



CEU

*Universidad
San Pablo*

Facultad de Farmacia

La biotecnología y la investigación de las plantas: alimentación y salud

Dr. F. Javier Gutiérrez Mañero

Festividad de la Inmaculada Concepción
Diciembre de 2012



CEU | *Ediciones*

La biotecnología y la investigación de las plantas: alimentación y salud

Dr. F. Javier Gutiérrez Mañero

Festividad de la Inmaculada Concepción

Diciembre de 2012

Facultad de Farmacia

Universidad CEU San Pablo

La biotecnología y la investigación de las plantas: alimentación y salud

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2012, por F. Javier Gutiérrez Mañero

© 2012, por Fundación Universitaria San Pablo CEU

CEU *Ediciones*

Julián Romea 18, 28003 Madrid

Teléfono: 91 514 05 73, fax: 91 514 04 30

Correo electrónico: ceuediciones@ceu.es

www.ceuediciones.es

Depósito legal: M-39286-2012

Excmo. y Magnífico Señor Rector

Excmos. Vicerrectores

Ilustrísima Decana

Ilustrísimos Vicedecanos y Secretarios Académicos

Queridos compañeros, alumnos, padres, familiares y amigos

Esta lección pretende proporcionar una visión general de las líneas de investigación en el área de la Biología Vegetal y de los hitos alcanzados más representativos que nos han proporcionado beneficios en el área de la salud y la alimentación, aspectos que desde luego van muy ligados.

Las plantas, a lo largo de toda la historia de la humanidad, han sido el soporte fundamental de la vida. Inicialmente, hicieron habitable nuestro planeta, generando el oxígeno que respiramos y una atmósfera con capacidad para filtrar las letales radiaciones procedentes del sol. Posteriormente, no sólo han sido capaces de mantener un planeta habitable, sino que además nos han proporcionando soluciones a los problemas que se nos han ido planteando como especie, incluyendo la alimentación y la salud.

La historia de la Tierra se remonta a hace aproximadamente unos 4500 millones de años. Después de una larga etapa de consolidación química y geológica, tras casi 1000 millones de años, aparecieron los primeros organismos, las bacterias, que se desarrollaron en medios acuáticos, intentando protegerse de la enorme cantidad de radiaciones emitidas por el sol, incompatibles con la vida; el agua era la manta protectora que proporcionaba un lugar donde vivir. Algunos de estos pequeños y simples organismos fueron los protagonistas de uno de los mayores

hitos de la historia de la vida: desarrollaron un sistema para utilizar la energía de la luz visible procedente del sol y convertirla en moléculas que sirven de fuente de energía (azúcares) no sólo para estos organismos sino para todos los organismos que se desarrollaron posteriormente. El proceso se denomina *Fotosíntesis*, es extraordinariamente complejo y es responsable de la práctica totalidad de la materia orgánica que aparece actualmente en el Planeta, además de haber generado el oxígeno de la atmósfera. El éxito evolutivo de estos microorganismos fue tal que la concentración de oxígeno en la atmósfera empezó a aumentar de forma considerable, hasta alcanzar la concentración que tenemos actualmente, un 20%; paralelamente, también se produjo un descenso en la concentración de CO₂, produciéndose un efecto contrario al efecto invernadero, que actualmente está haciendo subir la temperatura del planeta. Las repercusiones de este hecho son inmensas, y determinan el futuro de la vida: por una parte los niveles de oxígeno que se alcanzan permiten la aparición de una capa de ozono que filtra la radiación ultravioleta procedente del sol, lo que abre la superficie terrestre a los seres vivos: comienza la conquista del medio terrestre. Por otra parte, comienza la vida aerobia, mucho más eficiente, recuperando la energía almacenada en las moléculas orgánicas.

Transcurren otros 2000 millones de años y esos pequeños organismos, las bacterias con capacidad para hacer fotosíntesis, deciden no vivir solos y se asocian con otras células estructuralmente más complejas pero incapaces de hacer la fotosíntesis. La asociación da lugar a un nuevo tipo de célula, la célula vegetal eucariota, que 500 millones de años más tarde se organizan para formar las plantas tal y como las conocemos actualmente.

A la fotosíntesis, el proceso que define de manera clara a los vegetales, le debemos por lo tanto la forma de vida terrestre y aerobia tal y como la conocemos, además de toda la energía en forma de alimentos; toda la materia orgánica del Planeta procede de la fotosíntesis. Las plantas son pues la base de la vida.

Hay dos aspectos evolutivos importantes que debemos fijar:

- Las plantas son organismos sésiles, es decir, viven ancladas en el sustrato, no pueden cambiar su lugar de vida una vez que han germinado y empezado su desarrollo.
- Todas las plantas, todos los seres vivos tenemos un primer ancestro común, lo que los biólogos evolutivos denominan LUCA (Last Universal Common Ancestor)

Todos los seres vivos tenemos un ancestro común, compartimos caracteres incluso entre Reinos, y en consecuencia, no es extraño que moléculas procedentes de un ser vivo encuentren receptores con los que interactuar en otro ser vivo, aunque sea de otro Reino. Un dato relevante: más de la mitad de los genes identificados en plantas con un papel en su sistema defensivo, tienen sus ortólogos identificados en mamíferos, implicados en el funcionamiento de nuestro sistema inmunitario.

Por otra parte, y como consecuencia de su naturaleza sésil, las plantas han tenido que buscar soluciones muy diferentes a las de los animales para defenderse de sus depredadores y de las agresiones ambientales. Las plantas han desarrollado un metabolismo extraordinariamente complejo para adaptarse a múltiples situaciones sin moverse de su sitio: fabrican sus propios antibióticos, sus propios filtros solares, sus anticongelantes, insecticidas, fungicidas, atrayentes de insectos para la polinización, repelentes de herbívoros y un largo etc. de moléculas para adaptarse o defenderse en cada situación. Las rutas metabólicas de las que derivan todas estas moléculas constituyen lo que denominamos el metabolismo secundario, denominado así porque desde un punto de vista humano empezamos considerándolo poco importante, sin embargo de este metabolismo derivan moléculas de una enorme importancia en nuestra vida. El metabolismo secundario tiene dos características fundamentales, da lugar a una gran variedad de moléculas distintas de gran complejidad y es bastante sensible a los cambios ambientales, en el sentido de que sólo se produce cuando y por la planta que lo necesita.

El concepto de la enorme variabilidad metabólica de las plantas, asociada a sus estrategias evolutivas, y el de “ancestro universal común” son determinantes para explicar por qué las plantas han constituido la materia prima a partir de la cual se ha desarrollado la mayor parte del arsenal terapéutico del que disponemos actualmente, y constituyen un material fundamental para el descubrimiento de nuevos fármacos (Newman 2010). La variabilidad metabólica ha permitido disponer de una biblioteca molecular inagotable, y el hecho de presentar ancestros comunes hace que las moléculas aisladas de plantas encuentren receptores a los que unirse en animales. Las moléculas procedentes de un ser vivo, determinan una probabilidad alta, de que esta molécula encaje con un receptor de otro ser vivo aunque sea evolutivamente muy distinto. Ahora solo falta que dicha interacción desencadene un efecto útil para poder desarrollar un

medicamento, pero al menos, tendremos una probabilidad apreciable de que desencadene un efecto biológico.

Una pequeña muestra de plantas seleccionadas a lo largo de la historia con eficacia terapéutica: potentes venenos como los curares, con aplicación en cirugía, analgésicos como los opioides de *Papaver somniferum*, antiinflamatorios como los salicilatos de *Salix*, antitumorales como los alcaloides de *Catharantus roseus* o los diterpenos de *Taxus bacata*, antimaláricos etc.

No existen datos precisos, pero probablemente cuando el hombre empezó a ser consciente de la enfermedad la relacionó con la acción de los espíritus malignos. Por esta razón los chamanes y brujos empezaron empleando conjuros y rituales, que muy pronto se combinaron con el uso de materiales de origen vegetal; mediante métodos empíricos fueron seleccionando plantas para su empleo medicinal. Los chamanes se encargaban de pasar el conocimiento de los procedimientos más eficaces a la siguiente generación. El hecho es que se piensa que las plantas, y los productos elaborados a partir de éstas empezaron a utilizarse y seleccionarse hace varias decenas de miles de años.

En 1775 William Withering, médico y farmacéutico inglés, oyó a un curandero hablar de la eficacia de los extractos de hoja de digital (*Digitalis purpurea*) en el tratamiento de la hidropesía, sintomatología derivada de la insuficiencia cardiaca, mejorando mucho el rendimiento del músculo cardiaco. Lo curioso es que el efecto era muy parecido al de unos extractos preparados con piel de un sapo venenoso (*Bufo vulgaris*) y de otras plantas del género *Strophantus*. Fue el primer paso para entender que el efecto de la plantas no reside en la esencia propia de cada planta y no está relacionado con su apariencia exterior, sino que su efecto residía en ciertas moléculas que podían aparecer en otras plantas incluso en algunos animales. Actualmente se han aislado más de 30 moléculas de *D. Purpurea*, capaces de interaccionar con proteínas implicadas en la excitabilidad eléctrica del músculo cardiaco, siendo ésta la base de su efecto. Estas moléculas han permitido el desarrollo de fármacos eficaces en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y, además, han permitido comprender la base del funcionamiento y excitabilidad del músculo cardiaco.

* 1775 William Withering
Digitalis purpurea-----30 glicósidos
 Hoy sabemos como actúa

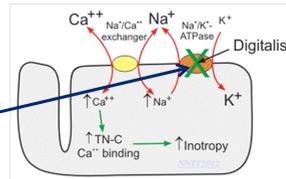
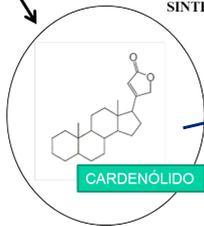
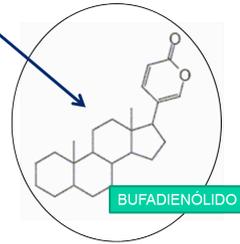


BUSQUEDA DE NUEVAS MOLÉCULAS

BASES MOLECULARES
 DEL
 EFECTO FARMACOLÓGICO

IDENTIFICACIÓN ESTRUCTURAL

SÍNTESIS QUÍMICA



El descubrimiento de las bases moleculares del efecto terapéutico de las plantas, junto con el enorme desarrollo de la Química después de la Segunda Guerra Mundial, condujo a un cambio de estrategia, también motivado por la aparición de los sistemas de seguridad social y por la inmensa necesidad de medicamentos generada por la guerra. Los laboratorios farmacéuticos se replantean la situación al conseguir la síntesis del ácido acetilsalicílico (1897, Hoffman), una molécula extraída de plantas y copiada en el laboratorio de síntesis. El éxito fue enorme y las perspectivas eran extraordinarias, ya que era cada vez más evidente la imposibilidad de abastecer de medicamentos a la población a partir de extractos naturales de plantas; las enormes cantidades que se necesitaban generaban continuas situaciones de desabastecimiento y una subida permanente de precios. La solución parecía evidente: había que identificar los compuestos presentes en las plantas y copiarlos en el laboratorio. Los laboratorios se lanzaron hacia el objetivo, aún sin conocer la base del efecto farmacológico, como es el caso del ácido acetilsalicílico (inhibición de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos), algo que no se conoció hasta 1971, más de cien años después de su identificación en la planta.

Debido a la enorme complejidad de las moléculas con actividad farmacológica procedentes del mundo vegetal, y debido básicamente a que aún la tecnología de síntesis química no tenía la capacidad suficiente, el fracaso fue considerable, y la industria farmacéutica incipiente estuvo a punto de morir recién nacida. La aparición de los antibióticos en este escenario (también productos naturales paradigmáticos en el contexto en el que estoy) fue clave para evitar el derrumbe de la industria farmacéutica

La investigación combinada en el área de la Biología Vegetal y de la Química se ha centrado en el descubrimiento de nuevas moléculas, la investigación de las bases moleculares de su efecto farmacológico, la elucidación estructural y la síntesis en el laboratorio.

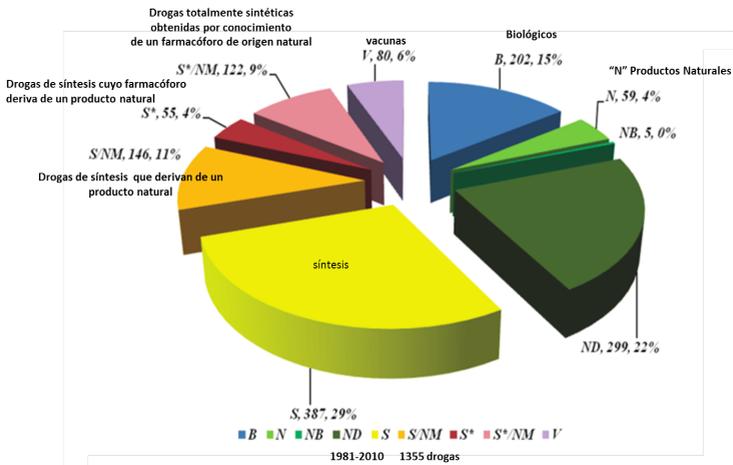
Actualmente las plantas sirven como materia prima para la obtención de fármacos desde varias perspectivas:

- A partir de moléculas de origen vegetal, por ejemplo, la efedrina, procedente de *Ephedra* (*Ephedra distachya*), que encaja en los receptores adrenérgicos de mamíferos, se diseñó el primer B-bloqueante (propranolol) uno de los medicamentos de más uso en el tratamiento de la hipertensión arterial. Es decir, la molécula de origen vegetal sirve como molde para el desarrollo de nuevas moléculas basándonos en su efecto agonista, o antagonista
- La molécula obtenida de la planta se modifica parcialmente en el laboratorio para obtener la molécula que finalmente será el principio activo del medicamento. Por ejemplo, la bacatina III obtenida de las hojas y de cultivos celulares del tejo americano sirve de base para obtener el paclitaxel por modificación sintética. Esta molécula es el principio activo del taxol®, quimioterápico de primera línea en el tratamiento del cáncer de ovario y adyuvante en el de mama y pulmón.
- La molécula obtenida de la planta es directamente el principio activo el medicamento, como por ejemplo, la morfina

Muchos de los productos han permitido el descubrimiento de receptores, dianas terapéuticas y bases fisiológicas de procesos como la transmisión del dolor, en el caso de la morfina, el funcionamiento y excitabilidad del músculo cardiaco, en el caso de los digitálicos, determinados aspectos del ciclo celular, en el caso de los antitumorales, y un largo etc, porque prácticamente el estudio de cada droga de origen natural ha permitido dilucidar algún proceso fisiológico, celular o molecular.

Por ejemplo, la marihuana afecta a la conducta, regulación del dolor, ansiedad, hambre y vómito, entre otros procesos debido a que el tetrahidrocannabinol, principal principio activo de la marihuana, interacciona con receptores situados en el cerebro suplantando a las moléculas que de forma natural regulan los procesos anteriormente mencionados. Esto ha permitido descubrir la moléculas que fabrica nuestro organismo y los receptores sobre los que actúa, que a su vez, ha permitido avanzar en el conocimiento fisiológico de dichos procesos. Lo mismo podríamos decir con respecto a la morfina, antitumorales, cardioactivos, reguladores metabólicos etc.

Esta es la situación actual entre 1981 y 2010, sobre 1355 drogas aprobadas, un 29% corresponden a drogas de nueva síntesis en la que no ha intervenido de ninguna forma el conocimiento de alguna molécula procedente del mundo natural. El resto, un 71%, proceden de manera directa o indirecta del conocimiento de alguna molécula procedente de un ser vivo, generalmente una planta.



Newman^{*}D. J., and Cragg G. M. (2012). Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *J. Nat. Prod.* 75, 311-335.

La otra vertiente en la que dependemos de una forma absoluta de las plantas es desde el punto de vista alimentario. La población mundial se sitúa actualmente entorno a los 7000 millones de habitantes. Esto es así desde no hace mucho tiempo; realmente la población mundial apenas llegaba a los 2000 millones a principios del siglo pasado, es decir durante casi 2000 años, la población ha

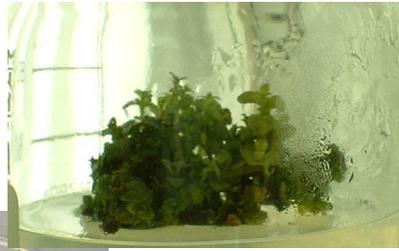
estado muy por debajo de las cifras que se han alcanzado solo en los últimos 50 años. ¿A qué se debe este aumento?, ¿hemos llegado a una cifra a partir de la cual se permite el crecimiento de forma exponencial? ¿ha sido por una razón estrictamente numérica?. La respuesta está en nuestra capacidad para alimentar a la población, algo que ha cambiado de forma dramática y que se debe básicamente a los avances que se han producido en el conocimiento de la fisiología de las plantas entre 1850 y el 2000. Marco los hitos mas relevantes, en 1850 se descubre el papel del nitrógeno como nutriente y se comienzan a utilizar y desarrollar los fertilizantes y la tecnología de nutrición vegetal. En 1909, el investigador alemán Haber en colaboración con el investigador también alemán Bosch, ponen a punto un sistema para fabricar amoniaco a partir de, nitrógeno e hidrógeno, trabajando con altas presiones y temperaturas, un proceso muy costoso pero que permitió su fabricación. Este proceso junto con el desarrollo del conocimiento de los mecanismos de nutrición de las plantas, gracias al enorme y explosivo desarrollo de la Biología Vegetal, permitieron cambios en los sistemas de cultivo que consiguieron multiplicar por 10 la producción de cereales y leguminosas, que constituyen la materia prima esencial para la alimentación humana. La Química y la Biología interaccionaron de manera increíblemente productiva en beneficio de la humanidad. El famoso ensayo publicado por Malthus en 1798, “Ensayo sobre el principio de la población”, que pronosticaba la incapacidad de los recursos para alimentar a la población mundial, e incluso su extinción, fue una previsión errónea fundamentalmente por no considerar la capacidad humana para superar problemas a través del conocimiento. A este hito le sucede otro, el empleo de semillas mejoradas mediante técnicas de genética clásica, entre los años 60 y 90 y la población mundial pasa de 3000 a 6000 millones en escasamente 20 años.

Siguiente hito, la irrupción de la Biotecnología en la agricultura y en la producción de moléculas bioactivas para el desarrollo de nuevos medicamentos y para el desarrollo de una nueva forma de producirlos. En 1983 se consigue la primera planta transgénica, que fue en principio sólo un alarde tecnológico; la transformación genética dotaba de resistencia a cloranfenicol a una planta de tabaco al introducir en su genoma un gen procedente de una bacteria (M.D. Chilton). Desde un punto de vista aplicado este avance no indicaba lo que supondría este paso, no sólo desde un punto de vista agrícola, sino también en el ámbito de la salud y la industria biotecnológica en general. En 1986, Monsanto consigue la primera planta transgénica resistente a kanamicina, y en 1994, la empresa Calgene comercializa el primer alimento transgénico, el tomate

de larga vida (introducen un gen antisentido de la poligalacturonasa, cuyo papel en la maduración del tomate se estaba investigando en ese momento). Calgene fue comprada por Monsanto, el tomate de larga vida se abandonó por un problema de sabor; pero en 1996 Monsanto genera y obtiene los permisos de comercialización del maíz Roundup ready y del maíz Bt.

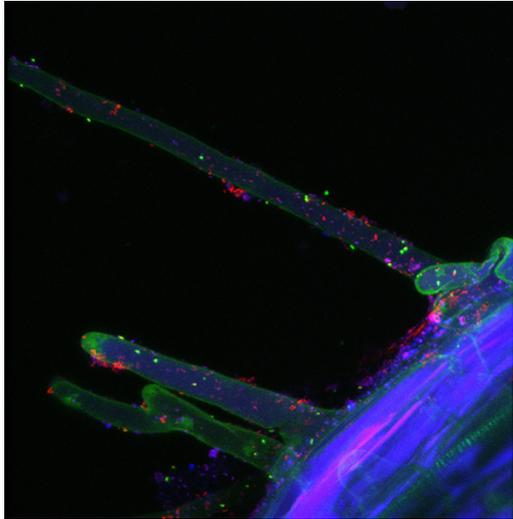
A este hito se le ha llamado la tercera revolución verde; la primera fue el comienzo del cultivo de las plantas para la alimentación, hace unos 7000 años y la segunda, el empleo de las semillas mejoradas, las variedades milagro. Es verdad que a lo largo de la historia de la agricultura todas las plantas han sido modificadas. El hombre ha mejorado las plantas seleccionando los mejores fenotipos. Sirva como ejemplo la planta origen del maíz (el teosinte) y el maíz actual. Todas las plantas que hoy sirven para nuestra alimentación han sido mejoradas a lo largo de la historia y son el resultado de miles de años de selección. En ocasiones, las mutaciones naturales que se han producido al azar nos han ayudado, y así, tenemos variedades comerciales resultantes de mutaciones producidas al azar. Por ejemplo las leguminosas que consumimos hoy día tienen una concentración de alcaloides mucho menor que la que tenían inicialmente; algunas se han conseguido por selección y otras por mutaciones al azar. Otro ejemplo son las variedades de maíz con granos ricos en antocianos.

La obtención de una planta transgénica se debe a la conjunción de toda una serie de avances en la investigación de las plantas. El desarrollo de las técnicas de cultivo *in vitro* y clonación, previas a la tecnología de los transgénicos es esencial. Se acaba de otorgar el Premio Nobel de Medicina a los investigadores John B. Gordon y Shinya Yamanaka por profundizar los misterios de la desdiferenciación y rediferenciación de células somáticas animales. Este avance se produce en el mundo vegetal en 1965, cristalizando los avances vitales previos de Gautheret, Nobécourt y White (1939), quienes consiguen por separado el primer cultivo *in vitro* de tejidos vegetales. Los dos primeros utilizaron tejido cambial (células meristemáticas) de zanahoria y el último, tejido tumoral de tabaco. Skoog y Müller (1957) identifican el efecto del balance hormonal auxina/citoquinina en la inducción de respuestas morfogénicas en callo de tabaco y Vasil y Hildebrandt en 1965, consiguen generar una planta de tabaco a partir de una célula aislada.



Regeneración de una planta completa a partir de una célula mediante las señales hormonales adecuadas

Con la aparición de las plantas transgénicas, la base de la selección cambia de forma drástica. La hibridación sexual se complementa con la biotecnología, que introduce, sustituye o modifica la expresión de genes. La metodología de trabajo ha pasado progresivamente, a lo largo del siglo XX, de un método de trabajo muy reduccionista, basado en las leyes de Mendel, consistente en relacionar un cambio visible en una planta con un gen, y tratar de transmitirlo, aislarlo e introducirlo en otros organismo; esta metodología requería conocer la función del gen, para posteriormente manejarlo. Sin embargo, hoy nos planteamos primero aislar el gen y luego buscarle la función. Los estudios metagenómicos van encaminados en este sentido, por ejemplo nosotros buscamos genes mediante muestreos masivos, y posteriormente buscamos su función. Estos genes, insertados en un ser vivo nos proporcionan una actividad útil y aplicable porque el organismo en el que se ha introducido adquiere esa función de interés. Este trabajo de búsqueda nos va permitir construir una genoteca con genes de interés que se irán utilizando a medida que se vaya poniendo a punto y optimizando su funcionamiento en un ser vivo. En la naturaleza, en ambientes seleccionados por determinadas presiones podemos encontrar genes capaces de producir sustancias antibióticas, sustancias que confieran resistencias a hongos, genes que permitan la síntesis de alguna sustancia de interés, incluyendo su aplicación alimentaria.



Células bacterianas adheridas a los pelos epidérmicos de la superficie de una raíz.
Rizosfera

Ejemplo, el Maíz Bt, la planta fabrica su propio insecticida para evitar que las orugas del taladro no puedan alimentarse de sus células. La planta ha adquirido esta propiedad porque se ha introducido en una sola célula vegetal un gen procedente de una bacteria (*Bacillus turingensis*) y a partir de esa célula vegetal modificada se reconstruye una planta entera mediante las técnicas basadas en la manipulación de la morfogénesis vegetal. La oruga del taladro causa unas enormes pérdidas, más de un 10% de la producción mundial. Teniendo en cuenta que la producción mundial se sitúa entorno a las 800 millones de toneladas nos podemos hacer una idea de la importancia de este transgénico.

Otro ejemplo es el maíz resistente al glifosato, el herbicida general más potente en la actualidad. Su empleo permite ahorrar enormes cantidades de dinero combinando el empleo del herbicida con la planta resistente al mismo, evitando la competencia de las malas hierbas, que también causan enormes pérdidas.

La incorporación de la biotecnología a la producción de alimentos ha permitido desarrollar una estrategia orientada a conseguir lo que la FAO denomina *food security*. Este concepto hace referencia a que todo el mundo tenga acceso a una alimentación adecuada para llevar una vida sana, no solo por el aporte calórico necesario, sino también por el aporte de vitaminas, oligoelementos y nutrientes

que permitan el funcionamiento adecuado del metabolismo. Se alcanza la *food security* cuando se cumple este hecho.

La incorporación de la Biotecnología Vegetal a la producción de alimentos ha permitido desarrollar una estrategia orientada a conseguir *food security*. Este concepto es importante porque varía según la renta de la población. Mientras que una parte de la población se muere, literalmente, y sufre una alta incidencia de enfermedades infecciosas como consecuencia de una falta de producción de alimentos y de una falta de seguridad en el almacenamiento y la distribución, otra parte de la población se muere por enfermedades crónicas, debidas al exceso y a la mala alimentación: enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, cáncer y enfermedades degenerativas asociadas al envejecimiento. Estas enfermedades tienen una base etiológica múltiple, pero una de las principales causas es que comemos mucho y mal.

Aquí tenemos avances realmente importantes con distintos enfoques. Por una parte, el enfoque puede ser directamente el desarrollo de planta transgénica, como por ejemplo el arroz dorado. Otro enfoque puede ser la estimulación del metabolismo secundario de la planta, dado su carácter defensivo e inducible, como ya he comentado anteriormente, y que por tanto, puede aplicarse para aumentar la concentración de moléculas con funciones sobre la salud humana. Se trata de generar un alimento potenciado en algún componente, que tenga un efecto farmacológico sobre el sujeto, un efecto suave pero mantenido sobre la base de unos hábitos alimentarios. No hay medicamento de uso más crónico que un alimento con esta capacidad, al que denominamos alimento funcional.

El arroz dorado es un arroz al que se le han incorporado tres genes uno procedente de otra planta, el narciso y otros dos procedentes de una bacteria, *Erwinia euredovora*. El resultado es que se ha introducido en el arroz la capacidad para sintetizar la provitamina A que se transforma en vitamina A durante la digestión. Este logro para nosotros, europeos mediterráneos, no tiene especial relevancia, pero en Asia, donde la base de la alimentación es el arroz y el aporte de vitaminas es muy escaso, el avance es más que notable. En Asia, más de 500.000 niños al año pierden la visión por su alimentación deficiente en vitamina A. Este alimento funcional ocupará un espacio vital en la alimentación de esta zona del mundo.

La aplicación de transgénicos en este sentido está permitiendo desarrollar alimentos con un potencial farmacológico impresionante, por ejemplo ya disponemos de alimentos que vacunan mediante su ingestión, como por ejemplo

los plátanos con proteínas antigénicas para la polio, hepatitis, y recientemente el virus del papiloma humano. El empleo de estas vacunas alimentarias permitirá su uso en países subdesarrollados, sin necesidad de mantener las vacunas refrigeradas, personal sanitario, instrumental para su administración y otros inconvenientes de las vacunas en su forma inyectable.

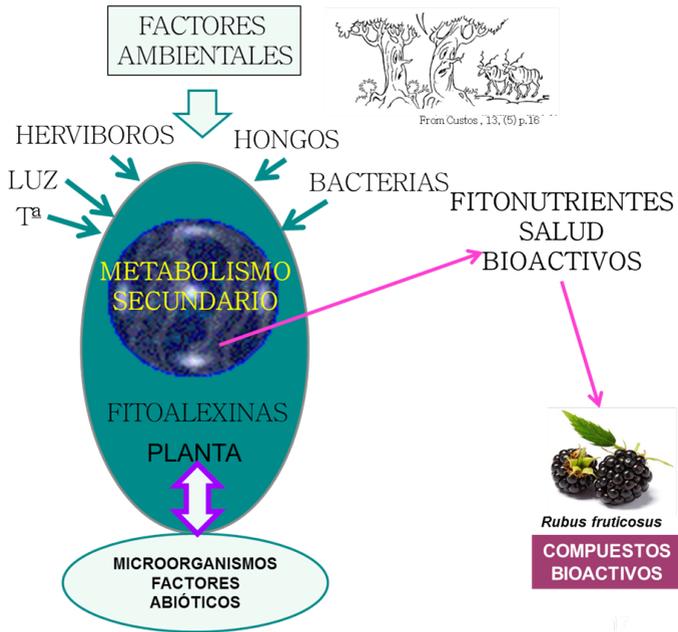
La aplicación de las plantas transgénicas permite actualmente obtener proteínas humanas en plantas. Por ejemplo ya se comercializa la insulina obtenida a partir de tabaco transgénico. Una proteína humana en una planta, aunque no puedo entrar en este tema por falta de tiempo, esta tecnología tiene enormes ventajas sobre la producción de insulina en bacterias.

Cathie Martin, del instituto de investigación vegetal John Innes (Inglaterra) es una investigadora de prestigio internacional con la que empezamos actualmente una colaboración. En sus trabajos ha conseguido desarrollar unos tomates muy ricos en antocianos (Tomates púrpura). Realmente la especialidad de esta investigadora era el estudio del desarrollo floral, y más concretamente, la pigmentación de las flores durante su formación (los antocianos se encuentran entre los principales pigmentos en las flores). Aisló el gen E8, que sólo se expresa durante la maduración del tomate e identificó los genes *rosea* y *dilaila*, aislados de pétalos de flor, de pétalos de *Anterinus mayor*, y consiguió expresarlos en tomate. De esta forma ha conseguido unos tomates con un color atípico, intensamente morados, debido a que acumulan una gran cantidad de estos pigmentos que normalmente se acumulan en las flores y en algunos frutos, como los que denominamos en inglés *berries*, o frutos del bosque, entre los que se encuentran los arándanos (*Vaccinium myrtillus*) y las moras (*Rubus fruticosus*).

Los resultados de los estudios preclínicos obtenidos suplementando la dieta rica en grasas con extractos de tomates transgénicos ricos en antocianos demuestra una clara reducción de la incidencia de tumores en ratones knockout en el gen p53, gen que presenta mutaciones en el 50% de los humanos que han desarrollado algún tipo de tumor. La reducción de la aparición de tumores era muy significativa así como un alargamiento de la esperanza de vida. Esto ha hecho que se este preparando un ensayo clínico a gran escala.

Nuestro grupo está desarrollando un procedimiento biotecnológico, la fortificación de los propios sistemas defensivos de la planta mediante la estimulación de genes implicados en su defensa. Esta aproximación requiere conocer los mecanismos fundamentales que utiliza la planta para defenderse

de ataques externos y estimularlos mediante métodos biotecnológicos basados en la interacción de la planta con sus bioestimulantes naturales. En este sentido los avances están siendo importantes gracias al conocimiento básico del funcionamiento de la planta para explotar su capacidad de defensa. En este aspecto es en lo que mas ha trabajado nuestro grupo en los últimos años y es un tema en el que hemos obtenido resultados importantes, algunos de los cuales, bajo patente, se encuentran en fase de explotación y otros en fase de estudio para su explotación en la producción de distintos cultivos de interés.



Mediante una aproximación biotecnológica orientada hacia la modificación de las rutas metabólicas responsables de la biosíntesis de compuestos bioactivos del tipo antocianos, estamos trabajando para mejorar y estabilizar el contenido en antocianos de la mora, relacionando el metabolismo secundario de la planta implicado en sus procesos defensivos con las moléculas de interés para la nutrición humana.

El grupo de moléculas bioactivas directamente implicadas en los efectos mencionados, los antocianos, no deben su efecto al elevado potencial

antioxidante, que ha sido una simplificación que ha creado una enorme confusión científica, sino a su capacidad para alterar rutas de transducción de señales relacionadas con respuestas específicas de proliferación celular y apoptosis.

La biosíntesis de estos pigmentos es compleja y está sometida a una gran cantidad de estímulos ambientales. Mientras que el abordaje de Cathie Martin es directamente la transgénesis, nosotros estudiamos la manera de modificar su expresión mediante el estímulo adecuado, que normalmente se trata de un estímulo biológico. Estamos trabajando en el desarrollo de un producto biotecnológico que sea capaz de proporcionar el estímulo adecuado a los pasos determinantes de la regulación de la ruta de biosíntesis para conseguir un producto estable, estandarizable y aprovechable para suplementar la dieta, tanto con el producto fresco como procesado. Al mismo tiempo se están lanzando estudios preclínicos, en colaboración con el grupo del profesor Herrera, para determinar los efectos de complementar la dieta con extractos de moras sobre el metabolismo. Hemos encontrado que al suplementar la dieta rica en grasas de las ratas con extractos de mora, se ha producido una apreciable reducción de los depósitos de grasa en hembras. Por otra parte, y como continuación de estos ensayos estamos empezando un estudio mediante una aproximación metabolómica, con la profesora Coral Barbas, para identificar posibles marcadores resultantes de la suplementación de la dieta y su significado fisiológico.

El control de la ruta de biosíntesis de estos pigmentos y el conocimiento de los pasos clave y modificables de la ruta, es fundamental no sólo para conocer como podemos conseguir productos estables y estandarizables, sino también para poder conocer y disponer de los genes reguladores que en un futuro nos permitirán obtener transgénicos especialmente diseñados por su seguridad y eficacia.

No menciono por falta de tiempo las importantes aplicaciones resultantes de la investigación de las plantas en el ámbito de la biorremediación, recuperación de sistemas degradados, desarrollo biotecnológico de plantas como factorías de producción de fármacos, nuevos materiales, etc. Pero las posibilidades de aplicación de la investigación de las plantas en muchos de los ámbitos de nuestra vida son cada vez mayores. Espero haber dado una perspectiva suficientemente amplia de la importancia de la investigación de estos organismos que hasta el momento nos han aportado una inestimable ayuda para nuestra supervivencia y que prometen seguir haciéndolo.

Bibliografía

ALBERT, S.L., JOSEPH, P., JOSEPH, P., II. *Medicine: An Illustrated History*. Editor: Harry N. Abrams, 1 Edición. 616 pages ISBN-10: 0810980800. (November 22, 1979).

ARIE A., HASEGAWA, P.M. *Plant Biotechnology and Agriculture: Prospects for the 21st Century*. 624 pages. Editor: Academic Press Inc; Edición: 1 (December 13, 2011).

MARTIN, C., BUTELLI, E., PETRONI, K. and TONELLI, C. (2011). How Can Research on Plants Contribute to Promoting Human Health?. *The Plant Cell* 23, 1685-1699.

NEWMAN, D. J., and CRAGG, G. M. (2012). Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *J. Nat. Prod.* 75, 311–335.

WANG, A., MA, S., Editores. *Molecular Farming in Plants: Recent Advances and Future Prospects*. 291 pages Publisher: Springer; 2012 edition (October 14, 2011).

F. Javier Gutiérrez Mañero (Madrid 1957). Es Catedrático de Fisiología Vegetal y Farmacognosia en la Facultad de Farmacia de la Universidad CEU San Pablo.

Doctor en Biología y Licenciado en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid.

Comienza su actividad docente en 1980 como profesor de la Universidad Complutense y en el Colegio Universitario San Pablo CEU. Forma parte de la Universidad CEU San Pablo desde el año 1993. Entre el año 1993 y 2000 fue Director del Departamento de Biología y Vicedecano de la Facultad de Farmacia. Posteriormente Director del Departamento de Ciencias Ambientales y Recursos Naturales y actualmente Director del Departamento de Biología y Responsable del área docente de Fisiología Vegetal y Farmacognosia.

En el año 2002 obtiene la posición de Catedrático de Fisiología vegetal y Farmacognosia por la Universidad CEU San Pablo y en 2012 la Acreditación de Catedrático de Universidad por el Ministerio de Educación.

Dirige el grupo de investigación Biotecnología de las interacciones planta-microorganismos, ha publicado más de 70 trabajos de investigación en revistas internacionales, ha dirigido como Investigador principal 12 proyectos de investigación, ha dirigido once Tesis Doctorales y mantiene contratos de investigación con empresas del sector agrícola, alimentario y farmacéutico. Ha recibido el premio Ángel Herrera a la Investigación.

Ha sido responsable de la RED nacional "Biotecnología de la interacciones beneficiosas entre plantas y microorganismos" (CICYT) (BIO 2001-5260-E) y organizado congresos como el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Fijación de Nitrógeno.

Ha dirigido e impartido numerosos Cursos de postgrado. Actualmente dirige el Master Oficial en Atención Farmacéutica por la Universidad CEU San Pablo en el que además imparte la asignatura: Plantas medicinales, productos naturales y fitoterapia en la Atención Farmacéutica. Reconocido oficialmente por la Comisión Nacional de Formación Continuada para Profesiones Sanitarias.