

REVISIÓN

LA BIOTECNOLOGÍA EN EL SIGLO XXI: RETOS Y OPORTUNIDADES

BIOTECHNOLOGY IN THE 21ST CENTURY: CHALLENGES AND OPPORTUNITIES

Adrián Velázquez-Campoy

Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Biotecnología

Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (BIFI), Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. U. de Zaragoza.

Palabras clave:

Biotecnología;
Cuantificación;
Reproducibilidad;
Información;
Divulgación;
Financiación.

Keywords:

Biotechnology;
Quantification;
Reproducibility;
Information;
Dissemination;
Funding.

Resumen

La Biotecnología es la aplicación de la ciencia y la tecnología a sistemas biológicos y organismos vivos, así como a partes, productos y modelos de los mismos, con el fin de producir o alterar materiales, vivos o inertes, y procesos, y proveer conocimientos, bienes y servicios. Actualmente estamos inmersos en un tiempo convulso donde diversos factores amenazan a la sociedad en su conjunto. En este trabajo comento los diferentes retos y problemas en el ámbito de la Biotecnología, así como su conversión en oportunidades para un futuro mejor.

Abstract

Biotechnology is the application of science and technology to biological systems and living organisms, as well as derivatives, products and models thereof, in order to make or modify living or inert products and processes, and to provide knowledge, goods and services. We are currently immersed in turbulent times where various factors threaten society as a whole. In this paper I will discuss different challenges and problems in the field of Biotechnology, as well as their translation into opportunities for a better future.

INTRODUCCIÓN

“Era el mejor de los tiempos, era el peor de los tiempos, la edad de la sabiduría, y también de la locura; la época de las creencias y de la incredulidad; la era de la luz y de las tinieblas; la primavera de la esperanza y el invierno de la desesperación. Todo lo poseíamos, pero no teníamos nada; caminábamos en derechura al cielo y nos extraviábamos por el camino opuesto” (1). Dickens describió magistralmente con estas líneas el ambiente caótico del París prerrevolucionario. Pero es imposible no reparar en que sintetizan un retrato fiel, y en cierto modo aterrador, de la situación económica y social actual. Estamos inmersos en un tiempo convulso y turbulento donde diversos factores amenazan a la sociedad en su conjunto. Como cualquier faceta de la actividad humana, la Ciencia también vive actualmente un momento de crisis especialmente grave en España. Voy a exponer diferentes retos y problemas en el ámbito de la Ciencia, y en particular, en el de la Biotecnología. Se suele decir que toda crisis es susceptible de ser reconvertida en una oportunidad de trabajar para conseguir un mundo mejor, al menos sobre el papel y si olvidamos la gran y extraordinaria capacidad del ser humano para desperdiciar ocasiones y tropezar múltiples veces sobre una misma piedra. Seguro que incido sobre algunos asuntos que podrían ser considerados secundarios, y olvido otros más importantes. Algunos retos son propios de la Biotecnología, pero otros son transversales. En todo caso, expondré algunas de mis ideas personales.

RETOS Y OPORTUNIDADES

La Biotecnología es la aplicación de la Ciencia y la Tecnología a sistemas biológicos y organismos vivos, así como a partes, productos y modelos de los mismos, con el fin de producir o alterar materiales, vivos o inertes, y procesos, y para proveer conocimientos, bienes y servicios. De esta amplia definición se desprende que la Biotecnología es una de las disciplinas más antiguas. El control del fuego para alimentación y, posteriormente, la agricultura y la ganadería, iniciadas en el Creciente Fértil hace más de 10.000 años con la domesticación de especies vegetales y animales, requirieron la aplicación de conocimiento y el desarrollo de tecnología. Dejando aparte polémicas acerca de si el sedentarismo surge en el Neolítico ante la escasez de alimentos de recolección y caza por cambios climáticos o ante la necesidad de elaborar cerveza (2), o si estos acontecimientos condujeron o no a un progreso real a corto plazo en la supervivencia y calidad de vida de los individuos (3), o si la estructura económica actual, basada en la división del trabajo y en una aparentemente inevitable desigualdad social, resulta de una ineludible evolución a lo largo de la historia de la humanidad, es indiscutible que la Biotecnología ha jugado un papel importante en la mejora de las condiciones y calidad de vida a largo plazo: interviene en multitud de procesos artesanos e industriales, desde aquellos supuestamente sencillos para la elaboración de alimentos básicos como el pan y el queso, has-

Autor para la correspondencia

Adrián Velázquez-Campoy

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: adrianvc@unizar.es

ta aquellos sumamente sofisticados como la fabricación de vacunas y antibióticos y la obtención de especies vegetales y animales modificadas genéticamente. El peso del sector biotecnológico a nivel mundial ha ido creciendo paulatinamente en las últimas décadas. Si en el año 2008 representaba en España el 2,9% del Producto Interior Bruto (PIB), actualmente representa nada menos que el 8,6%, con más de 3.000 empresas que dan empleo a más de 930.000 personas, según el informe anual ASEBIO 2016.

La Biotecnología puede ofrecer soluciones en diferentes ámbitos: agricultura, ganadería, alimentación, cosméticos, textiles, química y materiales, medioambiente, medicina, farmacia, y veterinaria. De hecho, se espera que permita afrontar grandes retos actuales: agua y alimentos suficientes para una población en continuo crecimiento, combustibles renovables para una industria con demandas energéticas en progresión desmedida, y medicamentos y herramientas de diagnóstico y profilaxis para un mundo cada vez más globalizado.

Los métodos computacionales están invadiendo la vida cotidiana desde el ámbito científico. El uso de algoritmos para predecir comportamientos y tendencias a partir de una cantidad ingente de datos (la llamada Ciencia de Datos) disfruta de una gran popularidad y ha transformado la economía y la política. La Biotecnología actual, y futura, no se puede comprender sin la utilización de métodos computacionales y sin el manejo masivo de información requerida por la exigencia cada vez mayor de evidencias científicas. Este hecho refleja una evolución natural en Biotecnología hacia la cuantificación, elemento clave para predecir y comprobar, y directamente relacionado con su objetivo inherente de controlar y modular sistemas biológicos y organismos vivos. Recordemos que el gran éxito de la electrodinámica cuántica radicó en su asombrosa capacidad para realizar cálculos y hacer predicciones de ciertas magnitudes físicas con elevada precisión. Necesitamos herramientas computacionales más avanzadas, refinadas a través de su confrontación con resultados experimentales, para obtener, mediante modelos teóricos y funcionales, información no accesible experimentalmente, para maximizar el desempeño y el resultado de actividades de investigación costosas en recursos materiales y humanos, y para manejar y analizar eficientemente la creciente cantidad de información que se genera en Biología y Medicina.

BIOTECNOLOGÍA EN MEDICINA

En el campo de la Medicina, la Biotecnología puede aportar soluciones para el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas (identificando nuevos biomarcadores y empleando técnicas de inteligencia artificial), nuevos fármacos (mediante procedimientos de cribado más robustos, sencillos, eficaces, sensibles e informativos, así como procedimientos de optimización y desarrollo más eficientes) y productos biológicos específicos (anticuerpos, enzimas, células, tejidos, etc.) necesarios para el abordaje de retos biomédicos actua-

les tales como: las enfermedades de baja prevalencia (mal llamadas “enfermedades raras”) y las enfermedades infecciosas que aquejan al mundo en desarrollo y a las que la industria farmacéutica presta poca atención; las enfermedades conformacionales en las que mutaciones en la proteína diana provocan problemas de plegamiento y actividad, agregación, tráfico intracelular, y degradación; el elusivo papel de regiones estructuralmente desordenadas en la función proteica y en procesos patológicos; las poco entendidas enfermedades priónicas; las enfermedades multifactorial y donde la medicina personalizada es crucial; las moléculas diana multifuncionales que muestran un delicado balance entre funciones beneficiosas y perniciosas; la compleja modulación de interacciones proteína-proteína asociadas con una extensa interfaz de interacción; el papel de los distintos actores epigenéticos en la enfermedad; los fenómenos de resistencia cada vez más generalizados en infecciones por microorganismos patógenos; la detección temprana de enfermedades conformacionales, enfermedades infecciosas y cáncer; los sistemas de administración y liberación controlada de fármacos para mejorar sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas; los problemas de estabilidad, termodinámica y cinética, asociados a la formulación de productos biológicos, en particular, en fármacos basados en proteínas; el reposicionamiento de fármacos con el consiguiente ahorro en tiempo y en recursos materiales y humanos; el rediseño de la actividad de enzimas, células y organismos para obtener productos derivados de valor añadido; y la evaluación de los efectos nocivos de productos farmacológicos y nanotecnológicos.

MÉTODO CIENTÍFICO

La refutabilidad y la reproducibilidad son dos pilares básicos del método científico. Cualquier hipótesis debe poder ser comprobada y cualquier experimento debe poder ser reproducido o replicado por la comunidad científica. Sin embargo, estamos siendo testigos de una crisis de reproducibilidad general en la Ciencia, y más acentuada aún en las Ciencias de la Vida. En 2013 se inició el proyecto “The Reproducibility Project: Cancer Biology” como una ambiciosa iniciativa para examinar hallazgos clave reportados en artículos publicados en revistas de alto impacto. El objetivo es determinar qué fracción de hitos importantes en investigación en cáncer poseen una base experimental sólida. El origen de este proyecto es un informe de 2012 de investigadores de Amgen: de un total de 53 resultados clave en cáncer publicados por otros investigadores, no pudieron reproducir 47 (un 90%) (4). Más tarde, en 2016, un encuesta de la revista *Nature* concluyó que más del 70% de científicos consultados no habían sido capaces de reproducir algunos resultados experimentales de otros investigadores, y el 50% no había sido capaz de reproducir algunos resultados propios. Además, cada día recibimos noticias sobre artículos retractados en revistas científicas. Son cifras alarmantes que ponen en duda la situación actual de la Ciencia, el modo de evaluar y revisar los resultados científicos, así como la honestidad y buen

hacer de los investigadores, y tiene consecuencias graves respecto a la percepción social de la actividad investigadora, pero, sobre todo, consecuencias muy graves por el desperdicio de tiempo y recursos materiales y humanos en proyectos de I+D basados en resultados fallidos e incorrectos. Es innegable que la urgencia por publicar y la competencia para obtener fondos para investigar son dos ingredientes que pueden conspirar, positiva o negativamente, con la idiosincrasia de cada investigador. Se podría alegar que estos hechos son una muestra de que el método científico funciona y contiene un mecanismo de supervisión adecuado, aunque lento, o que habría que revisar la definición de "reproducibilidad científica", o que el porcentaje mayor de artículos retractados pertenece a revistas líderes donde la rapidez y las modas están a la orden del día. Pero también es cierto que: habría que implementar medidas correctivas para exigir que en las publicaciones científicas se indique con suficiente detalle la caracterización de los materiales empleados, así como la descripción de las condiciones experimentales y los protocolos; evitar la omisión de resultados incompatibles con una interpretación dada; exigir un análisis de datos riguroso empleando de manera escrupulosa las herramientas estadísticas disponibles, distinguiendo entre significación estadística y significación práctica; mejorar el sistema de revisión por pares, reconociendo debidamente el trabajo de los revisores; y demandar mayor responsabilidad a las revistas científicas. Otras cuestiones relacionadas con este problema son: la aplicación de procedimientos ilícitos tales como plagio, modificación y alteración de resultados; el papel que deben ejercer las revistas de elevado impacto como líderes en la resolución de este problema de confianza en el método científico; el conjunto de valores que representa (o debería representar) la Ciencia en la sociedad; la incorporación de métricas apropiadas para evaluar la actividad investigadora individual; y el descenso en relevancia de revistas científicas veteranas junto con el creciente número de revistas científicas de dudosa calidad.

Nunca habíamos tenido tanta información al alcance de nuestra mano, y nunca ha habido tanta desinformación. Estamos en la Era de la Desinformación, donde las pseudociencias han proliferado de forma desconcertante y desesperanzadora. A nadie le resultan ajenos los conceptos de posverdad, hecho y verdad alternativos, y negacionismo. La Ciencia y la Tecnología están presentes en la vida cotidiana; todos utilizamos o disfrutamos de un modo u otro de los avances tecnológicos y del elevado grado de bienestar que conllevan, pero ante ciertas cuestiones existe una brecha entre Ciencia y Sociedad, donde son frecuentes tanto problemas legales y prejuicios genéricos, como presiones de grupos sociales para ejercer e incrementar su influencia, conformando un ambiente enrarecido donde se pueden afirmar o negar ideas y hechos sin aportar prueba alguna y amparándose en ciertas debilidades o limitaciones actuales, no de la Ciencia, sino de los científicos. A menudo surgen alegatos acerca de medicinas alternativas, de nuevas pseudoteorías en nutrición, de efectos perjudiciales de las vacunas y de peligros de los alimentos transgénicos, por citar algunos ejemplos. Existe una gran preocupación por este fenómeno, pero es imposible combatir ideas y tesis que emergen sin evidencias contrastadas o sin po-

sibilidad de refutación. La divulgación de la investigación en la sociedad, una faceta usualmente denostada y desatendida, puede ayudar a desarrollar un pensamiento crítico basado en la evidencia, a inculcar una forma de pensar, de actuar, de afrontar problemas. Debemos exigir un mayor compromiso por la divulgación de la Ciencia, evitando crear falsas esperanzas o trivializar preocupaciones de la sociedad actual. Una sociedad más y mejor informada es una sociedad menos manipulable. El método científico no es otra cosa que la aplicación del sentido común en la resolución de problemas y, por lo tanto, no debería ser considerado como un instrumento extraño y ajeno a ámbitos aparentemente no científicos. Ciencia es conocimiento, y ninguna faceta humana es, o se puede permitir el lujo de ser, ajena al conocimiento. Al mismo tiempo debemos exigir adaptaciones normativas y legales rápidas para acompañar al avance científico en asuntos relevantes tales como los organismos modificados genéticamente y el uso de terapia celular y genética en la enfermedad.

La Ciencia no es sólo conocimiento; es un motor de cambio y bienestar. A finales del Renacimiento comenzó un fenómeno de enormes consecuencias: la Revolución Científica. Y este fenómeno no surgió de forma incontrolada dentro de un ambiente caótico donde un poder, público o privado, indolente, apático e indiferente esperase cambios espontáneos y aleatorios, sino mediante una planificación progresiva apadrinada por los estamentos de poder. Éstos se convencieron de que el ciclo iterativo entre poder, recursos y ciencia/tecnología constituye la base del progreso y desarrollo económico, aprovechando la curiosidad innata en el ser humano. La semilla generadora de este prodigio fue asumir ignorancia sobre ciertas cuestiones y comprender que no estaba todo escrito, que no hay nada incuestionable, que la refutabilidad o falsabilidad es un principio inherente y fundamental para entender la Naturaleza. Quiero realizar un elogio de la ignorancia inteligente, de una ignorancia bien entendida, ni ciega ni irreflexiva ni complaciente ni arrogante, sino humilde, inquieta y promotora de transformaciones.

FINANCIACIÓN DE LA ACTIVIDAD CIENTÍFICA

El ciclo iterativo entre poder, recursos y ciencia/tecnología tiene un punto débil. El poder debe adjudicar recursos para que la actividad científica y tecnológica genere riqueza y herramientas que acrecienten aún más dicho poder. Por tanto, existe una dependencia respecto del apoyo de entidades públicas y privadas. Este apoyo institucional, que exige un nivel adecuado de inversión pública que atraiga inversión privada y que garantice una menor vulnerabilidad frente a crisis económicas futuras, es un eslabón que fácilmente se rompe en momentos de incertidumbre y miedo. En España la respuesta inmediata frente a la crisis económica ha sido la reducción en inversión en I+D, evidenciando la escasa percepción sobre las posibilidades de la innovación como herramienta de futuro. La inversión en I+D no acompaña al crecimiento económico de los últimos años y se ha producido un alejamiento respecto a países de nuestro

entorno que no aplicaron recortes, sino refuerzos (5). El porcentaje de PIB dedicado a inversión en I+D en 2016 fue de 1,19%, lejos del 1,40% en 2010, y muy lejos de 2% utópicamente esperado para 2020. Para no aburrir con cifras, la situación actual se resume con dos datos trágicos y desalentadores: la inversión pública en I+D ha caído entre 2009 y 2016 un 60% (de 8.500 a 3.200 millones de euros), y el número de personas trabajando en I+D pública respecto a 2008 ha disminuido en un 6,2% (5). El progreso en la Ciencia es acelerado. Cualquier recorte es cada vez más perjudicial, comprometiendo la participación de grupos de investigación españoles en proyectos, consorcios, programas y redes internacionales. No olvidemos que hoy día la investigación en Biotecnología es multidisciplinar y requiere la colaboración entre grupos especializados. Aunque está claro que la ciencia no es una prioridad, ni para los políticos ni para la sociedad, el sistema de ciencia en España es bastante resiliente: estamos situados en una buena posición en cuanto a publicaciones científicas, aunque no tan buena en cuanto a patentes.

Estas decisiones no son coyunturales y circunstanciales, irremediables e inexorables, sino resoluciones y medidas premeditadas, cortoplacistas y oportunistas, como respuesta natural de nuestros estamentos de poder ante momentos adversos. El descenso en la ejecución de presupuestos y la desatención a la actividad en I+D se ven acompañados de la aplicación progresiva e incomprensible de normativas que suponen una asfixia creciente en el sistema de I+D español. En muchos casos esas normativas se han interpretado de modo incoherente y totalmente ajeno al trabajo científico, donde la incertidumbre, la posibilidad de error o fracaso, la imposibilidad de prever a largo plazo, así como el hecho de que, como dijo Robert Graves, “pensar en función del tiempo es una manera de pensar complicada y artificial” (5), son inherentes. Ahora mismo nos enfrentamos a problemas burocráticos formidables que amordazan a las universidades y los centros de investigación y que afectan al funcionamiento básico de éstos: las recientes leyes sobre contratos públicos para personal y material constituyen un nuevo obstáculo en nuestro camino. Todas estas evidencias hacen necesario insistir en la obligación de revisar las políticas de I+D, sus instrumentos, los fondos que se destinan a ellas y los medios humanos y tecnológicos que se dedican a su gestión (6). Si la innovación es todo cambio basado en conocimiento que genera valor, debemos exigir también innovación a los estamentos de poder para gestionar una nueva política científica basada en la planificación y el conocimiento. Cuando se han hecho muchas cosas mal, queda la fe y la esperanza –virtudes poco científicas– en la caridad de los que nos gobiernan y en que sólo se puede mejorar. Bajo el leitmotiv de la ignorancia inteligente, sería bueno que todos nosotros asumiéramos de vez en cuando que no lo sabemos todo, que hay que buscar otras preguntas y otras respuestas, que debemos escuchar a los demás, sobre todo a los que tienen algo útil y productivo que decir.

Finalmente quiero recordar la inutilidad de la distinción entre ciencia básica y ciencia aplicada, que es diferente de la tecnología, y la actual insistencia en la necesidad de innovación en perjuicio de la ciencia básica. Supongo que esto está motivado por la posición mediocre de España en la escena internacional en cuanto a número de patentes, y a la idea errónea de que toda innovación se traducirá en poco tiempo en un rédito económico. La

innovación requiere de la costosa generación de conocimiento previo, existiendo a veces un retraso temporal de décadas hasta la aplicación final, en caso de que sea factible. Trasladar conocimiento del laboratorio a la industria es difícil, ya que exige un modo de pensar diferente. De hecho, las empresas generan menos ciencia que las universidades (7). No es evidente de forma inmediata la relación directa entre el conocimiento generado y la aplicación de dicho conocimiento, como es el caso del láser y la proteína fluorescente verde. Por citar dos ejemplos paradigmáticos: 1) Edison no consideró la reproducción de música como un uso evidente para el fonógrafo; y 2) el imperio inca conoció la rueda, pero no la empleó tecnológicamente. No es verdad que la necesidad sea el motor creador de innovación. Sin embargo, la curiosidad es elemento generador de conocimiento, que es a su vez elemento generador de innovación. Respecto a la conexión a veces remota e inesperada entre el conocimiento y su aplicación, es ejemplar el caso del descubrimiento del sistema CRISPR por parte del investigador español Francisco Mojica (8,9), que no pudo continuar su trabajo de forma conveniente debido a una escasa financiación. El sistema CRISPR se ha revelado como una poderosa herramienta biotecnológica para la edición genética, con enormes posibilidades de revolucionar el futuro terapéutico en enfermedades que hoy día no disponen de tratamiento. Actualmente están teniendo lugar batallas legales sobre patentes millonarias entre centros e investigadores, ninguno español.

CONCLUSIONES

La Tecnología avanzada emplea Ciencia avanzada. La Biotecnología actual es posible gracias a extraordinarios avances en Biología Molecular, Biología Celular, Genética, Metabolismo y Fisiología, Microbiología, Inmunología, Biofísica y Computación, entre otras disciplinas, durante el siglo pasado. No se debe aplicar una política utilitarista que dé prioridad al desarrollo sobre la investigación básica. Hay que fortalecer la investigación básica aumentando la inversión pública, que a su vez debería atraer a la inversión privada. No sigamos alimentando un exceso de confianza fanática en la Tecnología, lo que Mario Bunge califica como “tecnupidez”. Por supuesto, no hay ningún interés en denostar ni menospreciar la importancia y trascendencia de la Tecnología, de la que forma parte la Biotecnología; al contrario, se trata de enviar una llamada de atención sobre la obligación de cuidar sus principales insumos, la Ciencia y los científicos.

Las cosas podían haber sucedido de cualquier otra manera y, sin embargo, sucedieron así (10). No miremos hacia atrás con ira, ni hacia adelante con miedo, sino alrededor en conciencia (11). Nadie dijo que sería fácil. Nadie dijo que sería tan difícil (12).

AGRADECIMIENTOS

Agradezco el apoyo recibido de la Fundación ARAID del Gobierno de Aragón y del Instituto BIFI de la Universidad de Zaragoza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dickens C. Historia de dos ciudades. Barcelona: Alba; 2012.
2. Katz SH, Voigt MM. Bread and beer: The early use of cereals in the human diet. *Expedition* 1986; 28(2):23-34.
3. Harari YN. Sapiens: De animales a dioses. Barcelona: Debate; 2014.
4. Begley CG, Ellis LM. Drug development: Raise standards for preclinical cancer research. *Nature* 2012; 483(7391):531-533.
5. Graves R. La Diosa Blanca. Madrid: Alianza Editorial; 2014.
6. Informe Fundación COTEC, 2018.
7. Raynaud D. ¿Qué es la tecnología? Pamplona: Laetoli; 2018.
8. Mojica FJM, Juez G, Rodríguez-Valera F. Transcription at different salinities of *Haloferax mediterranei* sequences adjacent to partially modified *PstI* sites. *Mol Microbiol* 1993; 9(3):613-621.
9. Mojica FJ, Diez-Villaseñor C, García-Martínez J, Soria EJ. Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements. *Mol Evol* 2005; 60(2):174-182.
10. Delibes M. El camino. Madrid: Alfaguara; 2006.
11. James Thurber, escritor y humorista (USA, 1894-1961).
12. Martin C, Buckland J, Berryman G, Champion W (Coldplay). The scientist. A rush of blood to the head. London: Parlophone; 2002.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Velázquez-Campoy A.

Retos y oportunidades en biotecnología

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM 2018 · 135(02):169–173.

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.02.rev09>
