UWI NG.

URUGUAY

Felipe Canale
Director
Comité Sanidad Vegetal Cono Sur
Av. Millán 4703
Montevideo, Uruguay
Teléfono: 29-8720
Fax: 39-6508
Telex: 26236 UY

ORGANISMOS INTERNACIONALES

CIAT

William Roca
Director
Biotechnology Research Unit
A.A. 67 - 13
Cali, Colombia
Teléfono: 57-23-6750
Fax: 57-23-64-7243
Telex: 05769 CIAT CO.

FAO

Juan Izquierdo
Oficial Regional Producción Vegetal
Av. Santa Marta, 6700
Apartado 10095
Santiago, Chile
Teléfono: 228-8056
Fax: 562-48-4312
Telex: 340279 FAOCHI CK

IICA

Rufo Bazán
Especialista en Generación y Transferencia
de Tecnología
Escritório do IICA no Brasil
Brasília D.F., Brasil
Teléfono 248-5358

Michael Bedoya
Coordenador de Saúde Animal e Saúde Vegetal
Escritório do IICA no Brasil
Brasília D.F., Brasil
Teléfono 248-5471

Walter Jaffé
Especialista en Generación y Transferencia de
Tecnología
Sede Central - IICA
2200 Coronado
San José, Costa Rica
Teléfono 29-0222
Fax 29-4741
Telex 2144 IICA

Hugo Torres
Representante Adjunto del IICA en Brasil
SHIS QI 9
Brasília D.F.
Brasil
Teléfono 245-2273

Eduardo J. Trigo
Director del Programa de Generación y Transferencia de Tecnología
Sede Central - IICA
2200 Coronado
San José, Costa Rica
Teléfono: 29-0222
Fax: 29-4741
Telex: 2144 IICA

OEA

Miguel Laufer
Director de Ciencia y Tecnología
1889, F. St. N.W.
Washington D.C., U.S A.
Teléfono (202) 458-3368

Guillermo Piernes
Representante en Brasil
OEA
SHIS QI 13, Conj. 10, Casa 12
71.500 Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 248-2208
Telex: 1055

ONUDI

Joseph L. Zelibor
Industrial Development Officer
United Nations Industrial Development Organization
Biotechnology and Genetic Engineering Unit
Vienna International Center
Room D-1901
P.O. Box 300
A-1400 Viena, Austria
Teléfono: (0222) 21131-5351
Fax: (0222) 230-7355

OPAS

Paulo Augé de Mello
Virologista
Centro Pan Americano de Febre Aftosa
Caixa Postal 589
Rio de Janeiro- RJ, Brasil
Teléfono: 771-3128

Ingrid Bergmann
Consultora em Biotecnología
Centro Pan Americano de Febre Aftosa
Caixa postal 589
2001 Rio de Janeiro- RJ, Brasil
Teléfono: (021) 771-3128
Fax: 771-3128 - Ramal 249

Raúl Casas Olascoaga
Director
Centro Pan Americano de Febre Aftosa
Caixa Postal 589
Rio de Janeiro- RJ, Brasil
Teléfono: (021) 771-3128
Telex: 021-30253 COFA BR.

Mario González Pacheco
Assessor Regional de Biológicos
Organização Pan Americana da Saúde
525, 23rd St. N.W.
Washington D.C., U.S.A.
Teléfono: (202) 861-3216

Darío Pinto Miranda
Consultor Biológico
Organização Pan Americana da Saúde
Setor de Embaixadas Norte, Lote 19
Brasília D.F., Brasil
Teléfono: 321-1200

FECHA DE DEVOLUCION

09 JUN. 1995		
23 NOV. 1995		
-7 NOV 1997		
19 JUL. 1999		
30/6/02		

IICA-PRRET-
A1/SC-92-04

Autor

La regulación de la biotecnología con énfasis en la liberación al medio ambiente de ...

Fecha Devolución	Nombre del solicitante
------------------	------------------------

09 JUN. 1995	M. R.
23 NOV. 1995	M. E. C.
-7 NOV. 1997	M.
30 JUL. 1999	C.



