



IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

COMISIÓN DE BIOSEGURIDAD

BIOSEGURIDAD Y DNA RECOMBINANTE

Revisado por el Dr. Diego Julio Arenas Aranda



IMSS

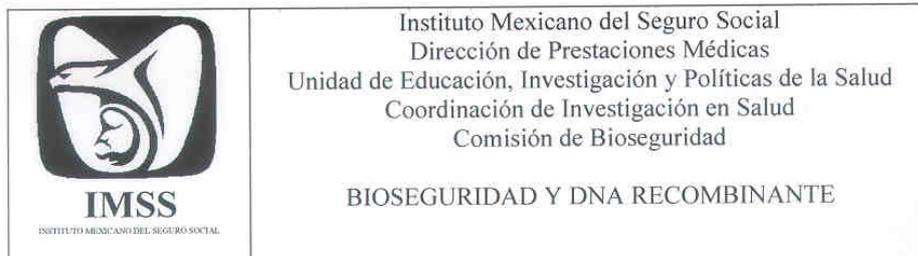
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

COMISIÓN DE BIOSEGURIDAD

Estos lineamientos generales relacionados con Bioseguridad y DNA Recombinante están basados en:

- A) Ley de Bioseguridad de Organismos Genéticamente Modificados (2005)
- B) Reglamento de la Ley de Bioseguridad de Organismos genéticamente modificados (2009)
- C) Manual de Procedimientos de Bioseguridad, U.N.A.M.



Índice

	Página
Introducción	4
Evaluación del riesgo biológico	4
Consideraciones de bioseguridad en relación con los sistemas de expresión biológica	4
Ejemplo de riesgo de vectores adenovirales que se pueden contaminar con virus autoreplicativos	5
Animales transgénicos y con genes inactivados (knock-out)	5
Consideraciones al generar nueva línea de animales transgénicos	6
Plantas transgénicas	6
Evaluación de riesgos en relación con los OGM	7
Riesgos asociados al receptor/huésped	7



IMSS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Instituto Mexicano del Seguro Social
Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de la Salud
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión de Bioseguridad

BIOSEGURIDAD Y DNA RECOMBINANTE

Introducción

El DNA recombinante involucra la combinación de información genética procedente de distintas fuentes para crear organismos genéticamente modificados (OGM) que pueden no haber existido antes en la naturaleza. En un principio, los especialistas en biología molecular expresaron cierta preocupación por la posibilidad de que esos organismos tuvieran propiedades impredecibles y perjudiciales y pudieran representar un riesgo biológico en caso de que salieran de los laboratorios. Esa preocupación generó directrices en materia de tecnología del DNA recombinante.

La ingeniería genética, se utilizó por primera vez para clonar fragmentos de DNA en huéspedes bacterianos a fin de expresar productos genéticos concretos destinados al estudio. Las moléculas de DNA recombinante también se han utilizado para crear organismos genéticamente modificados, como animales transgénicos o con genes inactivos (knock-out), así como plantas transgénicas.

Los experimentos que supongan la creación o el uso de OGM deben realizarse después de efectuar una evaluación del riesgo biológico. Las propiedades patógenas y cualquier peligro potencial asociado a esos organismos pueden ser nuevos y no estar bien caracterizados.

Evaluación del riesgo biológico

- 1- Hay que evaluar las propiedades del organismo donante.
- 2- La naturaleza de las secuencias de DNA que van a transferirse.
- 3- Las propiedades del organismo receptor.
- 4- Las propiedades del entorno.

Esos factores ayudarán a determinar el BSL que se necesita para manipular sin riesgo del OGM resultante y a identificar los sistemas de contención biológica y física que habrá que emplear.

Consideraciones de bioseguridad en relación con los sistemas de expresión biológica

Los sistemas de expresión biológica constan de vectores y células huésped. Para que sean eficaces y puedan utilizarse sin riesgo, es preciso satisfacer varios criterios. Un ejemplo de sistema de expresión biológica es el plásmido pUC18, que se utiliza a



IMSS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Instituto Mexicano del Seguro Social
Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de la Salud
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión de Bioseguridad

BIOSEGURIDAD Y DNA RECOMBINANTE

menudo como vector de clonación en células de *Escherichia coli* K12. De su plásmido precursor pBR22 se han eliminado todos los genes necesarios para la expresión en otras bacterias. *E. coli* K12 es una cepa no patógena que no puede colonizar permanentemente el intestino del ser humano ni de los animales sanos. Pueden llevarse a cabo sin riesgo experimentos ordinarios de ingeniería genética de *E. coli* k12/pUC18 en el BSL-1, siempre que los productos de la expresión de DNA extraño insertado no exijan mayores niveles de bioseguridad.

Puede ser necesario para trabajar en niveles de bioseguridad más altos en los siguientes casos:

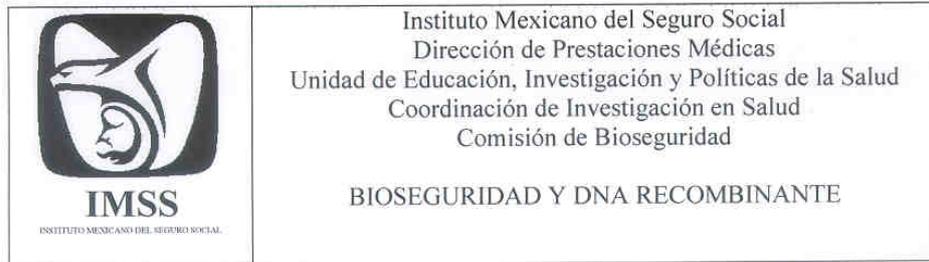
- 1- Cuando la expresión de secuencia de DNA derivadas de organismos patógenos pueda aumentar la virulencia del OGM.
- 2- Cuando las secuencia del DNA insertadas no estén bien caracterizadas, por ejemplo durante la preparación de genotecas de DNA genómico de microorganismos patogénicos.
- 3- Cuando los productos génicos puedan tener actividad farmacológica.
- 4- Cuando los productos de expresión génicos sean toxinas.

Ejemplo de riesgo de vectores adenovirales que se pueden contaminar con virus autoreplicativos

Los vectores víricos, por ejemplo los de adenovirus, se utilizan para transferir genes a otras células. Esos vectores carecen de ciertos genes necesarios para la replicación vírica y son propagados en líneas celulares que complementan el defecto. Las poblaciones de esos vectores pueden contaminarse con virus que tienen intacta la capacidad de replicación, generados por sucesos poco frecuentes de recombinación espontánea en las líneas celulares de propagación, o procedentes de una purificación insuficiente. Esos vectores deben manipularse al mismo nivel de bioseguridad que el adenovirus del que proceden.

Animales transgénicos y con genes inactivados (knock-out)

Los animales que llevan información genética extraña (animales transgénicos) deben manipularse en niveles de contención apropiados para las características de los productos de los genes extraños. Los animales en los que se han suprimido de forma selectiva ciertos genes (knock-out) no suelen entrañar riesgos biológicos particulares. Cabe citar como ejemplos de animales transgénicos aquellos que expresan receptores de virus normalmente incapaces de infectar a esa especie. Si esos animales salieran del laboratorio y transmitieran el transgén a la población animal salvaje, en teoría podría



generarse un reservorio animal de esos virus en particular. Esta posibilidad se ha examinado en el caso de los poliovirus y es particularmente pertinente en el contexto de la erradicación de la poliomielitis. Los ratones transgénicos, generados en distintos laboratorios, que expresaban el receptor de poliovirus humanos eran susceptibles a la infección por poliovirus por varias vías de inoculación, y la enfermedad resultante era análoga a la poliomielitis humana desde los puntos de vista histopatológico y clínico. Sin embargo, el modelo murino difiere del ser humano en que la replicación de los poliovirus administrados por vía oral en el tubo digestivo es poco eficiente o no se produce. Por consiguiente, es muy poco probable que, de escaparse esos ratones transgénicos de un laboratorio, se generase un nuevo reservorio animal de poliovirus.

Consideraciones al generar nueva línea de animales transgénicos

A pesar de todo, esto indica, que cada nueva línea de animales transgénicos es preciso efectuar estudios detallados para:

- 1- Determinar las vías por las que pueden infectarse los animales.
- 2- El tamaño del inóculo necesario para que se produzca una infección.
- 3- El grado de excreción de virus por parte de los animales infectados.
- 4- Garantizar una contención estricta de los ratones transgénicos receptores.

Plantas transgénicas

Las plantas transgénicas expresan genes que confieren tolerancia a los herbicidas o resistencia a los insectos, y son actualmente objeto de una controversia considerable. El debate gira en torno a:

- 1- La seguridad de esas plantas cuando se utilizan como alimentos.
- 2- Las consecuencias ecológicas a largo plazo de su cultivo.

Las plantas transgénicas que expresan genes de origen animal o humano se utilizan para elaborar productos medicinales y nutricionales. Una evaluación del riesgo determinará el BSL más apropiado para la producción de esas plantas.



Evaluación de riesgos en relación con los OGM

Las evaluaciones de riesgos para trabajar con OGM deben tener en cuenta las características de los organismos donantes y los organismos receptores/huéspedes. Es preciso realizar una evaluación de aquellas situaciones en las que el producto del gen insertado tenga una actividad biológica o farmacológica que pueda ser dañina, como toxinas, citoquinas, hormonas, reguladores de la expresión génica, factores de virulencia o potenciadores de la virulencia, secuencias oncogénicas, resistencia a antibióticos y alérgenos. El examen de esos casos debe incluir una estimación del nivel de expresión necesario para conseguir actividad biológica o farmacológica.

Riesgos asociados al receptor/huésped

Susceptibilidad del huésped, la patogenicidad de la cepa huésped, incluida la virulencia, la infectividad y la producción de toxinas; modificación de la gama de huéspedes; estado inmunitario del receptor y consecuencias de la exposición.

Muchas modificaciones no utilizan genes cuyos productos sean intrínsecamente nocivos, pero pueden producirse efectos adversos de la alteración de características patogénicas o no patogénicas existentes. La modificación de genes normales puede alterar la patogenicidad.

El uso de animales o plantas enteras con fines experimentales también merece una consideración cuidadosa. Los investigadores deben cumplir las normas, restricciones y requisitos para trabajar con OGM.

Existen regulaciones nacionales para trabajar con OGM que pueden ayudar a clasificar su labor en el BSL apropiado. En algunos casos la clasificación puede variar de un país a otro; quizá un país decida asignar el trabajo a un nivel más alto o más bajo cuando aparece nueva información sobre un nuevo sistema de vector/huésped. La evaluación del riesgo es un proceso dinámico que tiene en cuenta los nuevos acontecimientos y los avances científicos.