



# Biotecnología para los retos del siglo XXI

**Pilar S. Testillano**

Investigadora Científica del CSIC en el CIB Margarita Salas  
Vicedirectora

En estos tiempos de pandemia a nadie se le escapa la importancia y enorme utilidad que tiene la biotecnología, cuando la ansiada vacuna para la COVID-19 ha llegado de la mano de modernas técnicas desarrolladas dentro de esta disciplina. Pero no solo para producir vacunas en tiempo récord, la biotecnología es y será crucial para afrontar los complejos retos que se avecinan, identificados por las Naciones Unidas en 2015 dentro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), que pretenden erradicar la pobreza, proteger el planeta y asegurar la prosperidad para todos. Estos ambiciosos objetivos contemplan transformaciones profundas de nuestros sistemas productivos, combatir el hambre, conseguir la seguridad alimentaria y una mejor nutrición, promover la agricultura sostenible, combatir el cambio climático o conservar los ecosistemas terrestres y marinos a salvo de contaminantes, entre otros desafíos. En ser capaces de conseguirlo nos va la vida y el bienestar global.

En sentido amplio podemos definir la biotecnología como toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos, organismos vivos, partes de ellos o sus derivados para la creación o modificación de productos y procesos para usos específicos. Durante siglos la humanidad ha hecho biotecnología con productos como la cerveza, el vino, el queso o el pan, alimentos que resultan de la acción de microorganismos vivos que han sido utilizados por el hombre para obtener estos productos. Pero ha sido en las últimas décadas cuando la biotecnología ha sufrido un desarrollo espectacular, teniendo cada vez más aplicaciones en nuestro día a día: desde el desarrollo farmacéutico a la producción

alimentaria o el tratamiento de residuos contaminantes. En el departamento de [Biotecnología Microbiana y de Plantas](#) del Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas trece grupos de investigación intentan comprender cómo las plantas, los artrópodos y los microorganismos interactúan y responden a su entorno para desarrollar aplicaciones biotecnológicas para los sectores agrícola, medioambiental e industrial. Buscamos mejorar la resiliencia de las plantas a patógenos y a las nuevas condiciones ambientales asociadas al cambio climático, desarrollar estrategias novedosas para el control de plagas y enfermedades, acelerar la mejora de los cultivos, explotar el potencial de los sistemas microbiológicos para biorremediación de contaminantes y producción de productos químicos, biocombustibles y biopolímeros (plásticos) a partir de biomasa o desechos industriales, todo ello mediante sistemas sostenibles y de economía circular. La transferencia tecnológica y del conocimiento a sectores productivos es un objetivo de los grupos del departamento, así como de grupos de otros departamentos que también realizan proyectos de biotecnología aplicada a la salud.

En este nuevo número de nuestra *newsletter* se describen con más detalle algunos de estos proyectos y los últimos logros obtenidos en este contexto. Incluimos también una entrevista a la Prof. Auxiliadora Prieto, coordinadora de la Plataforma Temática Interdisciplinar del CSIC SusPlast sobre plásticos sostenibles para una economía circular.

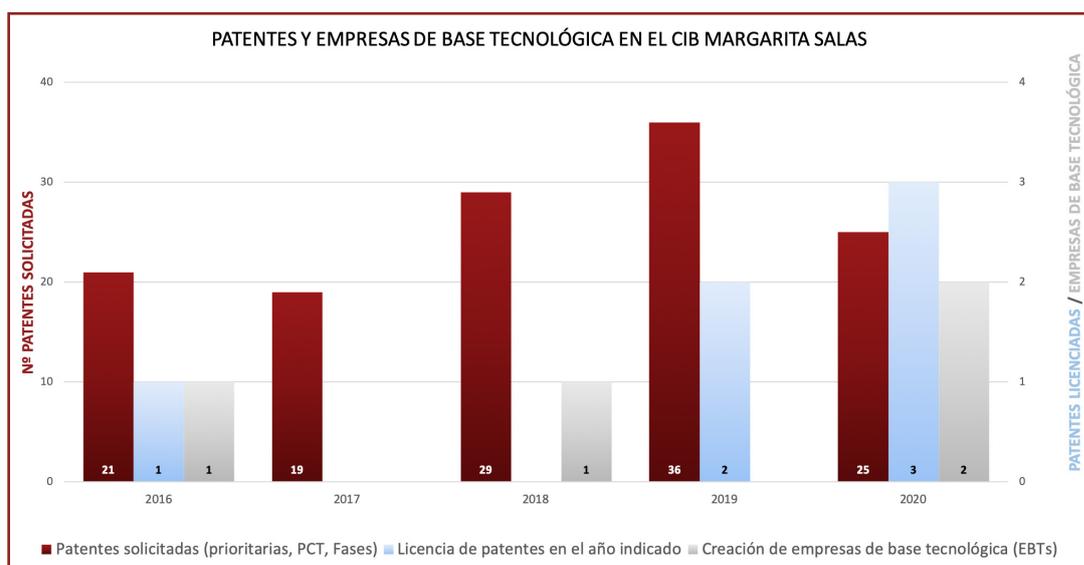
Necesitaremos de la biotecnología para enfrentarnos a los inminentes retos del siglo XXI, sin olvidarnos de la necesidad de ampliar nuestro conocimiento básico sobre las estructuras biológicas, su dinámica, interrelación y funciones, desde el nivel molecular y celular hasta el organismo, conocimiento que también generamos en el CIB Margarita Salas, donde desarrollamos investigación en **Biología para el Bienestar Global**.

# Unos pocos números

La actividad primordial del CIB Margarita Salas es la generación de conocimiento. Nuestros investigadores e investigadoras abordan cuestiones científicas relevantes en el ámbito de la estructura y función de las moléculas, las células y los seres vivos. Siguiendo la dinámica propia de la ciencia, compartimos las respuestas encontradas con toda la comunidad

investigadora mundial en publicaciones especializadas y congresos científicos. Pero no nos quedamos en ello, pues ese conocimiento adquiere una dimensión adicional cuando se transfiere a la sociedad que nos financia en forma de productos y servicios. Para ello contamos con una Unidad Estratégica de Transferencia, directamente dependiente de la Dirección, que también forma parte de la Unidad de Comercialización de la Vicepresidencia Adjunta de Transferencia del Conocimiento del CSIC.

De esta forma, en el periodo 2016-2020, desde el CIB Margarita Salas se han solicitado 130 patentes, instru-



mento necesario, aunque no suficiente, para lograr el desarrollo de productos que lleguen a la sociedad. Un paso más es la licencia de las patentes a empresas que apliquen el conocimiento o, incluso, la actividad emprendedora por parte de los propios investigadores e investigadoras que les lleva a crear empresas. Durante dicho periodo se han licenciado seis patentes y se han creado cuatro empresas de base tecnológica. Todo ello es una prueba de nuestro compromiso con la sociedad y nuestra determinación de aplicar nuestro conocimiento en **Biología para el Bienestar Global**.

## El CIB Margarita Salas, comprometido con los ODS

**Begoña García Sastre**

Periodista contratada por el Fondo de Garantía Juvenil

El desarrollo sostenible se ha definido como aquel capaz de satisfacer las necesidades del presente sin comprometer la capacidad de las futuras generaciones para satisfacer sus propias necesidades, garantizando el equilibrio entre el crecimiento económico, el cuidado del medioambiente y el bienestar social. Este concepto apareció por primera vez en 1987 en el Informe Brundtland, elaborado por distintas naciones para la ONU, en el que se alertaba de las consecuencias medioambientales negativas del desarrollo económico y la globalización. Sin embargo, este término va más allá del medioambiente; se trata de abordar el desarrollo del ser humano también transformando las economías y, sobre todo, reduciendo las desigualdades sociales.

Muchos de los retos a los que se enfrenta la sociedad actual solo se pueden abordar promoviendo el desarrollo sostenible desde una perspectiva global apoyada en tres pilares fundamentales: cuidado del planeta, prosperidad económica y bienestar social. Esto exige esfuerzos concentrados en construir un futuro mejor por parte de todos los actores de la sociedad: gobiernos e instituciones públicas, entidades sociales, sector privado e individuos de todo el mundo.

Con este objetivo de aunar esfuerzos, en septiembre de 2015 todos los Estados Miembros de las Naciones Unidas aprobaron, en un acuerdo internacional sin precedentes, los 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) enmarcados en la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible, un plan para alcanzar esos objetivos en 15 años. Este acuerdo supone un fuerte compromiso para lograr reconducir nuestros pasos hacia un futuro mejor para

las siguientes generaciones de todo el planeta.

Los 17 Objetivos del Desarrollo Sostenible son:

1. Fin de la pobreza.
2. Hambre cero
3. Salud y bienestar.
4. Educación de calidad.
5. Igualdad de género.
6. Agua limpia y saneamiento.
7. Energía asequible y no contaminante.
8. Trabajo decente y crecimiento económico.
9. Industria, innovación e infraestructura.
10. Reducción de las desigualdades.
11. Ciudades y comunidades sostenibles.
12. Producción y consumo responsables.
13. Acción por el clima.
14. Vida submarina.
15. Vida de ecosistemas terrestres.
16. Paz, justicia e instituciones sólidas.
17. Alianzas para lograr los objetivos.

Estos objetivos no se entienden de manera individual, sino que son transversales e interaccionan unos con otros. Por ello se deben abordar todos en conjunto para lograr el futuro sostenible que buscamos. A cada objetivo se le asignaron metas que se miden con diversos indicadores. Actualmente, se está progresando en muchos lugares, pero, en general, las medidas encaminadas a lograr los objetivos todavía no avanzan a la velocidad ni en la escala necesarias y por ello se planteó el año 2020 como el inicio de una década de acción muy ambiciosa. Los líderes mundiales prometieron movilizar financiación y reforzar las instituciones para lograr las metas fijadas para 2030 en ese tiempo.

La investigación y la innovación juegan un papel fundamental para llegar a cumplir estos objetivos. En el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas están muy presentes esas metas, en las que se enmarcan muchas de las líneas de investigación que se desarrolla en el centro. Además, la multidisciplinariedad del CIB Margarita Salas permite que las investigaciones puedan contribuir de alguna manera a muchos ODS a la vez.

En esta *Newsletter* se muestran algunas de las líneas centradas en biotecnología, un área estrechamente relacionada con los ODS de cara a proteger el medioambiente y modificar hábitos que llevan años dañándolo. En este aspecto, son varias las investigaciones prioritarias desarrolladas en el CIB Margarita Salas que se relacionan con alguno de estos objetivos. Por ejemplo, en relación con el número dos, HAMBRE CERO, hay grupos investigando sobre control de plagas y agricultura sostenible. Protegiendo los cultivos se evitarán pérdidas de alimentos y se podrá dar de comer a más personas. También, si logramos mejorar la resistencia de las plantas a situaciones de estrés como la sequía, podremos

llevar cultivos a zonas remotas del planeta donde hasta ahora no crecía nada. En cuanto a otros ODS relacionados con el medioambiente, como el 7, ENERGÍA ASEQUIBLE Y NO CONTAMINANTE; el 11, CIUDADES Y COMUNIDADES SOSTENIBLES; el 12, PRODUCCIÓN Y CONSUMO RESPONSABLE; el 13, ACCIÓN POR EL CLIMA; y el 15, VIDA DE LOS ECOSISTEMAS TERRESTRES; en el CIB Margarita Salas hay muchos grupos cuyas investigaciones biotecnológicas tratan de contribuir a alcanzarlos. Hay líneas que buscan aprovechar la biomasa vegetal para mejorar procesos industriales o fabricar biocombustibles; otras tratan de aprovechar los residuos de ciertas industrias para fabricar otros productos que hasta ahora se hacían de manera más contaminante; otros desarrollan su investigación en bioplásticos como alternativa al plástico derivado de la industria petroquímica, que actualmente supone un problema de contaminación muy importante; hay grupos en búsqueda de herramientas biotecnológicas que consigan eliminar los contaminantes del suelo, el aire y el agua; y hay líneas centradas en hacer que las plantas sean más resistentes a ambientes hostiles y así luchar contra la desertización. Sin embargo, estos no son los únicos ODS abordados en el CIB Margarita Salas, sino que hay otros muy importantes, como el 3, SALUD Y BIENESTAR, con los que hay grupos muy comprometidos, dado que la biomedicina es la otra gran rama de investigación que vertebra la actividad del centro. Hay líneas muy prometedoras que abordan desde la ciencia más básica para entender las bases moleculares de ciertas patologías hasta la búsqueda de dianas terapéuticas que lleven al descubrimiento de fármacos y tratamientos para enfermedades neurodegenerativas, enfermedades raras y otras alteraciones que amenazan la salud mundial como el cáncer o la reciente COVID-19.

Otro objetivo con el que el CIB Margarita Salas está muy comprometido es el 5, IGUALDAD DE GÉNERO, fomentando la visibilidad, el avance y la promoción de las carreras de las mujeres en ciencia. En febrero de 2021 se creó la comisión de igualdad con el fin de promover un enfoque integrado de género en el centro, así como implementar medidas para lograr el principio transversal de igualdad entre hombres y mujeres.

El esfuerzo por lograr que los ODS sean una realidad en 2030 debe ser una responsabilidad de todos, individuos e instituciones, y el CIB Margarita Salas, consciente de su papel y compromiso con la sociedad, pone al servicio de un futuro mejor su investigación en **biología para el bienestar global**. Esta estrategia es clave para tratar de dar solución a los principales desafíos a los que se enfrenta la salud humana, animal y del planeta; además de convertir la investigación básica en desarrollos industriales en estos sectores que contribuyan a un modo de vida más sostenible y saludable.

# Auxi Prieto: “El medioambiente, después de nuestro paso, tiene que quedarse exactamente igual que estaba”

**Carmen Fernández Alonso**

Doctora en Ciencias Químicas del CIB Margarita Salas

La sostenibilidad ambiental y la protección del medio ambiente son retos clave dentro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible. En este contexto, el problema de la contaminación generada por el uso masivo de materiales plásticos y su acumulación en el entorno natural, genera una gran preocupación acerca del riesgo para el medio ambiente, la salud animal y la humana. Así, se persigue la implementación de procesos más sostenibles dentro de los que los plásticos de base biológica (bioplásticos) son una alternativa a los plásticos derivados de la industria petroquímica, debido a su potencial biodegradabilidad y su origen a partir de fuentes renovables, como la biomasa derivada de residuos.



Para este número de la *Newsletter*, entrevistamos a la [Prof. Auxiliadora Prieto](#), investigadora principal del grupo de [Biotecnología de Polímeros](#) del Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas. Su laboratorio se centra en la producción de polímeros de interés biotecnológico como la nanocelulosa bacteriana, y poliésteres bacterianos como el PHA, uno de los bioplásticos más prometedores por su carácter biodegradable. Además, es coordinadora de la [Plataforma Temática Interdisciplinar del CSIC SusPlast](#), que se ocupa del desarrollo de actividades de investigación y procesos innovadores, sin olvidar las estrategias socioeducativas, en el contexto de la producción de plásticos y su reciclaje, para implementar una gestión de plásticos basada en una economía circular. Auxi Prieto ha formado parte en 2020 del grupo de expertos coordinado por SAPEA (*Science Advice for Policy by European Academies*) para la elaboración de un informe que cubre la biodegradabilidad de los plásticos en el medioambiente para evaluar el problema de la contaminación plástica a partir de las últimas evidencias científicas.

**P| Estudiaste farmacia, pero realizas tu trabajo de investigación en el campo de la microbiología y la biotecnología. ¿Qué te llevó a dar ese salto desde tus estudios hasta tu actual trabajo? ¿Qué te atrajo de la biotecnología?**

**R|** Cuando estudié farmacia lo hice porque me gustaban la biología y la química y me gustaba conocer desde el punto de vista básico cómo funcionan los mecanismos moleculares de las reacciones, de la vida en general. También, tenía un sentido muy práctico de la ciencia y quería llegar a algo tangible que permitiera la transferencia, bien a la industria o a la sociedad. Cuando estudié, hace ya bastante tiempo puesto que empecé la carrera en el 1985, no existía la carrera de biotecnología, y farmacia era lo que más se ajustaba a mis intereses.

Desde que empecé a estudiar microbiología en la carrera me dije “¡esto es lo mío!”. El concepto de fábrica celular, de lo que es la microbiología industrial, de usar un organismo vivo para producir algo y transferir la capacidad química de un catalizador a una célula, me parecía fascinante. Al acabar mis estudios de farmacia, me incorporé en el Centro de Investigaciones Biológicas para hacer la tesis doctoral en biotecnología bajo la dirección del Prof. José Luis García. De este investigador me atrajo mucho su manera de aproximar la investigación, puesto que venía de la industria y desarrollaba trabajos relacionados con la ingeniería genética y la microbiología para la transferencia industrial. Con José Luis me inicié en el campo de la biotecnología medioambiental e hice una tesis doctoral sobre las rutas metabólicas dedicadas a la degradación de compuestos aromáticos.

**P| ¿Cuándo comenzaste a trabajar en la producción de bioplásticos? ¿A qué se dedica tu grupo de investigación específicamente en ese campo?**

**R|** Empecé en el año 1996 cuando me fui al Instituto de Biotecnología de la Escuela Politécnica Federal Suiza (ETH) en Zurich, al grupo del Prof. Bernard Witholt. Este era uno de los primeros centros en Europa dedicados enteramente a la biotecnología. Quería aproximarme a otros aspectos de la biotecnología medioambiental y el Prof. Witholt era uno de los pioneros en la producción de bioplásticos bacterianos, de hecho, fue el descubridor de la producción de bioplásticos en *Pseudomonas*. Me incorporé como postdoc EMBO en su grupo. Allí me formé en este campo, aprendí lo que la ingeniería de bioprocesos podía aportar a la biotecnología, y establecí una línea de trabajo que basaba la producción de bioplásticos en el estudio y control de la regulación de la expresión génica. Esta manera particular de aproximar los proyectos, que difería de lo que mis compañeros ingenieros estaban haciendo, fue la base del establecimiento del grupo de biotecnología de polímeros (POLYBIO) que actualmente dirijo en el CIB Margarita Salas.

Mi grupo utiliza herramientas que van desde el uso

de la ingeniería genética y metabólica a la biología sintética y de sistemas, para crear productos que cubren un amplio espectro de biopolímeros bacterianos, como la celulosa bacteriana, poliésteres, y monómeros de base biológica que se utilizan posteriormente para generar bioplásticos.

**P| ¿Qué características tienen los bioplásticos? ¿Todos son biodegradables?**

**R|** Este es un término que lleva siempre a confusión. Generalmente se refiere a un material plástico generado mediante procesos biotecnológicos, aunque la verdad es que también pueden producirse mediante procedimientos químicos. Y el prefijo bio se refiere tanto a base biológica como a biodegradable. Los de base biológica son polímeros fabricados a partir de fuentes renovables como el almidón de patata o la biomasa vegetal. La mayoría son biodegradables, pero no siempre es así. Por ejemplo, a partir de bioetanol se puede producir por ejemplo polietileno, aunque este no sea biodegradable. Además, existen bioplásticos que se generan a partir de fuentes fósiles, como por ejemplo la policaprolactona generada a partir de derivados de petróleo, pero que es totalmente biodegradable. Así, este es un concepto bastante amplio. Sin confundirnos, podemos decir que un bioplástico es un plástico que puede ser biodegradable y que puede ser generado a partir de fuentes renovables, pero no tiene que cumplir ambas propiedades a la vez.



Plásticos bacterianos biodegradables

**P| ¿Cuáles son las aplicaciones principales de los bioplásticos?**

**R|** Serían aquellas en las que un plástico convencional no es fácilmente reciclable. Por ejemplo, el PET se recicla fácilmente por lo que en sus aplicaciones quizá no tendría mucho sentido sustituirlo por un plástico biodegradable, aunque sí interesa producirlo a partir de fuentes renovables. Si en lugar de pensar en las aplicaciones, pensamos en el origen del propio plástico, sería ideal que la huella de carbono de la fabricación de cualquier compuesto químico fuera cero, eso está claro. Si se usa un combustible fósil, la movilización de CO<sub>2</sub> no permite cumplir estos requisitos. Otra de las premisas para analizar si la aplicación es ideal para los bioplásticos es, por ejemplo, si están contaminados de material orgánico,

como sería el caso del embalaje de alimentos. Gestionarlo teniendo que limpiar ese producto mezclado con otros materiales es más complicado, por lo que sería más adecuado por ejemplo tratarlo en plantas de compostaje, donde se procesan tanto restos alimentarios como estos bioplásticos, normalmente por fermentación bacteriana. Otra aplicación sería por ejemplo en el medioambiente, cuando no se pueden retirar, como sería el caso de un material para agricultura, muy difícil de reciclar desde el punto de vista químico porque hay que recogerlo, y tratarlo. Si no hay forma de usar otro tipo de gestión creo que un plástico biodegradable o compostable es adecuado.

**P| ¿Qué ventajas y desventajas principales tienen los bioplásticos frente a otras alternativas?**

**R|** Empecemos por lo malo primero, dejando lo mejor para el final. La principal desventaja es que actualmente las propiedades mecánicas y térmicas que podemos alcanzar con estos materiales no son siempre tan buenas como las de los plásticos procedentes de la industria petroquímica. La química de polímeros es ahora mismo muy potente, porque lleva muchísimos años desarrollándose y se consiguen materiales excelentes. Los materiales de base biológica llevan mucho menos tiempo en el mercado. Cumplir con el requisito de biodegradabilidad, y que a la vez se puedan procesar, y conferir a la aplicación final las propiedades adecuadas, es a día de hoy lo más complicado. Otra de las desventajas es la capacidad de producción. Al producirse a partir de fuentes renovables necesitamos residuos, biomasa, y esto conlleva una gestión adecuada de los residuos orgánicos de la que a día de hoy no disponemos. Cada ciudadano europeo produce en torno a 1kg de basura al día más o menos, y si fuéramos capaces de gestionar esto bien, tendríamos materia orgánica suficiente para transformarla en bioproductos, cosa que a día de hoy no es posible ya que no existe capacidad y no tenemos las plantas adecuadas. Suministrar a una empresa la cantidad de bioplástico suficiente para que lo pueda testar y procesar es una odisea, porque no contamos con un proveedor comercial de estos materiales, y hay que hacer proyectos específicos para poder desarrollar una aplicación determinada. Esto enlentece y dificulta la transferencia tecnológica a la industria.

Las ventajas del uso de bioplásticos se centran, sobre todo, en el punto de vista medioambiental. Evitar, por ejemplo, que haya escapes de microplásticos que sean sumamente recalcitrantes a lo largo de los años. Aunque puede ser cierto que los bioplásticos también produzcan microplásticos si se gestionan mal, o si hay escapes en las plantas industriales de compostaje, pero no es lo mismo un bioplástico que en el peor de los casos dure 50 años –normalmente son semanas- a uno que dura cientos. No tiene nada que ver. Por otra parte, debemos tener en

cuenta el origen de los bioplásticos. En el contexto de la economía circular y sobretodo en emisiones de CO<sub>2</sub>, presentan una diferencia abrumadora con respecto a los plásticos convencionales.

### P| ¿Hay bioplásticos ya comercializados?

R| Ya hay muchas plantas productoras, y materiales que se están generando ahora mismo para una aplicación en concreto. Mi “frustración” es que podría haber mucho más, porque la tecnología existe. Hay mucha demanda para cumplir las normativas europeas de producción de este tipo de materiales, pero, como he comentado antes, un fabricante necesita el plástico “virgen” para poder desarrollarlo, procesarlo, y generar la aplicación adecuada. Y esto es lo que a día de hoy hay, pero no en cantidad suficiente para

empresas que te podrían proveer a todas las potencialmente desarrollar.

Es en este punto en el que hay que trabajar. Hay muchas

iniciativas para montar plantas de producción y generar material suficiente. Muchas empresas están intentando desarrollarlo por sí mismas. En este sentido, va más

rápida la demanda que el desarrollo; la tecnología existe, pero es la etapa intermedia la que está costando. Y esto sucede porque no se ha invertido lo suficiente anteriormente. Todo esto va a golpe de normativa. Cuando la normativa está, todo empieza a hacerse. Si nos hubiéramos preocupado desde que tenemos la tecnología, o hubiera habido inversión suficiente como para generar el material virgen necesario para hacer las pruebas, ahora mismo estaríamos listos. Ahora hay que ir corriendo... Se va a conseguir, pero hará falta tiempo...

P| Más allá de la legislación, ¿cómo podríamos actuar como ciudadanos? ¿Qué puedo hacer yo en mi casa, para contribuir a gestionar estos residuos de una forma más racional?

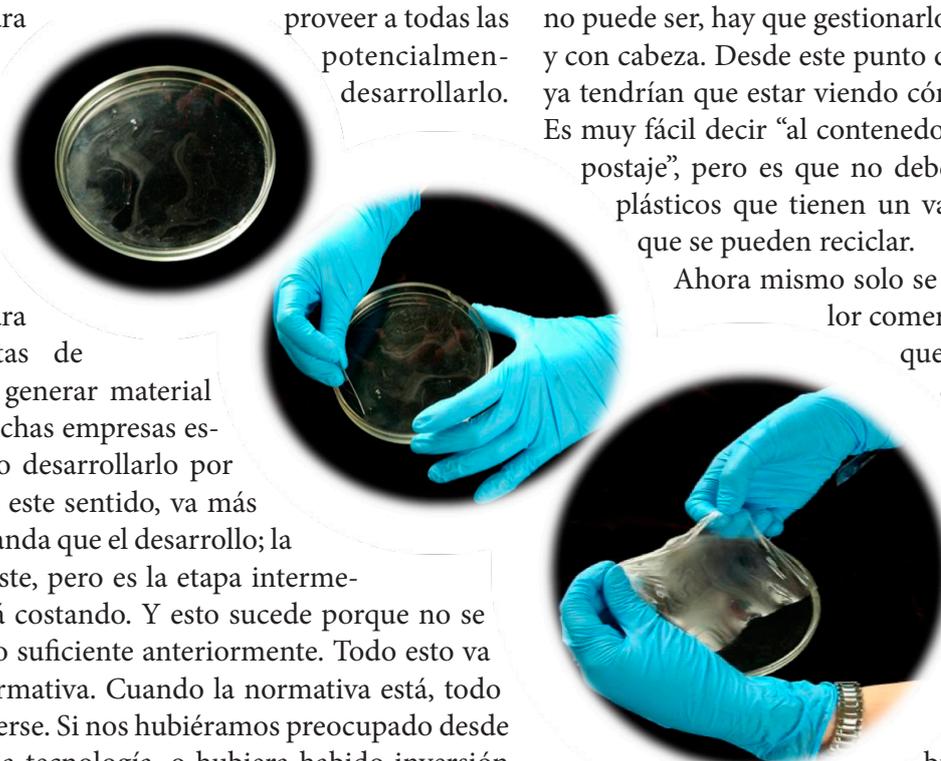
R| Esa es la Teoría de las 3 erres (3R): reducir, reutilizar y reciclar. Lo primero a plantearnos es si realmente necesitamos ese objeto. Si vamos con un bolso grande a la farmacia o a cualquier tienda, no necesitamos una bolsa de plástico, por ejemplo. Sin embargo, en el caso del envasado de los alimentos sí es necesario en ocasiones. Lo hemos visto con la pandemia. Hasta yo, que soy de las que intento no utilizarlo, lo compraba todo envasado. El envasado de los alimentos para prevenir infecciones, o para preservar el alimento adecuadamente en su calidad óptima, es necesario. Pero claro, cuando el objetivo es

que quede más bonito, podemos evitarlo.

Así, habría que reducir en lo posible, y reciclar ¡siempre, siempre! No vale eso de “uff, no me apetece, qué rollo ahora cambiar de bolsa...” Reciclar siempre, y seguir las normativas que te están mandando los municipios y las unidades de gestión de residuos, y asegurarse de cómo hay que hacerlo exactamente. No queda otra.

Yo creo que no podemos vivir sin plásticos y creo que son muy útiles y hay que seguir usándolos, lo que pasa es que hay que usarlos bien. Y con los bioplásticos igual, están empezando a llegar al mercado y también es necesario saber cómo los tenemos que gestionar. No podemos quedarnos solo con que son biodegradables, ¿y qué hacemos luego, los echamos a los tiestos del jardín? No, no puede ser, hay que gestionarlos de manera adecuada, y con cabeza. Desde este punto de vista, las autoridades ya tendrían que estar viendo cómo vamos a hacer esto. Es muy fácil decir “al contenedor marrón, todo a compostaje”, pero es que no debería ser así ya que hay plásticos que tienen un valor añadido enorme y que se pueden reciclar.

Ahora mismo solo se recicla lo que tiene valor comercial. Hay muchas cosas que se queman o no se reciclan adecuadamente porque no existe un negocio en ello. Los poderes públicos deberían estar por encima de eso, habría que ver cuál es la ventaja desde el punto de vista medioambiental, sobre todo con vistas a futuro. Tenemos que ver qué es reciclable, qué no lo es, qué es revalorizable, qué podemos convertir, qué es pirolizable. En este sentido, yo estoy totalmente a favor de la pirolisis porque el gas que se produce es aprovechable. Da igual que el carbono esté en un material sólido o esté en un gas ya que el gas lo puedes aprovechar después, lo que no puedes hacer es liberarlo a la atmósfera. Hay materiales que no se pueden revalorizar o reciclar, pero que se pueden quemar y esto genera energía, y si el gas lo recuperas y lo vuelves a reutilizar sigues haciendo economía circular. Las incineradoras tienen una reputación terrible porque ese gas no se está reutilizando. En Copenhague tienen una planta de gasificación y de pirolisis maravillosa en la que están reutilizando todo ese gas, gas de síntesis o CO<sub>2</sub> para hacer otras cosas. El gas es una materia prima, el gas sintético o el CO<sub>2</sub> los puedes usar para alimentar bacterias que pueden producir bioplásticos. Por otra parte, el metano y el syngas se pueden usar en millones



de reacciones químicas para producir otros compuestos. Lo que hay que tener en la cabeza es que “nada se tira”. Lo ideal es mantener todo dentro del ciclo de carbono de la biosfera y que se reutilice, ya sea procedente de reacciones químicas o biológicas.

Y tampoco podemos olvidarnos del concepto de la multidisciplinaridad. En ecología se tiende a decir que todo lo bio es maravilloso, pero lo bio sin química no es eficaz. Hay que combinar la química con la biotecnología para que realmente adquiera todo su potencial y que el producto generado tenga buena calidad. No tiene sentido hacer un bioplástico para un envase y que se te rompa antes incluso de que llegues a tu casa...

**P| Recientemente has formado parte del grupo de expertos que asesoró a SAPEA en la elaboración de un informe de evidencias sobre la biodegradabilidad de plásticos. ¿Qué aspectos destacarías de entre los expuestos en este informe?**

**R|** Lo que me parece más importante es destacar que el medioambiente, después de nuestro paso, tiene que quedar exactamente igual que estaba; hay una biodiversidad y unas condiciones climáticas ambientales que hay que preservar. Hay aplicaciones en el medioambiente donde los bioplásticos son muy interesantes, los cobertores de mantillo o las redes de pesca, por ejemplo, en los que el plástico resulta útil ya que no se pueden hacer de otra manera. Pero lo que tenemos que tener en cuenta es que cuando acabemos de usar ese material, el medioambiente debe quedar como estaba. Hay que generar procedimientos de certificación de los materiales para su uso en concreto. No es lo mismo el uso de un material biodegradable en el suelo, que en el mar, o en un río. Las condiciones bióticas y abióticas son diferentes, los microorganismos marinos son distintos de los que hay en el suelo, no es igual su capacidad enzimática degradativa. Por tanto, debe haber certificaciones específicas para cada hábitat.

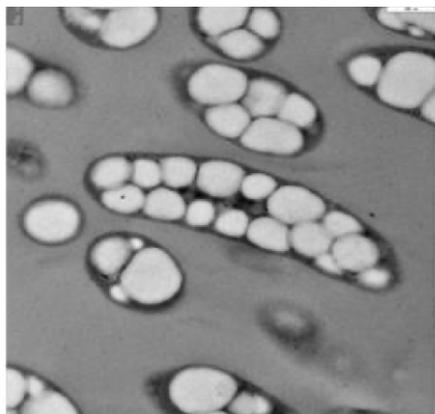
Por otra parte, debe haber un compromiso educacional, a la gente hay que enseñarle la diferencia entre compostabilidad y biodegradabilidad. Algo compostable es

algo que tú controlas, un contenedor de un alimento, por ejemplo, si es compostable tiene que gestionarse, degradarse en un sistema confinado y controlado en cuanto a temperatura, pH, microorganismos, etc. En el medioambiente quedaría fuera de control, al libre albedrío de ese hábitat. En el material deberíamos certificar y especificarle al ciudadano lo que debe hacer con él, dónde tiene que ponerlo. Si es para compostar irá a un contenedor específico, y si no lo es, hay que indicarlo. Nosotros no tenemos por qué saber cómo se recicla o gestiona una red de pesca, pero un pescador sí. Si yo compro un material que sea similar al nylon, de origen bio y biodegradable para hacer una red de pesca tengo que saber si lo puedo usar en el río, si lo puedo usar en el mar, y el fabricante tiene que especificarnos también qué hacer con él después. No puede resultar muy complicado, pero igual que hay logotipos para saber si es reciclable, tiene que haberlos para indicarte dónde lo puedes usar, qué tienes que hacer, en qué contenedor lo tienes que poner, etc.

Aunque ya existe, la normativa debe ser mucho más exigente. Actualmente se utiliza lo que se denomina *Green Washing*, el vendedor te pone la palabra bio y ya parece que lo puedes hacer todo. Tenemos que exigir que la normativa impida estos procedimientos y obligue a cumplir una serie de especificaciones.

**P| Eres la coordinadora de la Plataforma Temática Interdisciplinar (PTI) SusPlast del CSIC. ¿Cuáles son los principales objetivos y retos a los que os enfrentáis desde esta plataforma?**

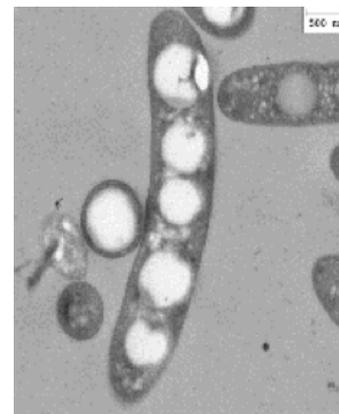
**R|** El objetivo principal es organizarnos como científicos para poder dar soluciones específicas a problemas globales en un tiempo corto. La actual pandemia es un ejemplo que ha puesto de manifiesto esta necesidad. El CSIC tiene una capacidad enorme en cuanto a la gestión sostenible de plásticos desde el punto de vista mecánico, biotecnológico, y químico. La [plataforma SusPlast](#) es multidisciplinar en este sentido, organizando todos los recursos tecnológicos del CSIC al servicio de proyectos de todo tipo relacionados con la gestión y producción



*Cupriavidus necator*



*Pseudomonas putida*



*Rhodospirillum rubrum*

Bacterias productoras de bioplásticos

de plásticos, y siguiendo los principios de la economía circular. Desde el punto de vista medioambiental, por ejemplo, en cuanto a estudiar qué organismos hay en el mar, qué impacto medioambiental pueden tener los plásticos en este entorno. También, desde el punto de vista industrial, cómo hacemos para que su producción sea más sostenible o cómo diseñamos materiales que se puedan degradar o reciclar de una manera u otra. La plataforma trata de hacer transferencia de la tecnología y la capacidad de conocimiento que tenemos en el CSIC en relación a este tema, y transferirlo a la industria e implementarlo lo antes posible.

Nuestros actuales retos se centran en aprovechar los fondos de recuperación económica que nos están ofertando para generar proyectos e infraestructura, atraer personal especializado, tecnólogos formados para poder atender a la demanda que la sociedad nos está exigiendo en cuanto a evitar la polución y favorecer el reciclado. Todo esto trabajando a destajo, con la urgencia que marca el cambio climático.

**P| ¿Participan empresas u otros grupos de investigación de fuera del CSIC en la PTI Susplast?**

**R|** En principio nosotros siempre hemos considerado que, si hay una tecnología que no tenemos, podremos contar con otras universidades, no queremos cerrar esa puerta. Pero de momento todos los grupos son del CSIC porque no hemos encontrado todavía algo que no poda-



## Interdisciplinary Platform for Sustainable Plastics towards a Circular Economy

mos aproximar nosotros. Desde el punto de vista de la investigación académica solo están los grupos del CSIC, 33 grupos, de 18 centros e institutos diferentes. Además, forman parte de la plataforma también centros tecnológicos privados y más de veinte entidades privadas.

Lo que hacemos es asesorar técnicamente al sector industrial y facilitar los contactos: cuando una empresa quiere solucionar un problema en concreto contacta con nosotros y nosotros la incorporamos en la plataforma, y difundimos sus necesidades entre los participantes para que la empresa contacte con el grupo adecuado, o viceversa. Ahora mismo se están estableciendo muchos proyectos de investigación en convocatorias públicas nacionales e internacionales, o contratos privados por parte de la empresa que tienen una necesidad tecnológica. Es un escaparate de la capacidad tecnológica del CSIC en este campo.

## Biología Espacial: Buscando las claves de la adaptación a ambientes extraterrestres para la exploración y colonización del Sistema Solar

**Raúl Herranz**

Doctor en Bioquímica en el CIB Margarita Salas



Las prioridades en las estrategias científicas del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) han ido variando con el tiempo, fomentando la expansión de áreas temáticas en las que era más inmediato exportar la idea científica al sector productivo, y en otras la formación de grandes plataformas que puedan atender necesidades de modernización tecnológica, mitigar situaciones de emergencia climática como la

Plataforma temática Interdisciplinar (PTI) SusPlast o estar mejor preparados para afrontar amenazas sanitarias como la PTI Salud Global.

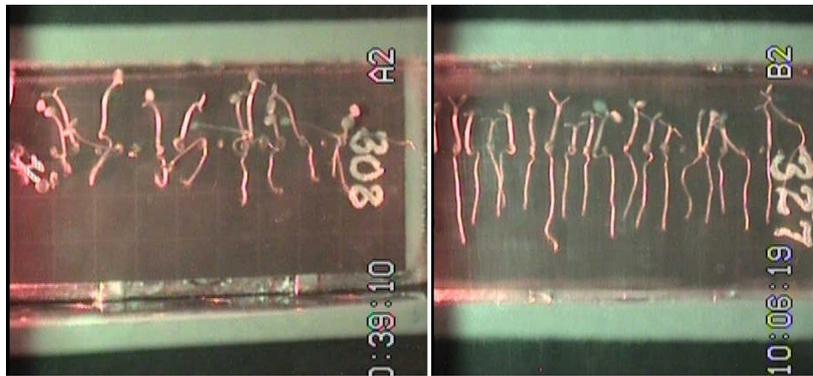
Afortunadamente, en el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB-CSIC) se mantiene la apuesta por la multidisciplinariedad, con un número importante de grupos de investigación singulares que pueden dar respuesta a diferentes necesidades científicas del futuro para las que el CSIC se está preparando con los Desafíos 2030. Uno de estos grupos es el denominado “Nucleolo, proliferación celular y microgravedad en plantas” en el que, desde hace más de dos décadas, trabajamos activamente en proyectos de investigación que se inscriben plenamente en el Desafío 12. Espacio, Colonización y Exploración. La investigación espacial por definición da respuesta a problemas de relevancia global, y la tecnología en órbita ya contribuye a la mejora

de la vida de las personas habilitando las crecientes necesidades de conectividad en la internet de las cosas. También nos permite optimizar la respuesta ante catástrofes climáticas y optimizar los recursos de nuestro planeta. En las próximas décadas, haber

invertido en investigación espacial será fundamental en el éxito de los objetivos de colonización y explotación de recursos en la Luna y Marte.

Aunque hace más de medio siglo que el hombre llegó a la Luna por primera vez, esta hazaña se llevó a cabo en un contexto político internacional concreto que permitió su realización asumiendo muchos riesgos, pues hacía solo unos pocos años que se había comprobado que la vida fuera de nuestro planeta era posible a corto plazo. Todo el programa espacial subsecuente fue un éxito de colaboración internacional, particularmente con los vuelos *shuttle* y la Estación Espacial Internacional (ISS), que acaba de celebrar los 20 años de presencia humana continua, desvelando que las alteraciones que sufren los seres vivos cuando se exponen al ambiente del vuelo espacial son sin embargo muy importantes a nivel fisiológico y son acumulativas.

El principal factor del medio ambiente espacial responsable de estas alteraciones es la microgravedad, término que asociamos con la falta de peso, similar a la que se experimenta en caída libre y que observamos en los astronautas que viajan en una nave en órbita. Si en una nave en órbita la fuerza de la gravedad efectiva es muy próxima a 0g, en la Luna la gravedad es 0,17g y en Marte es 0,38g, siendo g la gravedad terrestre. Por tanto, las estancias de larga duración pueden provocar enfermedades graves en los colonos espaciales. Muchas de ellas se asocian en Tierra con el envejecimiento a nivel músculo-esquelético, pero también metabólico, inmunológico y neuronal, pudiendo aparecer antes y más rápido en órbita. Además, precisamente en estancias de larga duración en la Luna o incluso viajes tripulados a Marte, va a ser necesario implementar sistemas de soporte vital que sean en gran parte autónomos (cerrados) para ser sostenibles. Estos sistemas van más allá del mero mantenimiento de la presión atmosférica y el blindaje de la radiación cósmica, comprendiendo también la nutrición (oxígeno y alimentos) y el reciclado de residuos biológicos. Las plantas desempeñan un papel clave en estos sistemas de soporte vital proporcionando humedad, oxígeno y alimento a los astronautas y reciclando el CO<sub>2</sub>.



micro-g

control 1g

Efectos de la microgravedad sobre el crecimiento de las plantas

Margarita Salas se iniciaron antes, el punto de inflexión para enfocar los objetivos del grupo dirigido por el [Dr. Javier Medina](#) hacia el campo de la Biología Espacial fue en octubre de 2003. En colaboración con el grupo de la Universidad Autónoma de Madrid liderado por el Profesor Roberto Marco, participamos en tres experimentos con sistemas modelo animales (*Drosophila*) y vegetales (*Arabidopsis*) en la “Misión Cervantes” a la ISS con la participación del astronauta español Pedro Duque. En el experimento AGING confirmamos los resultados de alteración de comportamiento de los insectos en microgravedad asociado a un aumento en el metabolismo energético y el envejecimiento. En el experimento ROOT se detectó por primera vez que la microgravedad desacopla las tasas de crecimiento (disminución) y división (aumento) de las células meristemáticas de la raíz (aquellas que como las células madre de mamíferos son la fuente de nuevas células para la ejecución del plan de desarrollo de la planta). En el experimento GENE se observó un número espectacular de genes desregulados cuando los insectos completan su desarrollo en microgravedad, confirmándose por un lado una velocidad diferente de desarrollo animal en el espacio y por otro un aumento del metabolismo energético y la respuesta a estrés. Aun siendo tres experimentos muy diferentes y con sistemas modelo distintos, todos confirmaron que hay mecanismos moleculares esenciales (proliferación celular, actividad mitocondrial, envejecimiento...) que están muy afectados por el ambiente espacial, incluso en experimentos de solo unos días de duración, pero también que los sistemas biológicos son capaces de adaptarse a este ambiente tan novedoso desde el punto de vista evolutivo. De hecho, en nuestro planeta hay ambientes extremos en los que la vida ha podido evolucionar en condiciones extremas de temperatura, acidez o humedad, pero la gravedad ha permanecido constante desde el inicio de la vida en la Tierra.

Otra conclusión común de los experimentos espaciales de la misión “Cervantes” fue la dificultad de recuperación de muestras biológicas, tanto en cantidad como en las condiciones ideales para poder aplicar las técnicas

El [Proyecto Melissa](#), una iniciativa de la Agencia Espacial Europea (ESA) con importante participación española, es un buen ejemplo de diseño del soporte vital para la exploración espacial humana.

Aunque las actividades de Biología Espacial en el CIB

cas habituales de análisis que se utilizan en laboratorio. Para compensar esta dificultad se ha potenciado un uso intensivo de herramientas de simulación de microgravedad en Tierra en el marco de programas de la ESA, tanto en los laboratorios más avanzados de Europa ([ES-TEC- European Space Research and Technology Center](#), [DLR – Centro Aeroespacial Alemán](#), [EFML – European Magnetic Field Laboratory](#), [Universidad de Toulouse](#), [Universidad de Nottingham](#)) como con simuladores más sencillos en nuestro centro. En nuestro laboratorio, los experimentos de simulación han permitido profundizar en las alteraciones en la división celular de las plantas en microgravedad, llegando a localizar algunos mecanismos epigenéticos implicados y qué fases concretas del ciclo celular se alteran. El abordaje experimental que hemos empleado, combinando técnicas de microscopía, citometría de flujo y herramientas ómicas, a nivel de genoma completo hubiera sido inviable si hubiéramos dependido únicamente de muestras espaciales.

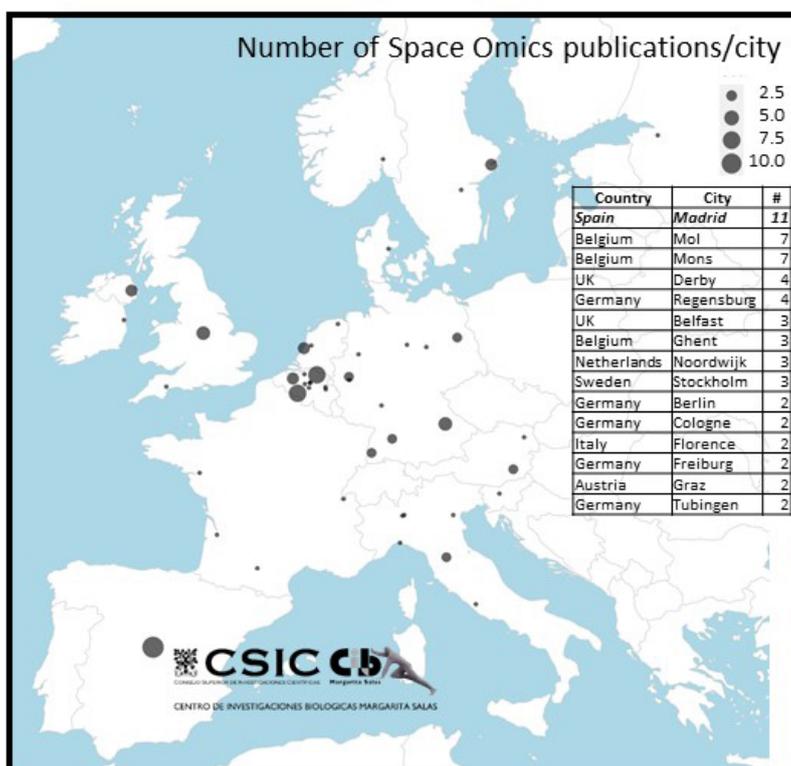
Nuestra línea de investigación en Biología Espacial en el CIB Margarita Salas ha alcanzado su cenit en los últimos cinco años con la ejecución del experimento [Seedling Growth](#), un esfuerzo combinado de las agencias espaciales norteamericana (NASA) y europea (ESA) desarrollado en tres misiones espaciales a la ISS. Miles de plántulas han sido expuestas a este ambiente incluyendo plantas mutantes y reporteras, cuyo análisis en nuestro laboratorio nos está ayudando a desentrañar los mecanismos moleculares que controlan la adaptación al ambiente extraterrestre. Además, hemos tenido la oportunidad de controlar las condiciones ambientales con mucha precisión, gracias a la utilización de una instalación ([European Modular Cultivation System, EMCS](#)) que nos ha permitido modular el tipo de iluminación como posible contramedida a la falta de gravedad en combinación con niveles de gravedad reducida variable que se proporciona por centrifugación (con los niveles de la Luna o Marte). Los resultados obtenidos, apoyados también en experimentos con herramientas de simulación de la gravedad lunar/marciana en tierra, nos van a permitir atribuir los distintos tipos de genes afectados con cada elemento ambiental en la respuesta de las plantas. El esfuerzo de colaboración internacional liderado por el Dr. Medina a nivel europeo, a pesar de que este proyecto tuvo que ser desarrollado con una financiación nacional muy restrictiva por los efectos de la crisis económica de 2008, ha conseguido el unánime reconocimiento internacional de las principales agencias y sociedades científicas de investigación espacial (ELGRA,

ASGSR, COSPAR y NASA) plasmado en la concesión de premios internacionales de alta reputación.

En la actualidad, nuestro grupo está concluyendo la explotación de los resultados científicos de [Seedling Growth](#) y estamos preparados para participar en nuevos experimentos espaciales, tras un impasse en las convocatorias por parte de la ESA. Mientras tanto, estamos manteniendo y reforzando nuestras colaboraciones internacionales principalmente con proyectos de simulación en tierra enfocados al estudio del crecimiento de las plantas en el ambiente de una colonia en Marte, con participación de varios grupos franceses y una colaboración nacional con el [Dr. Gonzalez Pastor del Centro de Astrobiología \(INTA-CSIC\)](#). Además, desde el CIB Margarita Salas lideramos los esfuerzos a nivel europeo en publicaciones en ciencias ómicas, y coordino el proyecto [Space Omics Topical Team](#), financiado por la ESA. En este proyecto mantenemos conectada a toda la comunidad de bioinformáticos y biólogos espaciales europeos que trabajan en cualquier sistema biológico para buscar sinergias y elementos comunes en la adaptación al ambiente extraterrestre. Recientemente, hemos coordinado las contribuciones europeas a un conjunto monográfico de publicaciones sobre Biología Espacial en diferentes revistas del grupo Cell Press con nuestros colegas americanos en el proyecto GENELAB.

## Space Omics

An **esa** funded Topical Team

Distribución geográfica de las publicaciones en Space Omics en Europa

En definitiva, seguimos trabajando para desvelar si la adaptación al espacio de los seres vivos depende de colecciones de genes concretos o más bien se basa en alcanzar nuevos estados transcripcionales a nivel de genoma completo que faciliten la función biológica en un medio ambiente tan extraordinario. Desde los insectos hasta las plantas, pero también los astronautas y los microbios beneficiosos o patógenos que les acompañan, todos los seres vivos van a tener que estar expuestos fuera de nuestro planeta a unas condiciones ambientales subóptimas que, en conjunto y en interacción, deben provocar una respuesta adaptativa que es necesario conocer, comprender, e incluso modular. Esperamos un fuerte

avance en nuestra disciplina científica en los próximos años acorde con su importancia global y en el contexto de cooperación internacional que nos ha proporcionado la Estación Espacial Internacional. Este avance debe ser fruto de la combinación de una actuación coordinada a nivel europeo para la explotación de los datos ómicos existentes, junto a la realización de experimentos técnicamente mejor controlados, tanto en el espacio, como en simulación en Tierra.

Todo ello sentará las bases para que los esfuerzos de exploración y colonización espacial del siglo XXI puedan realizarse con todas las garantías para el soporte vital de los colonos espaciales.

## El uso de la biotecnología en el control de plagas: los cultivos resistentes a insectos en la Unión Europea

**Gema María Pérez Farinós**

Científica Titular del CSIC en el CIB Margarita Salas



Las plagas son una de las principales causas de pérdidas de producción en cultivos, suponiendo en torno al 20% a nivel global, aunque este porcentaje puede aumentar considerablemente en determinados cultivos y zonas, por lo que es necesario tomar medidas para su control. El control de plagas

en la agricultura actual tiene lugar dentro del paradigma de la gestión integrada de plagas (GIP), que aprovecha todas las opciones disponibles para controlar los daños causados por estas con los medios que generan el menor riesgo posible para las personas, los bienes y el medio ambiente. El concepto de la GIP ha sido aceptado e incorporado en las políticas públicas de la Unión Europea (UE), incluyendo España, donde se impulsan planteamientos alternativos al control químico desde que en 2012 se estableció un marco de actuación para conseguir un uso sostenible de los productos fitosanitarios. Por ello se promueve el uso de métodos biológicos, culturales, físicos y biotecnológicos antes que métodos químicos, así como la aplicación de los productos más específicos posibles. Aun así, no siempre se consigue un control eficaz, por lo que a veces es necesario recurrir a los insecticidas químicos. Esto supone la liberación anual al medio de millones de toneladas de estos productos en todo el mundo, lo que comporta importantes efectos nocivos,

principalmente para la salud y el medioambiente.

Las plantas transgénicas son plantas modificadas genéticamente (MG) mediante el uso de herramientas biotecnológicas, y esta modificación les confiere determinadas ventajas que pueden ser de distinta naturaleza: agronómicas, medioambientales, nutricionales, económicas o una combinación de varias de ellas. Los primeros cultivos MG se sembraron en 1996 y su uso ha crecido exponencialmente desde entonces, ya que presentan características que los hacen más competitivos con respecto a los que no las incorporan. Solo en 2019 se plantaron en 29 países un total de 190,4 millones de hectáreas de cultivos MG. Sin embargo, la situación a nivel global difiere de la que se da en Europa, donde se cultivan en torno a las 100.000 hectáreas (0,05 % de la superficie mundial de estos cultivos). Y no parece que la situación vaya a cambiar a corto plazo debido, en parte, a la legislación tan prolija y rigurosa que regula los procedimientos para la autorización del cultivo de nuevas variedades MG en la UE.

Desde el comienzo de su cultivo, las plantas MG han sufrido un importante rechazo social en muchos países europeos. Esto ha creado una situación contradictoria, puesto que en la UE está aprobado el uso de decenas de ingredientes y aditivos de alimentos y piensos derivados de plantas MG cultivadas en otros países. Una posible razón de que el consumidor no valore los cultivos MG es que no percibe en ellos ningún beneficio directo que mejore su bienestar, ni tampoco las posibles consecuencias negativas (económicas, medioambientales, alimentarias, etc.) que puede tener el primar otras alternativas. Por otra parte, los ciudadanos quizás no son plenamente conscientes de la evaluación científica de riesgos a la que se someten estos organismos. Al igual que sucede con los usos de la biotecnología aplicados a cualquier rama,

la autorización de un determinado cultivo MG requiere la realización de estudios concretos minuciosos para garantizar la seguridad del nuevo producto, tanto antes del procedimiento de autorización, como una vez que ha sido autorizado, con el fin de proteger la salud animal y humana y el medio ambiente frente a posibles efectos perjudiciales.

Una cuestión que habría que precisar es que los cultivos MG no son la solución definitiva para acabar con un problema agronómico, económico, alimentario o medioambiental, sino que son un recurso más al que recurrir para mitigar ese problema. Además, no todos comparten las mismas características, ni tienen los mismos riesgos, ni reportan el mismo tipo de beneficio, por lo que las evaluaciones para regular su comercialización se hacen “caso por caso”. En el caso de los cultivos resistentes a insectos, ya se ha demostrado en distintos países que son una potente herramienta de la GIP que puede mejorar notablemente el control de ciertas plagas. Un ejemplo ilustrativo publicado en enero de 2021 en la revista PNAS describe la erradicación de una devastadora plaga del algodón en el suroeste de Estados Unidos y norte de México, a donde llegó en los años 20 del siglo pasado procedente de Asia<sup>1</sup>. Con su erradicación, además del daño que causaba la plaga al algodón, cesó el uso de insecticidas utilizados para controlarla, con los consiguientes beneficios económicos, medioambientales y sociales. Este hito se consiguió gracias al empleo de distintas tácticas, destacando el uso de un algodón MG que produce proteínas insecticidas contra la plaga. Logros como este no son habituales, pero muestran cómo una planta transformada mediante técnicas de biotecnología puede ser de gran utilidad si se emplea de la forma adecuada y en el lugar preciso. Por otra parte, desde el punto de vista agronómico, cuantas más alternativas existan para el control de una plaga, mejor, porque eso además ralentiza el desarrollo de resistencias, uno de los principales problemas generados por el uso masivo de insecticidas.

Actualmente en la UE solo se cultiva comercialmente una planta MG, el maíz MON 810 o maíz Bt. Este maíz expresa una proteína insecticida que es tóxica para dos de sus principales plagas, los taladros del maíz *Sesamia nonagrioides* y *Ostrinia nubilalis*. Tras eclosionar los huevos, las larvas de los taladros penetran en el interior de la caña, donde transcurre toda su etapa larvaria, por lo que resulta muy difícil poder combatirlos con otros métodos. El maíz Bt controla estas plagas de forma eficaz y específica, estando incluido como uno de los métodos de la GIP para el maíz en España<sup>2</sup>.

Desde hace más de dos décadas, nuestro grupo de [Entomología Aplicada a la Agricultura y la Salud](#) del CIB Margarita Salas tiene como uno de sus objetivos el proporcionar conocimientos fundamentales y herramientas

aplicadas para un uso sostenible del cultivo del maíz Bt<sup>3</sup>. Dentro de esta línea nos hemos centrado en dos aspectos relacionados con los posibles efectos medioambientales de este cultivo. En primer lugar, hemos evaluado el impacto del maíz Bt sobre distintos grupos de artrópodos no-objetivo del cultivo, no habiendo encontrado efectos negativos significativos sobre ninguno de ellos. Además, desde 1998 realizamos el seguimiento de la evolución de resistencia de los taladros del maíz a la proteína insecticida que expresa el maíz Bt. El desarrollo de resistencia es la mayor amenaza a la sostenibilidad a largo plazo del cultivo ya que, de producirse, perdería su efectividad en el control de las plagas. Tras más de 20 años de cultivo, los resultados indican que no hay signos de resistencia en el campo de ninguna de las dos especies de taladro a la proteína insecticida del maíz MON 810, aunque hemos desarrollado un modelo de evolución de resistencia de *S. nonagrioides* que predice que la aparición de poblaciones resistentes sucederá en 2047-2050<sup>4</sup>.



El taladro del maíz *Ostrinia nubilalis* alimentándose en el interior de una planta de maíz. Imagen: Pablo Jalón.

La responsabilidad para que los cultivos MG sean eficaces y esta eficacia sea sostenida en el tiempo depende de todas las partes implicadas. En primer lugar, de las autoridades competentes, que han de evaluar la información técnica referente a la planta modificada, para posteriormente regular y controlar la liberación experimental o la comercialización de los cultivos. También es responsabilidad de los solicitantes de los permisos, que tienen que aportar toda la información que se precise, así como informar de los posibles riesgos que se puedan presentar, en qué condiciones se producirían, cómo pueden evitarse y cómo actuar en caso de que se detecte un efecto negativo, ya sea esperable o imprevisible. Y por último, también de los agricultores, los más beneficiados en Europa hasta el momento del cultivo de plantas transgénicas, que al sembrarlas adquieren el compromiso de cumplir las indicaciones que requiere cada tipo de

cultivo para que su liberación se haga de forma segura y no presente riesgos, fundamentalmente agronómicos y medioambientales, a largo plazo.

En la actualidad nuestro grupo continúa investigando

en esta línea, y colabora con las autoridades nacionales y comunitarias ofreciendo conocimientos y recomendaciones para procurar la sostenibilidad en el tiempo del maíz Bt.

1 Tabashnik et al., 2021. Transgenic cotton and sterile insect releases synergize eradication of pink bollworm a century after it invaded the United States. PNAS, 118 (1) e2019115118; DOI: 10.1073/pnas.2019115118.

2 [https://www.mapa.gob.es/es/agricultura/temas/sanidad-vegetal/guiamaiz\\_tcm30-57958.pdf](https://www.mapa.gob.es/es/agricultura/temas/sanidad-vegetal/guiamaiz_tcm30-57958.pdf)

3 <http://cib.csic.es/es/departamentos/biotecnologia-microbiana-y-de-plantas/interaccion-planta-insecto>

4 Farinós, G.P.; Ortego, F. 2019. Resistencia de las plagas al maíz Bt: estado actual y planes de seguimiento en España. Boletín SEEA, 4: 52-57. [https://drive.google.com/file/d/1Bkep8aDfXuusw8Rc68wl8Xk-SQ1xTb\\_t/view](https://drive.google.com/file/d/1Bkep8aDfXuusw8Rc68wl8Xk-SQ1xTb_t/view)

## Aplicaciones biotecnológicas para la degradación de contaminantes

**José Luis García López**

Profesor de Investigación del CSIC en el CIB Margarita Salas



### Por tierra, mar y aire

De una manera muy genérica se definen tres escenarios básicos en los que los habitantes de este planeta nos podemos encontrar con contaminantes. El primer escenario es el aire, donde además de encontrarnos diferentes gases tóxicos nos podemos enfrentar a diferentes tipos de partículas en suspensión. El segundo escenario es el agua, donde se pueden encontrar contaminantes en disolución, pero también todo tipo de elementos sólidos en suspensión desde micro a macro elementos. Por último, tenemos el suelo, donde la situación es más compleja, pues los contaminantes se pueden hallar en muchos estados de biodisponibilidad en función de parámetros físico-químicos (abióticos) del suelo (e.g., humedad, pH, temperatura, redox, etc.). En realidad, para muchos contaminantes existe un cierto intercambio entre su localización en el aire, el agua o el suelo en función de las condiciones ambientales. Por ejemplo, los óxidos de azufre y nitrógeno ( $\text{SO}_x$ ,  $\text{NO}_x$ ) pueden pasar de contaminar la atmósfera a contaminar el suelo y el agua formando la denominada lluvia ácida<sup>6</sup>. Un pesticida en el suelo puede ser arrastrado a un acuífero o a una corriente de agua tras una lluvia intensa. Un metal contaminante del agua puede pasar al suelo si la usamos para regadío. Los esteroides que consumimos pasan a formar parte de los vertidos urbanos por diferentes vías<sup>3,4</sup>.

La biotecnología ha desarrollado múltiples herramientas para eliminar los distintos tipos de contaminantes, aunque no todas son igualmente eficientes. En general, los contaminantes más complicados de degradar biotecnológicamente son los denominados xenobióticos, es decir, productos que no forman parte de los seres vivos y que en general se sintetizan químicamente. Son compuestos muy recalcitrantes a la biodegradación, ya que *a priori* no forman parte de ningún proceso metabólico que haya tenido tiempo para evolucionar. Un ejemplo bien conocido son los plásticos derivados del petróleo, que generan problemas tanto cuando se encuentran en grandes fragmentos como en micropartículas. Aunque hoy en día se están desarrollando enzimas que puedan destruir algunos de estos plásticos, todavía sigue siendo este un problema que está más cerca de resolverse por una adecuada gestión de los residuos que por los tratamientos biotecnológicos que podamos aplicar.

### Cada contaminante, un problema biotecnológico diferente

Podemos distinguir dos grandes grupos de contaminantes, a saber, los contaminantes inorgánicos, y los contaminantes orgánicos, entendiendo por estos últimos los contaminantes que contienen carbono. En ambos casos encontramos compuestos gaseosos como por ejemplo  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{SO}_x$ ,  $\text{NO}_x$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{CH}_4$ , o los clorofluorocarbonos (CFC), pero incluso el  $\text{CO}_2$  o el  $\text{O}_3$ , que según se encuentren en concentraciones altas son también tóxicos. Algunos compuestos en función de la temperatura ambiente pueden encontrarse en forma gaseosa, como por ejemplo los compuestos orgánicos volátiles (VOC), muchos de ellos compuestos aromáticos (e.g., tolueno, benceno, estireno, etc.), que se utilizan como disolventes para múltiples aplicaciones<sup>5</sup>.

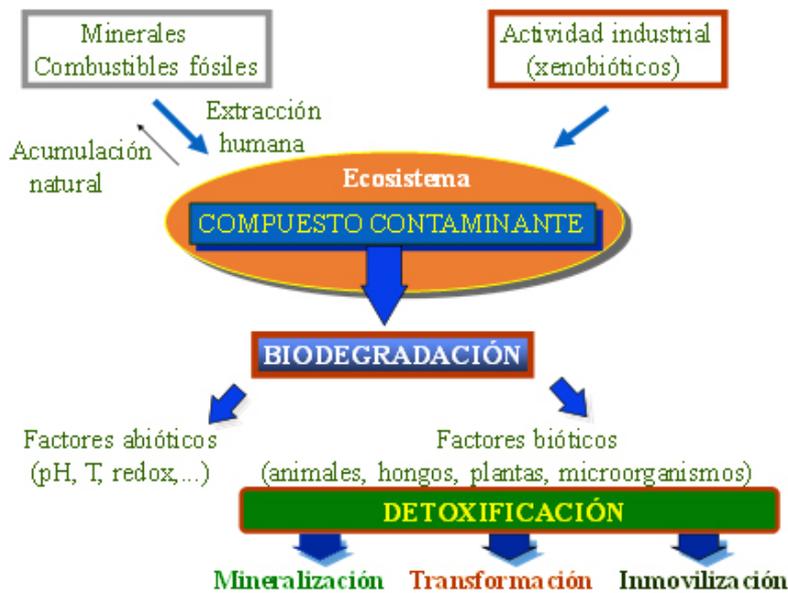
Para la eliminación de los contaminantes gaseosos la biotecnología ofrece distintas soluciones que en general

pasan por el desarrollo de biofiltros (biorreactores, digestores) que contienen consorcios de microorganismos en cultivo que mineralizan o transforman el contaminante en una sustancia menos tóxica. Los biofiltros también se han utilizado para la depuración de aguas. En cierta forma los lodos de las depuradoras utilizan el mismo concepto si bien las tecnologías de los biofiltros y de los sistemas de tratamiento de aguas son algo diferentes.

La eliminación de los contaminantes inorgánicos, esencialmente metales, también se puede realizar mediante procedimientos biotecnológicos. Los metales tóxicos se eliminan llevando sus iones a estados de oxidación que sean menos tóxicos o menos biodisponibles, lo que implica disminuir su solubilidad, a veces simplemente convirtiéndolos en su forma metálica insoluble o a veces metilándolos y volatilizándolos. Se pueden realizar estos procesos de descontaminación de suelos o aguas utilizando microorganismos, pero también utilizando plantas, en cuyo caso se trata de procesos de fitorremediación. Las plantas solas o en combinación con la rizosfera son capaces de eliminar no solo metales sino otros contaminantes del suelo. Se han utilizado biofiltros para la eliminación de metales de aguas residuales y en ese caso el metal acumulado en el biofiltro puede ser retirado fácilmente.

### Biorremediación

Los problemas ambientales mayores se encuentran cuando los contaminantes se liberan de manera accidental al medio ambiente, y es necesario realizar un proceso de limpieza (biorremediación) *in situ* de las zonas contaminadas. Casos muy conocidos son los vertidos accidentales de petróleo o de residuos industriales (e.g., lindano). En estos casos se pueden utilizar técnicas de bioestimulación que consisten en estimular con nutrientes el desarrollo de la microbiota autóctona para que elimine el contaminante, o la bioaumentación que consiste en inocular microorganismos a la carta que eliminan de forma selectiva el contaminante. También se pueden usar procedimientos de biorremediación *ex situ*



Los compuestos contaminantes en el medio ambiente sufren diferentes procesos de degradación físico-química (abiótica) o de biodegradación (biótica) por diferentes organismos. Los organismos pueden convertir el contaminante en CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O (mineralización), transformarlo en otro compuesto de diferente toxicidad o simplemente inmovilizarlo haciéndolo no biodisponible.

ces se añaden enzimas degradadoras al suelo mediante canalizaciones para eliminar el contaminante, pero estos procesos son muy costosos.

### La biodegradación y la biología molecular

El método tradicional para estudiar la biodegradación de contaminantes implica por lo general el aislamiento de uno o más microorganismos capaces de mineralizar, biotransformar o al menos inmovilizar el contaminante objetivo. Como solo una pequeña fracción de los microbios del ambiente pueden cultivarse mediante métodos de cultivo convencionales no siempre es fácil aislar un microorganismo degradador en un cultivo puro.

Desde hace muchos años en el grupo de [Biotecnología Medioambiental](#) hemos trabajado para entender mejor los procesos de degradación bacteriana de contaminantes tanto en presencia como en ausencia de oxígeno, o lo que es lo mismo su biodegradación aeróbica o anaeróbica<sup>1,7,8</sup>. Comprender cómo funcionan y coordinan estos dos tipos de rutas y cómo se regulan ha sido objeto de nuestro interés. Uno de los aspectos básicos que hemos aprendido sobre las rutas de biodegradación es que se construyen alrededor de un número reducido de rutas centrales muy bien reguladas que actúan a modo de embudo catabólico.

En los últimos años, las técnicas ómicas de la biología molecular nos han permitido avanzar muy deprisa de manera que una vez que se aísla un microorganismo con capacidad biodegradadora de un contaminante, en muy poco tiempo podemos tener una idea bastante precisa de la ruta metabólica responsable. Las tecnologías de la ingeniería metabólica apoyadas en la biología sintética, la ingeniería de proteínas y la metagenómica nos permi-

ten combinar diferentes genes/enzimas procedentes de distintos organismos para crear nuevas rutas a la carta que, una vez acondicionadas en microorganismos que funcionan como chasis modelo, permiten degradar contaminantes que hasta la fecha no tienen una ruta de degradación natural. Poco a poco se va imponiendo también la utilización de consorcios microbianos a la carta de manera que la ruta de degradación se distribuye entre varios chasis.

Los microorganismos modificados genéticamente de momento no se pueden utilizar en biorremediación a campo abierto, ya que a pesar de haberlo intentado exhaustivamente no se han podido encontrar aún sistemas de contención biológica o genética 100% eficaces<sup>2</sup>, pero sí se pueden usar en sistemas contenidos, como pueden ser los biofiltros o los biorreactores.

### Perspectivas de futuro

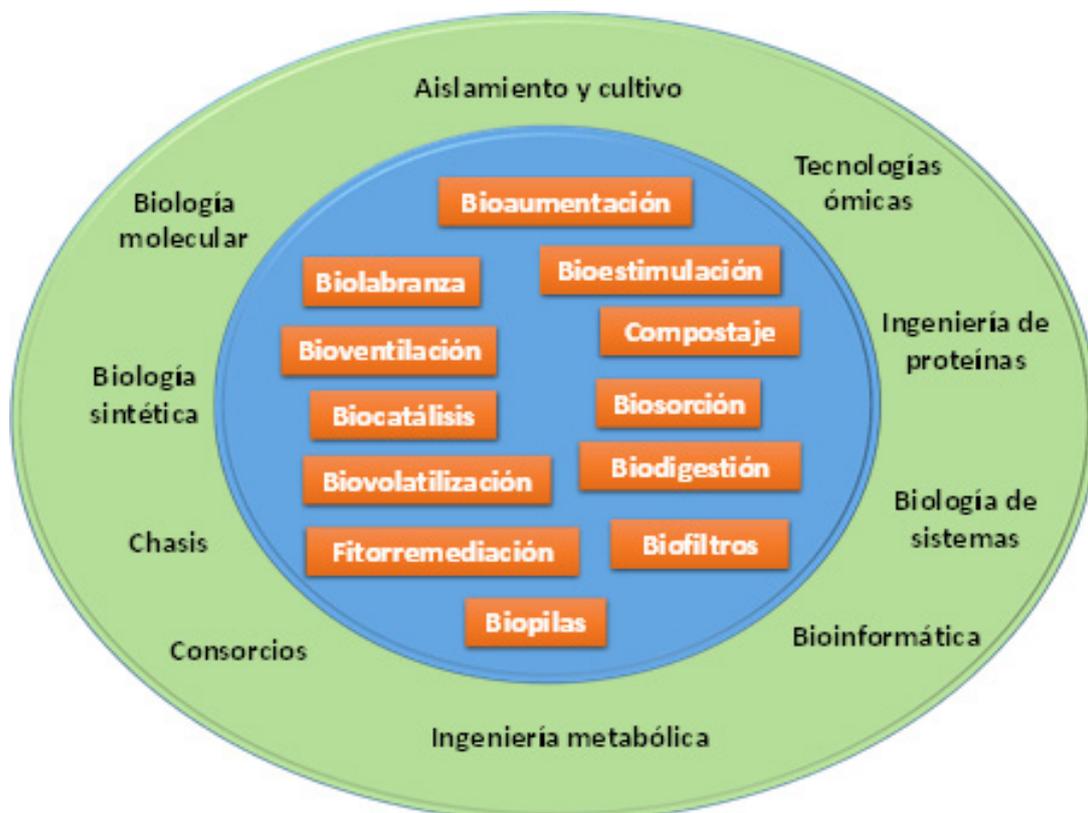
El mercado mundial relacionado con la biorremediación es un mercado creciente que se estima podría llegar a los 55,6 miles de millones de dólares en 2028 y, si bien estas cifras varían entre la mitad y el doble según las distintas fuentes, nos dan una idea del orden de magnitud. El 30% de este mercado está liderado por compañías americanas (e.g., Altogen Labs, Drylet, Green Apple Environmental Technologies, Oil Spill Eater International, Aquatech International, InSitu Remediation Services Limited, Ivey International, PROBIOSPHERE, REGE-

NESIS, Sarva Bio Remed, Severson, Environmental Services, Soilutions, Sumas Remediation Services, Xylem). Algunas empresas con actividad en España que se dedican a la remediación de suelos emplean con mayor o menor intensidad las técnicas de biorremediación (e.g., Hydrolysis, Litoclean, Regensis, Emgrisa, Geocisa, Insuma, Kepler, Envirotecnics, Invesoil, GMC Ingeniería, Geotecnia 2000, Suez, AMS, Sereco).

El futuro de la eliminación de los contaminantes pasa primero por establecer normas para reducir su producción, su consumo y su vertido al medio ambiente, sustituyendo los compuestos contaminantes por otros menos tóxicos, aplicando los principios de la química verde y el reglamento [REACH](#).

En cuanto a la depuración de los gases contaminantes, los procesos de captura y eliminación mediante el uso de zonas verdes en las azoteas o en los muros de los edificios, y el empleo de sistemas de biofiltros para la depuración del aire en el interior de las viviendas, son tecnologías que poco a poco se van imponiendo en muchas comunidades. En este sentido, los consorcios microbianos donde alguno de sus componentes son microalgas o cianobacterias aparecen como una alternativa muy interesante de estudio, ya que los organismos fotosintéticos son auto-sostenibles.

Se ha trabajado mucho en el uso de bacterias para los procesos de biorremediación, pero no tanto en el empleo de hongos y de enzimas. La utilización de hongos es muy interesante, ya que muchos secretan enzimas fuer-



Alrededor de los procesos básicos que la biotecnología aplica para la eliminación de los contaminantes ambientales se encuentran una colección de herramientas moleculares que sirven para entender cómo funcionan las rutas metabólicas de degradación y de esta manera poder hacer más eficientes estos procesos.

temente oxidantes (e.g., lacasas, peroxidasas, etc.) que pueden contribuir a modificar en primera instancia el contaminante de manera que pueda ser posteriormente degradado más fácilmente por el ecosistema natural. Las enzimas son un elemento esencial para los procesos de biodegradación y a medida que su producción se pueda hacer más económica mediante procesos fermentativos eficientes, la adición directa de enzimas selectivas en los lugares contaminados puede ser un método de pre-tratamiento muy útil para facilitar el trabajo de los organismos autóctonos.

Conocer mejor el funcionamiento de los consorcios naturales de microorganismos de manera que se puedan crear consorcios a la carta entre bacterias y hongos más eficaces contra un contaminante concreto puede ayudar a reducir de manera más rápida la contaminación de una determinada zona mediante la adición de estos consorcios por bioaumentación. En este sentido las potentes tecnologías ómicas (e.g., metabolómica, trans-

criptómica, proteómica) aportando datos y la biología de sistemas aportando el modelado de estos datos, nos van a permitir ir entendiendo de manera más precisa el funcionamiento de nichos complejos y de esta manera acelerar los procesos de biodegradación, ya sea mejorando los consorcios, añadiendo nutrientes esenciales o controlando las condiciones abióticas del entorno.

La posibilidad de utilizar la biología sintética para crear organismos genéticamente modificados (OGMs) con nuevas rutas metabólicas a la carta combinada con las modernas técnicas de modificación genética mediante la tecnología CRISPR están de momento fuera del alcance para la biorremediación a campo abierto, ya que la legislación actual es enormemente restrictiva en cuanto a la liberación de OGMs al medio ambiente. Sin embargo, estas tecnologías sí que pueden ser utilizadas para el desarrollo de sistemas de descontaminación contenidos, si bien es verdad que con un recorrido aplicativo más corto.

- 1.- Carmona M, Zamarro MT, Blázquez B, Durante-Rodríguez G, Juárez JF, Valderrama JA, Barragán MJ, García JL, Díaz E. (2009) Anaerobic catabolism of aromatic compounds: a genetic and genomic view. *Microbiol Mol Biol Rev.* 73(1):71-133.
- 2.- García JL, Díaz E. (2014) Plasmids as tools for containment. *Microbiol Spectr.* 2(5).
- 3.- Ibero J, Galán B, Díaz E, García JL. (2019) Testosterone degradative pathway of *Novosphingobium tardaugens*. *Genes* 10(11):871.
- 4.- Ibero J, Galán B, Rivero-Buceta V, García JL. (2020) Unraveling the 17 $\beta$ -estradiol degradation pathway in *Novosphingobium tardaugens* NBRC 16725. *Front Microbiol.* 11:588300.
- 5.- Jiménez JI, Miñambres B, García JL, Díaz E. (2002) Genomic analysis of the aromatic catabolic pathways from *Pseudomonas putida* KT2440. *Environ Microbiol.* 4(12):824-41.
- 6.- Martínez I, Mohamed ME, Rozas D, García JL, Díaz E. (2016) Engineering synthetic bacterial consortia for enhanced desulfurization and revalorization of oil sulfur compounds. *Metab Eng.* 35:46-54.
- 7.- Sanz D, García JL, Díaz E. (2020) Expanding the current knowledge and biotechnological applications of the oxygen-independent ortho-phthalate degradation pathway. *Environ Microbiol.* 22(8):3478-3493.
- 8.- Valderrama JA, Durante-Rodríguez G, Blázquez B, García JL, Carmona M, Díaz E. (2012) Bacterial degradation of benzoate: cross-regulation between aerobic and anaerobic pathways. *J Biol Chem.* 287(13):10494-10508.

## La biotecnología vegetal en la lucha contra el cambio climático

**Rafael Catalá**

Investigador Distinguido del CSIC en el CIB Margarita Salas



Uno de los mayores retos a los que se enfrenta la humanidad es producir suficientes alimentos para todos los habitantes de un planeta donde la población crece de manera exponencial. Un dato que da idea de la dimensión de este desafío es que, según la FAO, en la actualidad, cerca de 800 millones de personas sufren hambre en el mundo<sup>1</sup>. Por desgracia, los cambios en las condiciones ambientales causados por el cambio climático, que ya son tan obvios en nuestro día a día, van

a dificultar aún más afrontar con éxito este reto. Como consecuencia del cambio climático, estamos asistiendo a un incremento en la duración y frecuencia de eventos climáticos dramáticos como periodos de sequía, de temperaturas extremas (tanto altas como bajas) o la salinización de los suelos<sup>2</sup>. Todas estas situaciones de estrés ambiental ya limitan gravemente la producción agrícola y, por tanto, un aumento en su frecuencia o intensidad agravará aún más sus efectos negativos en la producción de alimentos básicos. Numerosos laboratorios de todo el mundo están preocupados por este problema y se han fijado como objetivo la obtención de herramientas biotecnológicas con las cuales poder generar nuevas variedades de cultivos que permitan aumentar, o al menos asegurar, la producción agrícola en este escenario de una manera sostenible y, sobre todo, respetuosa con el medio ambiente.

Es importante resaltar que el desarrollo de nuevas herramientas biotecnológicas no sólo ayudará a alcanzar

la seguridad alimentaria en el planeta, sino que también jugará un papel central en la reducción del impacto de la agricultura en el medio ambiente. Es obvio que aumentar la productividad de los cultivos debería ayudar a reducir la deforestación causada para incrementar la superficie cultivable. También la obtención de nuevas variedades más eficientes en la captación de nutrientes, como el nitrógeno o el fósforo, conseguirá reducir la contaminación debida al uso de fertilizantes. De manera similar, la obtención de cultivos más eficientes en el consumo de agua debería reducir las necesidades de irrigación y, como consecuencia, disminuirán los problemas asociados al riego forzado.

Dos laboratorios del Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas están embarcados en el desafío que supone desarrollar nuevas herramientas para aumentar la producción agrícola en condiciones ambientales desfavorables. El laboratorio de [“Biotecnología del polen de plantas cultivadas”](#) dirigido por la [Dra. Pilar S. Testillano](#) y el laboratorio de [“Biología Molecular de Plantas”](#) del [Dr. Julio Salinas](#), jefe de grupo, y el [Dr. Rafael Catalá](#).

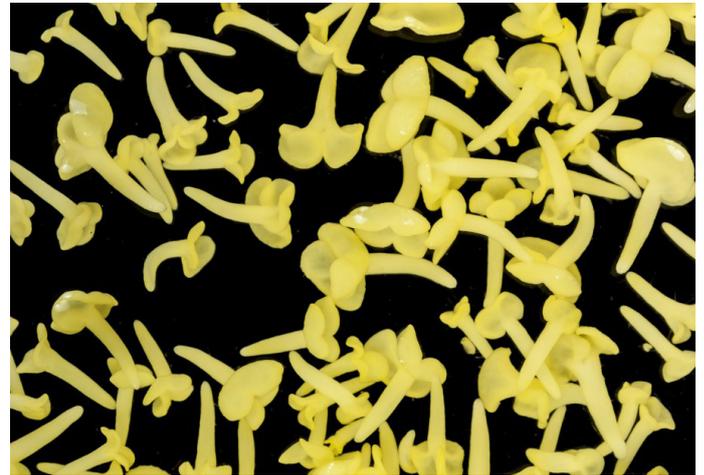
El grupo de la Dra. Testillano investiga los mecanismos reguladores de la reprogramación celular inducida por estrés. El estudio de este proceso es clave para la mejora, propagación y selección de plantas de alta calidad o mejor adaptadas a nuevas condiciones ambientales. Los sistemas de regeneración de plantas *in vitro*, basados en la inducción de reprogramación celular mediante tratamientos de estrés, son esenciales en las modernas técnicas de mejora. Estos sistemas permiten, por un lado, producir gran número de plantas idénticas genéticamente a partir de una planta seleccionada por sus mejores características, lo que se denomina pro-



Planta de alcornoque con raíz, tallo y hojas, regenerada *in vitro* mediante embriogénesis somática a partir células de un árbol adulto

pagación clonal de genotipos elite (mediante embriogénesis somática). También permiten producir plantas dobles haploides (DH) mediante embriogénesis de microsporas, las células precursoras del polen. Las plantas DHs permiten acelerar los programas de mejora ya que, mientras las técnicas clásicas requieren muchas genera-

ciones y numerosos cruces y procesos de selección para producir nuevas variedades, las plantas DHs presentan nueva variabilidad genética (combinación de caracteres, procedentes del polen) en dotación homocigota, es decir, con todos los caracteres completamente fijados, y todo en sólo una generación. Asimismo, los sistemas de regeneración *in vitro* son esenciales para regenerar plantas completas tras edición genómica o transformación. Sin embargo, la regeneración *in vitro* es aún muy poco eficiente en muchas especies agronómicas y forestales.



Embriones de colza producidos *in vitro* a partir de microsporas (células precursoras del polen), que tras germinar regenerarán plantas doble-haploides

El objetivo del grupo de la Dra. Testillano es aumentar el conocimiento sobre las bases celulares y moleculares de la inducción de la reprogramación celular por estrés para identificar nuevas dianas y efectores que permitan manipular eficientemente los sistemas de regeneración *in vitro*. Para estos estudios utilizan como especies modelo la colza y la cebada. Posteriormente, evalúan la aplicabilidad de los resultados obtenidos en otras especies de interés agronómico o forestal como el alcornoque. Para ello, siguen un abordaje multidisciplinar e integrador que incluye modernas técnicas celulares, moleculares, fisiológicas y genómicas, entre otras. El laboratorio tiene diferentes líneas de investigación. La primera de ellas consiste en la identificación de determinantes moleculares clave para la reprogramación celular de plantas. En esta línea el grupo ha caracterizado recientemente (i) el papel de elementos clave que regulan el balance entre supervivencia y muerte celular, como la autofagia y las cisteín-proteasas; (ii) la regulación del proceso por hormonas vegetales, entre las más importantes, la acción de auxinas y citoquininas; (iii) el papel de diversos mecanismos epigenéticos en la reprogramación celular ; o (iv) la remodelación de la pared celular<sup>3,4,5,6</sup>. Además, el laboratorio de la Dra. Testillano ha iniciado una línea pionera mediante el cribado de moléculas pequeñas a partir de quimiotecas, en colaboración con las [Dras. Ana Martínez y Carmen Gil](#), expertas en química biológica en el CIB Margarita Salas, contribuyendo a identificar por primera vez nuevos compuestos, inicialmen-

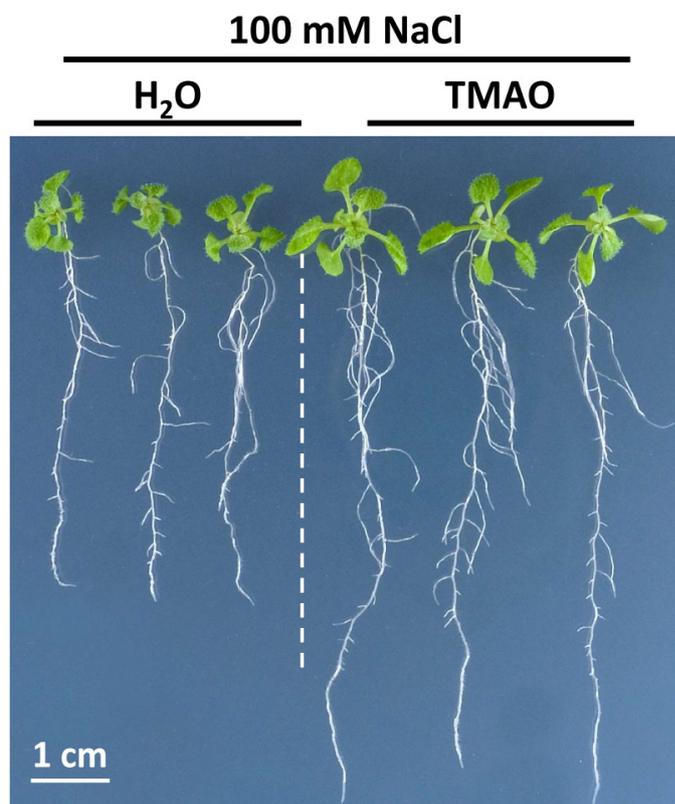


Plantas de *Arabidopsis* silvestres (Col-0) y de dos mutantes afectados en el metabolismo de RNAs (*rci10-1* y *rci10-2*) expuestas a estrés por sequía

te diseñados para uso terapéutico en biomedicina, que promueven la reprogramación y regeneración de plantas. Esta aproximación ha permitido ya la generación de distintas patentes, concedidas y en tramitación. Además, el grupo de la Dra. Testillano considera esencial transferir el conocimiento adquirido en su laboratorio al sector productivo, diseñando nuevas aplicaciones en especies de interés económico y medioambiental, mediante el establecimiento de contratos y colaboraciones con empresas del sector agrícola, forestal y biotecnológico para su aprovechamiento por parte de la sociedad.

En lo que respecta al laboratorio de “Biología Molecular de Plantas” que dirige el Dr. Salinas, su labor investigadora está centrada en el desarrollo de estrategias biotecnológicas que permitan aumentar la tolerancia de los cultivos a condiciones ambientales estresantes como las temperaturas bajas, la sequía o las altas concentraciones de sal en los suelos. El abordaje seguido por este grupo se fundamenta en una idea: comprender los mecanismos moleculares que controlan la tolerancia de las plantas al estrés ambiental es clave para obtener nuevas herramientas que permitan aumentar la tolerancia de los cultivos a esas situaciones adversas. En los últimos años, el grupo del Dr. Salinas se ha focalizado en la identificación y caracterización de intermediarios y vías de señalización que controlan el proceso de aclimatación a las temperaturas bajas. Este proceso es una respuesta adaptativa adquirida por las plantas a lo largo de la evolución que les permite aumentar su tolerancia a las

heladas después de pasar un periodo de exposición a temperaturas bajas de entre 0 y 4 °C. Una característica que hace muy interesante a este proceso es que las plantas aclimatadas, además de aumentar su tolerancia a la congelación, también ven incrementada su tolerancia a otros estreses como la sequía o la salinidad. De hecho, el estudio de la regulación del proceso de aclimatación a las temperaturas bajas también está ayudando a entender los mecanismos empleados por las plantas para enfrentarse a estos estreses. El inicio de la línea desarrollada por el grupo del Dr. Salinas se basó en la identificación de genes de *Arabidopsis*, la planta modelo por excelencia, expresados en respuesta a frío. De este modo, el grupo ha podido identificar y caracterizar importantes reguladores de la respuesta de las plantas a estreses abióticos que actúan a diferentes niveles (p.e. transcripcional, posttranscripcional y posttraduccional<sup>7,8</sup>). Los resultados obtenidos, además, han definido las dos líneas actuales del laboratorio. La primera tiene como objeto comprender el papel del metabolismo del RNA en el control de la respuesta de la planta al estrés abiótico. Los estudios del grupo del Dr. Salinas han revelado que la modulación tanto de la escisión de intrones de los RNAs mensajeros precursores como de la estabilidad de estos RNAs juega un papel clave en la generación de respuestas adecuadas y específicas para cada situación de estrés a la que se enfrentan las plantas. La segunda línea del grupo nace de la identificación de una nueva molécula en plantas, el TMAO, que hasta ahora solo se conocía en animales. El TMAO aumenta la tolerancia de las plantas a las tem-



Plántulas de *Arabidopsis* expuestas a estrés salino (100 mM NaCl) tratadas con agua o TMAO

peraturas bajas, incluyendo las heladas, la sequía y a la salinidad<sup>9</sup>. Estos estudios se centran en la comprensión de los mecanismos moleculares que controlan la síntesis del TMAO en plantas, y la identificación de las vías de señalización a través de las cuales esta molécula lleva a cabo su función protectora. El interés biotecnológico del TMAO ha permitido el registro de varias patentes que han sido licenciadas a la empresa *Plant Response Biotech*, que ya ha sacado al mercado un producto basado en el TMAO que aumenta la tolerancia a la sequía de cultivos como el maíz, el tomate o el pimiento.

Las Naciones Unidas identificaron en el año 2015 los retos a los que se enfrenta la humanidad en el futuro próximo, impulsando los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), descritos en un reportaje de este mismo número. Se marcaron 17 objetivos para el año 2030, donde la lucha contra el cambio climático y el desarrollo sostenible tienen un gran protagonismo. Las herramientas que nos proporciona la biotecnología vegetal no solo son muy útiles, sino que en algunos casos son imprescindibles si queremos tener éxito en la consecución de

estos objetivos. Es obvio que, para lograr la seguridad alimentaria, mejorar la nutrición y la sostenibilidad de la agricultura, como plantea el objetivo 2, debemos obtener cultivos más productivos, con mayor aporte de nutrientes y mejor adaptados a las condiciones ambientales del lugar de cultivo. De manera similar, el desarrollo de plantas con menos requerimientos hídricos o de fertilizantes es necesario para alcanzar el objetivo 6 que plantea la gestión sostenible del agua. Estas plantas también reducirán la presión de los cultivos sobre los ecosistemas facilitando el objetivo 15, centrado en la protección de los ecosistemas. Por último, la biotecnología vegetal también es imprescindible para combatir el cambio climático (objetivo 13), aportando soluciones tan potentes como la producción de biofuel para reducir el uso de combustibles fósiles, o tan imaginativas como el desarrollo de plantas con mayor capacidad para fijar CO<sub>2</sub> en el suelo.

Los retos que nos plantea el futuro son formidables, y la biotecnología vegetal es nuestro mejor aliado en esta lucha.

1. FAO, FIDA, UNICEF, PMA y OMS. (2018) El estado de la seguridad alimentaria y la nutrición en el mundo. Fomentando la resiliencia climática en aras de la seguridad alimentaria y la nutrición. FAO. Roma.
2. Schiermeier Q. (2018) Climate as culprit. *Nature*. 560, 20-22.
3. Bárány I, Berenguer E, Solís MT, Pérez-Pérez Y, Santamaría ME, Crespo JL, Rirueño MC, Díaz I, Testillano PS (2018) Autophagy is activated and involved in cell death with participation of cathepsins during stress-induced microspore embryogenesis in barley. *J Exp Bot* 69, 1387-1402. doi: 10.1093/jxb/erx455.
4. Testillano PS (2019) Microspore embryogenesis: targeting the determinant factors of stress-induced cell reprogramming for crop improvement. *J Exp Bot* 70, 2965-2978. doi: 10.1093/jxb/ery464.
5. Pérez-Pérez Y, El-Tantawy AA, Solís MT, Risueño MC, Testillano PS (2019) Stress-induced microspore embryogenesis requires endogenous auxin synthesis and polar transport in barley. *Front Plant Sci*. 10, 1200. doi: 10.3389/fpls.2019.01200.
6. Berenguer E, Minina EA, Carneros E, Bárány I, Bozhkov PV, Testillano PS (2020) Suppression of metacaspase and autophagy-dependent cell death improves stress-induced microspore embryogenesis in *Brassica napus*. *Plant Cell Phys*. 61, 2097-2110. doi: 10.1093/pcp/pcaa128.
7. Catalá R, Salinas J. (2010) Temperature-perception, molecules and mechanisms. *Journal of Applied Biomedicine*. 8 (4), 189-198.
8. Catalá R, Carrasco-López C, Perea-Resca C, Hernández-Verdeja T, Salinas J. (2019) Emerging Roles of LSM Complexes in Posttranscriptional Regulation of Plant Response to Abiotic Stress. *Front Plant Sci*. 19;10:167. doi: 10.3389/fpls.2019.00167.
9. Catalá R, López-Cobollo R, Berbís A, Jiménez-Barbero J, Salinas J. (2021) Trimethylamine N-oxide is a new plant molecule that promotes abiotic stress tolerance. *Science Advances* 7; eabd9296. doi: 10.1126/sciadv.abd9296.

## Biotecnología para el aprovechamiento de la celulosa y hemicelulosa de los residuos vegetales

**María Jesús Martínez**

Profesora de Investigación del CSIC en el CIB Margarita Salas

**Alicia Prieto**

Científica Titular del CSIC en el CIB Margarita Salas



La mayoría del carbono fijado por las plantas mediante la fotosíntesis se encuentra en las paredes de las células vegetales, que representan la fuente de carbono renovable más abundante sobre la Tierra. El componente básico de la pared vegetal es la lignocelulosa, formada principalmente por tres polímeros: i) la celulosa, el más abundante, es un homopolisacárido de  $\beta$ -1,4-glucosa; ii) la hemicelulosa, que sigue en abundancia a la celulosa, formada por distintos heteropolisacáridos ramificados cuyos nombres dependen del tipo de azúcares que lo forman (xilano, manano, galactano, glucano, glucuronoxilano, galactoglucomanano, etc.); y iii) la lignina, que es un polímero aromático heterogéneo y recalcitrante, formado por unidades de fenilpropano, que protege a la planta frente a agresiones externas.

Una parte importante de la biomasa vegetal se destina directamente al sector alimentario y a la obtención de compuestos saludables, pero en el actual modelo productivo de economía circular es imprescindible utilizar también los abundantes residuos agrarios y agroindustriales generados. En este contexto, las denominadas “biorrefinerías de la lignocelulosa” tratan de establecer un esquema sostenible de utilización de la biomasa vegetal, análogo al de las refinerías petroquímicas, pero produciendo productos químicos, combustibles y energía a partir de recursos renovables.

Los hongos que habitan en los suelos y crecen sobre la lignocelulosa juegan un papel esencial en la descomposición de los residuos vegetales y el reciclado de sus componentes. Por ello, podemos aprovechar sus capacidades metabólicas para convertir los residuos lignocelulósicos en productos de interés para el ser humano mediante biotransformaciones. Algunos de estos hongos son capaces de degradar preferentemente lignina, dejando accesible la celulosa. Esto ocurre de forma natural en el sur de Chile, donde las vacas pueden ingerir directamente el material resultante de la descomposición de los troncos caídos, conocido como “palo podrido” y muy rico en celulosa.



Madera en descomposición en el sur de Chile que sirve de alimento al ganado (cedida por A. T. Martínez)

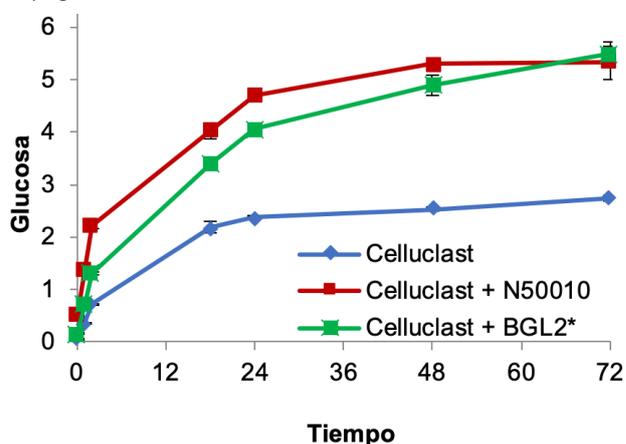
Otros hongos degradan preferentemente los polisacáridos, o no tienen preferencias y degradan todo simultáneamente. Estas diferencias en el patrón de degradación se deben a que los sistemas enzimáticos de estos hongos son distintos, ya que se han ido especializando para degradar diferentes componentes. La purificación y caracterización de estas enzimas lignocelulolíticas y el estudio de su papel en los procesos de degradación nos permitirá emplearlas como herramientas biotecnológicas para valorizar residuos lignocelulósicos.

En el grupo de “[Biotecnología para la biomasa lignocelulósica](#)” del CIB Margarita Salas utilizamos hongos y enzimas fúngicas para contribuir al aprovechamiento integral de la biomasa vegetal. Actualmente disponemos de una gran batería de enzimas purificadas y caracterizadas, procedentes de aislados naturales o encontradas

en genomas fúngicos, y manejamos distintos sistemas de expresión heteróloga, que nos permiten producir estas enzimas en más cantidad y modificarlas mediante técnicas de ingeniería genética. Así, conseguimos mejorar sus propiedades y diseñar “enzimas a medida” para aplicaciones específicas.

Centrándonos en el aprovechamiento de la lignocelulosa, en los últimos años hemos conseguido importantes avances estudiando el sistema enzimático del hongo *Talaromyces amestolkiae*, aislado de residuos de cereales. Este hongo produce niveles elevados de todas las enzimas implicadas en la degradación de la celulosa y la hemicelulosa, que nosotros hemos aplicado principalmente a la producción enzimática de bioetanol de segunda generación y de productos de valor añadido a partir de residuos agrícolas.

El etanol es un biocombustible con prestaciones similares a la gasolina que se produce mediante la fermentación etanólica de monosacáridos, y cuyo uso contribuye a disminuir la utilización de recursos fósiles y la liberación de CO<sub>2</sub> a la atmósfera. El etanol de primera generación se obtiene a partir de azúcares fácilmente metabolizables obtenidos de caña de azúcar, remolacha o granos de cereales. Sin embargo, la controversia surgida por el uso de recursos alimentarios para fabricar un biocombustible impulsó la tecnología del etanol de segunda generación, que es mucho más compleja porque el azúcar fermentable se obtiene de los polisacáridos de la lignocelulosa, principalmente la celulosa. Tras eliminar la lignina mediante procesos químicos o físico-químicos, en el proceso de sacarificación enzimática se hidroliza la celulosa con cócteles enzimáticos robustos y eficaces produciendo glucosa, que las levaduras ya pueden fermentar para producir etanol. En nuestro laboratorio, hemos demostrado la eficacia del cóctel de enzimas lignocelulolíticas producido por *T. amestolkiae* en la sacarificación de paja de trigo y bagazo de cerveza, y como suplemento de cócteles comerciales deficitarios en β-glucosidasas.



Sacarificación de bagazo de cerveza utilizando un coctel comercial (Celluclast) y este cóctel suplementado con β-glucosidasa comercial (N50010) y la enzima BGL2\* de *T. amestolkiae* (las enzimas comerciales fueron proporcionadas por Novozymes)

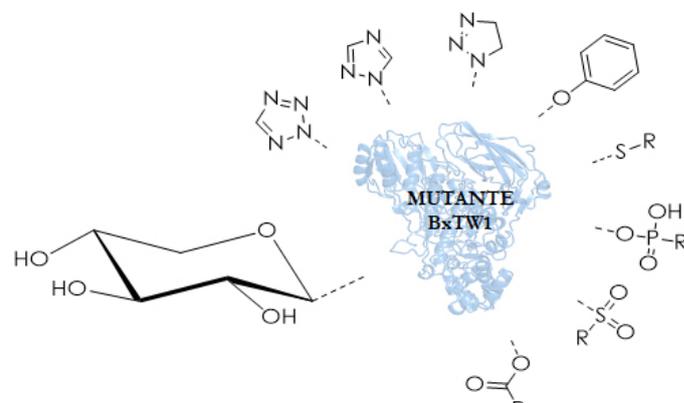
Otras enzimas caracterizadas, aisladas de *T. amestolkiae*, son también muy eficientes como catalizadores de otras reacciones de interés biotecnológico. Por ejemplo, hemos obtenido xilooligosacáridos hidrolizando xilano de abedul con una endoxilanasas de este hongo, y hemos demostrado que estos oligosacáridos tienen actividad prebiótica, es decir, que favorecen el crecimiento de bacterias del tracto digestivo beneficiosas para la salud aunque nuestro organismo no puede digerirlos.

También hemos sintetizado glicósidos bioactivos (compuestos que pueden tener beneficios para la salud), mediante reacciones catalizadas por glicosidasas de *T. amestolkiae*, uniendo una glucosa o una xilosa a compuestos con propiedades antioxidantes, antitumorales o que previenen la neurodegeneración. Estos nuevos compuestos glicosilados, como por ejemplo el glicósido de hidroxitirosol o del galato de epigallocatequina galato (presentes en el aceite de oliva y el té verde, respectivamente) son más solubles y biodisponibles que los compuestos sin glicosilar, por lo que se mejoran y/o potencian sus propiedades.

Para esto hemos empleado enzimas nativas, producidas por el hongo, y sus formas recombinantes (expresadas en *Pichia pastoris*), para conseguir obtener mayores niveles de enzimas y tener un sistema que nos permita manipular estas proteínas para mejorar su eficacia catalítica.

En este sentido, comentar que, mediante ingeniería genética (mutagénesis dirigida), hemos modificado uno de los aminoácidos ácidos del centro catalítico de estas enzimas por uno neutro, anulando su capacidad hidrolítica y dirigiendo toda su actividad hacia la síntesis,

creando nuevos tipos de enzimas (tioglicoligasas y sintetasas), que ya hemos evaluado e inmovilizado (uniéndolas a un material inerte con el fin de poder recuperar y reciclar estas enzimas) para su uso en la síntesis de varios glicoconjugados bioactivos y otros productos de interés para diferentes sectores industriales.



Esquema del tipo de compuesto que puede ser glicosilado por el mutante tioglicoligasa de la  $\beta$ -xiloxidasa de *T. amestolkiae*

Todo este trabajo se dirige a una mejor utilización de los recursos naturales, valorizando los residuos vegetales con las herramientas biotecnológicas que nos proporcionan los hongos y sus enzimas, de manera que permitan sustituir los procesos químicos tradicionales por otros basados en los principios de la química verde. Estos logros han sido posibles gracias a la financiación recibida a través de proyectos nacionales e internacionales y contratos con empresas, a las colaboraciones establecidas con otros grupos de investigación y, cómo no, al trabajo entusiasta e inestimable de los miembros de nuestro grupo de investigación.

## Disruptores endocrinos, otra amenaza global

**Jesús del Mazo**

Investigador *Ad Honorem* del CSIC en el CIB Margarita Salas



pueden ponerse al servicio de su remediación. Sin em-

Vivimos periodos en los que algunas amenazas globales se hacen patentes. La pandemia de la COVID-19 o el cambio climático y sus consecuencias son algunas que producen lógica alarma social. Son amenazas reales donde los poderes públicos, la Ciencia y la Biotecnología en particular tienen y

bargo, otras amenazas aparentemente más silentes, son igualmente muy preocupantes ya que están afectando a un aspecto esencial en la perpetuación de especies, incluida la nuestra: su capacidad reproductiva. No es posible concebir la vida sin su capacidad de reproducción.

Miles de compuestos químicos sintéticos y naturales están presentes en nuestro entorno como contaminantes medioambientales, y cientos de ellos presentan la característica de interferir con procesos mediados por hormonas, incluidas las hormonas cruciales en el desarrollo, diferenciación y función de las células germinales y los órganos sexuales; la salud reproductiva está en juego. Estos compuestos, detectados desde los años 50 en el medioambiente por su actividad sobre el sistema endocrino, fueron denominados “disruptores endocrinos” a partir de los 90 del pasado siglo y, desde entonces, su efecto sobre la fertilidad y la salud reproductiva se ha

evidenciado epidemiológicamente. Por ejemplo, recientes metaanálisis<sup>1</sup> señalan una disminución anual acumulativa del 1% desde los últimos 50 años sobre la calidad y cantidad espermática en diferentes poblaciones humanas. Algunos países como Australia (*Reproductive Health Australia*) están ya considerando la biología reproductiva como una prioridad nacional social, de salud y economía<sup>2</sup>.

Los diferentes disruptores endocrinos pueden afectar a diversas vías funcionales, diferentes tipos celulares y en varios momentos del desarrollo masculino o femenino. Para añadir complejidad a la evaluación de sus efectos adversos hay que considerar: su versatilidad en la relación dosis-efecto (algunos compuestos tienen mayores efectos a baja dosis que a dosis más altas), el efecto transgeneracional (modificaciones del genoma que sin alterar el DNA -epigenéticas- son transmisibles a varias generaciones no expuestas, a partir de ascendientes expuestos a los compuestos) o el inducido por la exposición a mezclas de compuestos (con efectos sinérgicos o efectos antagónicos).

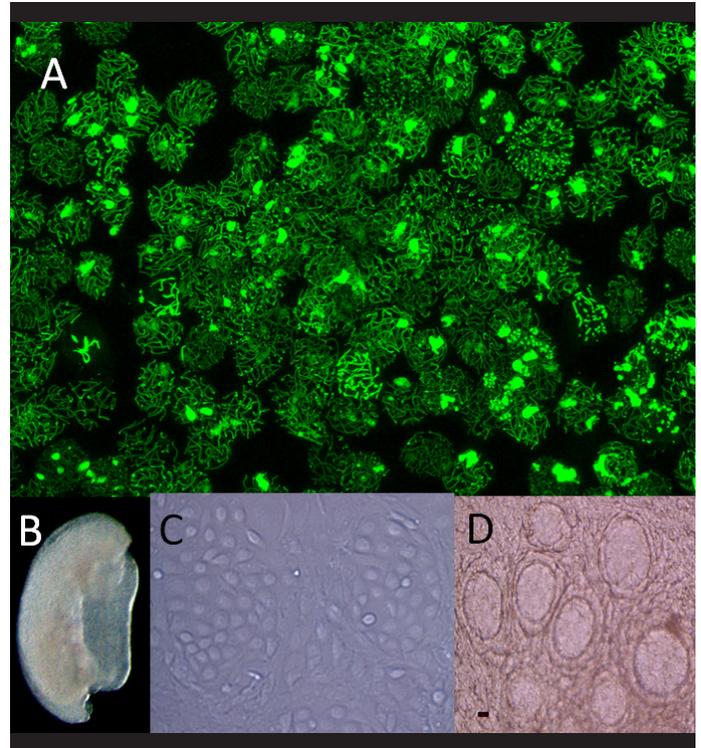
La diferencia en el desarrollo de la línea germinal en machos o hembras en mamíferos acentúa la necesidad de análisis específicos en ambos sexos; la evaluación en la etapa embrionaria es consecuentemente de particular importancia en la línea femenina, donde en mamíferos se inicia el proceso de meiosis en los ovocitos. Esta dificultad metodológica añadida ha sido una de las causas por las que los datos disponibles se han basado mayoritariamente en el sexo masculino, siendo necesarias por consiguiente mayores aportaciones de investigación de los efectos en la línea femenina y en el periodo prenatal.

La caracterización de los mecanismos moleculares y celulares de la acción adversa de miles de compuestos sobre los sistemas reproductivos puede facilitar la detección de biomarcadores de puntos finales de reprotoxicidad y el análisis del riesgo sobre la salud reproductiva de individuos y poblaciones.

Desde hace años, el grupo de [Biología Molecular de la Gametogénesis](#) ha venido profundizando en diferentes ámbitos de la acción de compuestos disruptores endocrinos sobre las células germinales en su diferenciación a gametos: ovocitos y espermatozoides. Fundamentalmente, diversas líneas de investigación nos han llevado a evaluar como algunos compuestos disruptores endocrinos alteraban la expresión normal de cientos de genes importantes para la regulación del proceso de gametogénesis, y como consecuencia afectaban a la fertilidad tanto masculina como femenina. Esas alteraciones de la función génica afectaban a la expresión tanto de genes codificantes a proteínas clave en el proceso como a otros, descubiertos más recientemente, con funciones reguladoras de aquellos (por ejemplo: los denominados microRNAs, piRNAs...) Con ello, en los últimos años

hemos podido evidenciar, entre otros mecanismos: patrones definidos de desregulación génica durante la formación de espermatozoides pero diferentes según el compuesto disruptor endocrino al que estuvieran expuestos los animales de experimentación<sup>3</sup>; efecto transgeneracional en el que esas alteraciones en la expresión de genes podía ser transmitida incluso a tres generaciones posteriores a la exposición inicial, y afectando a la fertilidad en etapas adultas<sup>4,5</sup>; efectos sinérgicos de mezclas de diversos disruptores, es decir que la mezcla tenía efectos más acusados que los mismos compuestos individualmente, observable tanto a nivel de desregulación de algunos genes como a nivel hormonal<sup>6,7</sup>. Todo ello se ha ido llevando a cabo mediante metodologías avanzadas de análisis genético, molecular y celular más avanzadas en cada momento desde abordajes experimentales de creaciones y secuenciaciones de genotecas de expresión diferencial de cDNAs a finales de los años 90, a las de secuenciación masiva de RNAs (NGS) y análisis bioinformáticos actuales.

Más recientemente, también hemos abordado aproximaciones biotecnológicas mediante cultivos 3D *in vitro* de gónadas de ambos sexos, desde etapas tempranas del desarrollo embrionario de ratón, para analizar *in vitro* el proceso de generación y diferenciación de las células germinales y así facilitar el análisis molecular y celular de los efectos de los disruptores (u otros potenciales repro-



Cultivo *in vitro* de ovarios fetales de ratón. A) Imagen de microscopía confocal de ovocitos desarrollados *in vitro* del proceso meiótico. Mediante inmunofluorescencia con anticuerpos que específicamente reconocen proteínas de estructuras cromosómicas durante la meiosis (proteína del complejo sinaptonémico). B) Ovario fetal de ratón de 12.5 días *postcoitum*, incluido el mesonefros acompañante, antes de iniciar el cultivo. C) Imagen de contraste de fase de agrupaciones (cistos) de ovocitos a los pocos días del inicio del cultivo. D) Imagen de contraste de fase de ovocitos durante el cultivo. (Imágenes tomadas por Silvia González-Sanz)

tóxicos). Ello permite, por una parte, la implementación de métodos alternativos a la experimentación animal (reduciendo el número de animales para los ensayos) y, por otra, de gran importancia, subsanar la dificultad biológica del estudio de los efectos de estos compuestos en el sexo femenino en mamíferos<sup>8,9,10</sup>.

Siempre, y en paralelo, hemos contribuido con múltiples aportaciones al análisis y caracterización de los procesos biológicos de ambas gametogénesis para profundizar en esos complejos mecanismos de regulación que conducen a la diferenciación funcional de células cruciales en la perpetuación de las especies: los gametos.

La formación de gametos es un proceso muy complejo con muchas vías de regulación y en la que intervienen múltiples elementos genéticos, celulares, metabólicos y ambientales. Solo una regulación precisa de todo el proceso desde etapas embrionarias a la vida adulta y durante esta, permitirá la generación de gametos fértiles. Investigaciones que profundicen en esta área posibilitarán un mayor conocimiento del proceso, una mayor capacidad de evidenciar potenciales mecanismos que puedan alterarlos, como los disruptores endocrinos, y en consecuencia una mejor salud reproductiva de las poblaciones humanas y animales

- 1-Levine H, Jorgensen N, Martini-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, Pinott R & Swan SH 2017 Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Human Reproduction Update* 23 646–659. (<https://doi.org/10.1093/humupd/dmx022>)
- 2 Findlay JK, Holland MK, Wong BBM. Reproductive science and the future of the planet. *Reproduction*. 2019 Sep;158(3):R91-R96. doi: 10.1530/REP-18-0640. PMID: 31013475.
- 3- P. P. López-Casas, S.C. Mizrak, L. A. López-Fernández, M. Paz, D.G. de Rooij, J. del Mazo. "The effects of different endocrine disruptors defining compound-specific alterations of gene Expression profiles in the developing testis". *Reproductive Toxicology*. 33, 106-115 (2012).
- 4- Briño-Enríquez M. A., García-López J., Cárdenas D. B., Guibert S., Cleroux E., Déd L., Hourcade J.de D, Péknicová J., Weber M. and J. del Mazo "Exposure to endocrine disruptor induces transgenerational epigenetic deregulation of microRNAs in primordial germ cells" *PLoS ONE* 10(4): e0124296. doi:10.1371/journal.pone.0124296 (2015).
- 5 Briño-Enríquez M.A., Larriba E. and J. del Mazo. "Endocrine disruptors, microRNAs and primordial germ cells: a dangerous cocktail" *Fertility and Sterility* 106:871–879 (2016). DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1100
- 6- Buñay J., Larriba E., Moreno R., and J. del Mazo "Chronic low-dose exposure to a mixture of environmental endocrine disruptors induces microRNAs/isomiRs deregulation in mouse concomitant with intratesticular estradiol reduction" *Scientific Reports* 7: 3373 (2017) DOI: 10.1038/s41598-017-02752-7
- 7-Buñay J., Larriba E., Patiño-García D., Urriola-Muñoz P., Moreno R. D., and J. del Mazo. "Combined proteomic and miRNome analyses of mouse testis exposed to an endocrine disruptors chemicals mixture reveals altered toxicological pathways involved in male infertility". *Molecular Human Reproduction* (2019) 25: 156–169.
- 8- E. Bonilla, J. del Mazo "Deregulation of Sod1 and Nd1 genes in mouse fetal oocytes exposed to Mono (2-ethylhexyl) Phthalate (MEHP)". *Reproductive Toxicology*. 30/3: 387-392 (2010).
- 9- Isoler-Alcaraz J., Fernández-Pérez, D., Larriba E. and J. del Mazo "Cellular and molecular characterization of gametogenic progression in ex vivo cultured prepuberal mouse testes" *BMC Reproductive Biology and Endocrinology*. (2017) 15:85 DOI 10.1186/s12958-017-0305-y.
- 10-Gonzalez-Sanz S., Barreñada O., Rial E. Briño-Enriquez M., del Mazo J. "The antiandrogenic vinclozolin induces differentiation delay of germ cells and changes in energy metabolism in 3D cultures of fetal ovaries" *Scientific Reports* 10, 18036 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75116-3>

## Gabriella Morreale: de la endocrinología básica a la aplicada

**Carmen Fernández Alonso**

Doctora en Ciencias Químicas del CIB Margarita Salas

Si hablamos de biotecnología, debemos dedicar la sección histórica a la Profesora de Investigación del CSIC Gabriella Morreale (Milán, 1930 – Madrid, 2017), precursora de la endocrinología moderna en España.

Se incorporó al CIB en 1958, donde estableció su laboratorio junto a su marido Francisco Escobar, hasta que en 1976 se trasladaron a la Facultad de Medicina de la UAM. Aunque en aquellos años no podemos hablar de "biotecnología" tal y como hoy la conocemos, Gabriella destacó en la investigación básica y aplicada de las hormonas tiroideas y fue responsable de la implantación de la prueba del talón en la sanidad española, para la detección precoz de hipotiroidismo congénito, así como de la recomendación del consumo de suplementos de yodo a madres gestantes, para asegurar el correcto desarrollo cerebral del feto y prevenir el cretinismo.



Gabriella Morreale en su laboratorio del CIB. Cortesía de María Jesús Obregón

Su excepcional trayectoria científica y profunda experiencia en el conocimiento de las consecuencias de la deficiencia de yodo y la acción de las hormonas tiroideas en el cerebro la hizo merecedora de múltiples galardones a lo largo de su carrera, destacando el Premio Nacional de Investigación en Medicina en 1977 (compartido con su marido Francisco Escobar), el Premio Reina Sofía de investigación sobre subnormalidad en 1982 (compartido entre su grupo y el de Magdalena Ugarte), el Premio Nacional de Investigación Médica Gregorio Marañón en 1997 y el Premio Rey Jaime I a la investigación Médica en 1998.

Aunque Gabriella nació en Milán, se trasladó enseñada a Viena con su familia, donde su padre Eugenio Morreale tenía el cargo honorífico de *Segretario del Fascio*. En 1937 es nombrado cónsul en Baltimore, donde permanecen hasta que en 1941 deben abandonar EEUU y se instalan en España, ya que su padre es nombrado cónsul en Málaga. Gabriella cursa bachillerato en esta ciudad obteniendo el Premio Extraordinario en el examen de Reválida Estatal en 1947, año en que comienza sus estudios en Ciencias Químicas en la Universidad de Granada, donde conoce al que se convertirá en su marido y colaborador científico Francisco Escobar. Juntos desarrollarán una fructífera carrera científica.

La Tesis Doctoral de Gabriella Morreale, dirigida por el Prof. Enrique Gutiérrez de los Ríos y presentada en la Universidad de Granada en 1955, se centra en la puesta a punto de un método para la valoración del yodo presente en muestras biológicas (de suero y orina), que le permitió demostrar que el bocio endémico de la Alpujarra granadina estaba causado por una deficiencia de este micronutriente esencial para nuestro organismo, sin el que no se pueden sintetizar las hormonas tiroideas.

Después de una estancia postdoctoral de tres años en la Universidad de Leiden, que supuso su acercamiento a la endocrinología moderna y el aprendizaje de nuevas técnicas como la obtención de hormonas tiroideas marcadas con isótopos radioactivos, y aproximaciones experimentales para el estudio del metabolismo de las mismas, se incorporó al CIB en 1958. Allí fue Jefa de la Sección de estudios tiroideos del Instituto Gregorio Marañón entre 1963 y 1975. Estos años supusieron el desarrollo de una línea propia de investigación, con aportaciones muy importantes en el campo del metabolismo de las hormonas tiroideas, demostrando la relación directa entre la actividad biológica de la hormona T4 y su metabolismo extratiroideo por desyodación, cuantificando las concentraciones de hormonas tiroideas en tejidos extrahepáticos, o demostrando que las hormonas tiroideas, y especialmente la T3 y no la T4, son indispensables para la síntesis de la hormona del crecimiento.

Las aportaciones a la clínica de Gabriella Morreale son fundamentales. Sus estudios llevaron a la elaboración del primer protocolo para el estudio del bocio endémico realizado en España, que definía esta enfermedad y su clasificación, establecía el método para medir el yodo en orina, aconsejaba la cuantificación de la TSH como medio para el diagnóstico del hipotiroidismo congénito, e incluso proponía una forma estandarizada de recogida de la información.

Entre 1976 y 1989 se desarrolla una etapa crucial en la trayectoria científica de Gabriella que se tradujo en acciones con una gran repercusión social para España. Es en estos años cuando realizan los estudios de campo sobre la deficiencia de yodo en Las Hurdes (Cáceres), en la provincia de Madrid y en otras provincias españolas, y desarrollan el método de screening o detección de hipotiroidismo congénito en niños recién nacidos. Con este ensayo pretendían detectar, lo antes posible, aquellos niños que nacen sin tiroides o con un defecto en el mismo, para tratarlos con tiroxina de manera inmediata y evitar así el retraso mental derivado de la falta de hormonas tiroideas necesarias para el desarrollo temprano del cerebro. Realizaron el adiestramiento del personal que sería responsable de llevarlo a cabo, y organizaron sesiones de formación con médicos ginecólogos, pediatras, personal de enfermería y comadronas. Ella misma destacaba que, cuando en 1985 se traspasó el programa a la Comunidad de Madrid, se habían estudiado más de 250.000 recién nacidos, detectando en más de 90 hipotiroidismo congénito.

Este intenso trabajo de investigación convirtió a Gabriella Morreale en una autoridad mundial en el estudio de la acción de las hormonas tiroideas en el desarrollo cerebral y las consecuencias de las deficiencias nutricionales de yodo, y una figura esencial en la investigación sobre Endocrinología básica y aplicada de mediados y finales del siglo XX en España.

*\*Agradezco a la Prof. Flora de Pablo el haberme proporcionado las imágenes que ilustran este reportaje*



Gabriella Morreale en "Nosotras, biocientíficas españolas." L'Oréal For Women in Science, 2002

#### BIBLIOGRAFÍA:

"Gabriella Morreale. Su vida y su tiempo". J. P. Moreno, M.J. Obregón, F. de Pablo, F. Puertas. Ediciones UAM, Madrid, 2019.

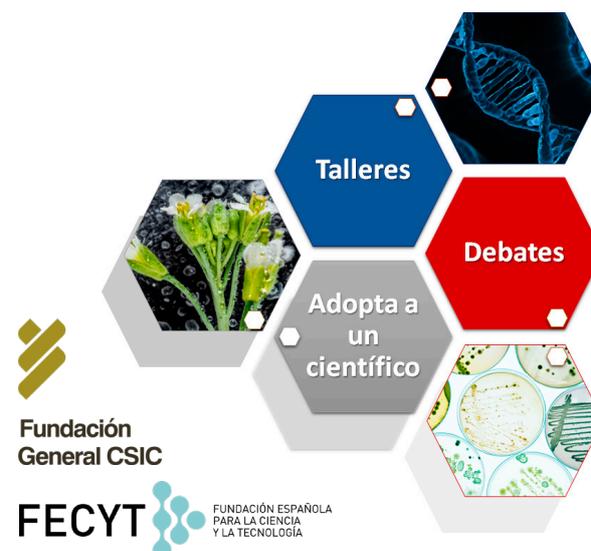
# Biotecnología: del laboratorio a las aulas

El CIB Margarita Salas ha desarrollado en los últimos meses el proyecto “Investigación en biotecnología y sanidad vegetal en el CIB Margarita Salas: Combatiendo el cambio climático”, financiado por la Fundación Española de Ciencia y Tecnología (FECYT) y la Fundación General CSIC, a través de la convocatoria Cuenta la Ciencia.

Con este proyecto, dirigido a estudiantes de ESO y Bachillerato, se han puesto en valor investigaciones clave en el contexto del cambio global y la sostenibilidad que se desarrollan en el CIB: desarrollo de bioplásticos, microorganismos del medioambiente, control de plagas o resistencia de cultivos a factores de estrés (sequía, frío, etc.), uso de enzimas para la obtención de productos de alto valor añadido, etc.

Más de 500 estudiantes de colegios de toda España participaron en las actividades organizadas, talleres, debates y proyectos experimentales, que los estudiantes desarrollaron bajo la supervisión de investigadores de nuestro centro.

Entre los temas tratados en los debates, destacan la agricultura espacial, la resistencia a antibióticos o el futuro de los cultivos transgénicos y sus controversias y realidades. Se realizaron talleres online sobre aplicaciones de la PCR en el contexto de la sanidad vegetal y la



biotecnología y el uso de enzimas microbianas para la producción de productos de interés a partir de residuos vegetales. Por otra parte, los estudiantes se pusieron en la piel de investigadores para estudiar cuántas bacterias había en sus colegios, investigar sobre las enfermedades y plagas que afectan a las plantas o profundizar en el dilema de los organismos modificados genéticamente y la percepción de la sociedad sobre ellos. Estos proyectos fueron presentados en un Congreso celebrado telemáticamente en el mes de junio.

¿Tienes alguna pregunta que quieres que contesten nuestros científicos? No dudes en escribirnos: [difusion@cib.csic.es](mailto:difusion@cib.csic.es)



¡No te pierdas lo último en nuestro canal de Youtube!



**CSIC**  
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

**cib**  
Margarita Salas



Publicación enmarcada en el proyecto PIE201720E045 del CSIC