



UNIVERSIDAD DE JAÉN

Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado
Biología Celular
y su interacción con
otras disciplinas en el
avance biotecnológico.
Aplicaciones prácticas

Alumna: Fátima Galián Sánchez

Febrero, 2020



Facultad de
Ciencias Experimentales

UNIVERSIDAD DE JAÉN
FACULTAD DE CIENCIAS EXPERIMENTALES

GRADO EN BIOLOGÍA
Trabajo Fin de Grado

Evolución de la Biología Celular y su interacción con otras disciplinas en el avance biotecnológico. Aplicaciones prácticas

Alumna: Fátima Galián Sánchez

Febrero, 2020

ÍNDICE

RESUMEN	5
ABSTRACT	5
1. OBJETIVOS	7
2. INTRODUCCIÓN: GRANDES HITOS DE LA BIOLOGÍA CELULAR	7
2.1. S.XV- S. XIX	7
2.2. S.XX	12
2.3. Era ómica	15
3.APLICACIONES PRÁCTICAS	17
3.1. Biomedicina	18
3.1.1 <i>Terapia Celular</i>	18
3.2 Agroalimentación	22
3.2.1 <i>Cultivos Transgénicos</i>	22
3.3 Medio ambiente	25
3.3.1 <i>Biorremediación</i>	26
4.CONCLUSIONES	31
5.BIBLIOGRAFÍA	33

RESUMEN

El estudio de la dinámica celular constituye un mundo interminable de nuevos y apasionantes conocimientos. Este trabajo fin de grado revisa la evolución de la Biología Celular como disciplina que ha avanzado en base al desarrollo y aplicación de nuevas técnicas y metodologías de trabajo, así como por su interacción con otras materias. El desarrollo de lo que hoy conocemos como Biología Celular es consecuencia de la evolución de la Citología, disciplina de la cual procede directamente, y de las diferentes aportaciones conceptuales y metodológicas que le han proporcionado la Fisiología, la Genética y la Bioquímica, entre otras. Ante los interrogantes y desafíos biológicos actuales, los entornos científicos transdisciplinarios, ofrecen respuestas y oportunidades que se materializan en beneficios y aplicaciones prácticas en campos como la salud, la agroalimentación y el medio ambiente.

Palabras clave: “Biología Celular”, “transdisciplinarios” y “Aplicaciones prácticas”.

ABSTRACT

The study of cellular dynamics constitutes an endless world of new and exciting knowledge. This final degree project reviews the evolution of Cellular Biology as a discipline that has advanced based on the development and application of new work techniques and methodologies, as well as its interaction with other subjects. The development of what we know today as Cellular Biology is a consequence of the evolution of Cytology, a discipline from which it comes directly, and of the different conceptual and methodological contributions provided by Physiology, Genetics and Biochemistry, among others. Given the current biological questions and challenges, transdisciplinary scientific environments offer answers and opportunities that materialize in benefits and practical applications in fields such as health, agri-food and the environment.

Keywords: "Cell Biology", "transdisciplinary" and " practical applications ".

1. OBJETIVOS

Los conceptos y finalidades de una ciencia varían a lo largo de su historia. En este sentido, un objetivo de este Trabajo Fin de Grado (TFG) ha sido recorrer la historia y desarrollo de la Biología Celular (BC) desde el s. XV hasta la actualidad. Por otro lado, los avances de esta disciplina han ido de la mano de la evolución de otras ciencias afines y del desarrollo tecnológico y metodológico. Fruto de este desarrollo e interacción interdisciplinar se da respuesta a retos de la sociedad actual, que este TFG analiza con algunas aplicaciones prácticas,

2. INTRODUCCIÓN: GRANDES HITOS DE LA BIOLOGÍA CELULAR

Actualmente, conocemos como BC a la ciencia encargada del estudio, tanto estructural como funcional, de la vida de las células (Alberts et al., 2010). El término **Biología Celular** es relativamente moderno y surge gracias al desarrollo tecnológico impulsado en la disciplina de la que procede más directamente, la **Citología**. La antigua Citología, basada en la mera descripción morfoestructural de la célula, hoy se denomina Biología Celular que se centra en el estudio de la dinámica celular, correlacionando estructura y función.

2.1. S.XV- S. XIX

Los avances en el estudio de la célula han evolucionado a lo largo de la Historia en función tanto del pensamiento de la época como del perfeccionamiento de las técnicas de observación. Aunque el estudio de la estructura de los seres vivos se remonta a la antigüedad, con los estudios anatómicos de los embalsamadores del antiguo Egipto, (descripciones anatómicas del cuerpo humano, de animales, así como estudios sobre los tejidos de plantas de cultivo), diferentes autores coinciden en reconocer como origen de esta disciplina el uso de lentes para la observación de la estructura celular. Desde el s. XV, **Leonardo Da Vinci** (1459-1519) empieza a introducir la necesidad de utilizar lentes que amplíen el campo de visión para la observación de organismos más pequeños. Los primeros *microscopios* de dos lentes

aparecen a finales del siglo XVII, en Europa, sin embargo, no está claro aún quién fue el inventor y primer constructor del microscopio. Algunos lo relacionan con **Galileo Galilei** (1564-1642) quien inventa el telescopio e intenta adaptarlo para la observación de insectos, otros lo atribuyen a **Constantijn Huygens** (1596-1687) y **Cornelius Drebbel** (1572-1633) (Rodríguez, 2011). En cualquier caso, se puede considerar que el primer microscopista fue **Robert Hooke** (1635-1703), físico, filósofo y astrónomo inglés que observó insectos, restos de plantas y otros materiales. A través de la visualización de un trozo de corcho, el británico habla por primera vez de la palabra celdilla o célula, para referirse a las cavidades o celdillas en forma de panal que constituía el corcho (Barcat, 2003).

El uso de los microscopios compuestos (fig.1) permitió visualizar con más detalle desde pequeños organismos, hasta objetos inertes (Hooke, 1665). En este periodo, destacaron igualmente **Jan Swammerdan** (1637-1680) quien describió los glóbulos rojos y desarrolló trabajos histológicos sobre plantas. **Marcello Malpighi** (1628-1694) inició métodos nuevos para la observación de secciones histológicas finas de diversos tejidos animales y vegetales y junto a **Nehemiah Grew** (1641-1712) se le considera el padre de la Anatomía Vegetal.



Figura 1. Microscopio compuesto utilizado por Hooke en sus investigaciones.

(Campos, 2015)

A su vez, **Anton Van Leeuwenhoek** (1632-1723), creó sus propios microscopios con un diseño simple que permitía alcanzar aumentos de 200x pero sin las aberraciones habituales de los microscopios compuestos de la época (Miranda & Vermeer, 2009) (Karamanou *et al.*, 2010) (fig.2).

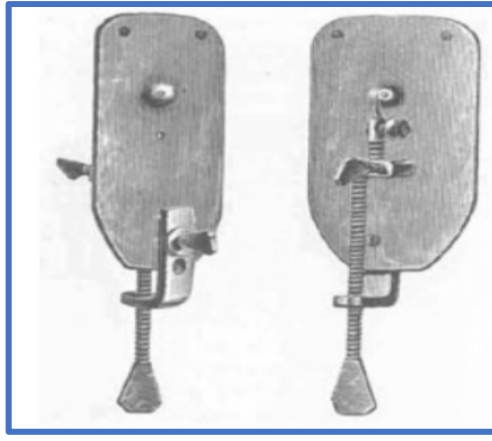


Figura 2. Microscopio diseñado y utilizado por Anton Van Leeuwenhoek.

(Karamanou et al., 2010)

Este hecho facilitó el descubrimiento de pequeños “animálculos”, provenientes de la eyaculación masculina, los espermatozoides (Berón, 2006). Durante este periodo destacan, por sus importantes aportaciones, figuras como **Robert Brown** (1773-1858) quien describió por primera vez el núcleo en las plantas fanerógamas y **Max Schultze** (1825-1874) consideró a la célula como una masa de protoplasma que tiene en su interior al núcleo.

Toda esta acumulación de progresos teóricos y técnicos permitió un avance en el conocimiento de la célula y en la comprensión de su significado. El francés, **Henri Dutrochet** (1776-1847) postuló que la célula (el autor la llamaba glóbulo), es una pieza fundamental del organismo a partir de la cual derivan todos los elementos de los tejidos. El botánico **Matthias Schleiden** (1804-1881), postuló, en 1838, que las estructuras de las plantas estaban constituidas por células. Un año después, el zoólogo **Theodor Schwann** (1810-1882) hace la misma investigación con tejidos animales, y reafirma el postulado de Schleiden. Gracias a ellos, se crea la conocida y fundamental **Teoría Celular** (TC). Años después, dicha teoría se fue completando gracias a los científicos **Rudolf Ludwig**, **Karl Virchow** (1821-1902), **Robert Remak** (1815-1865) y **Albert Kölliker** (1817-1905). La TC reúne estos cuatro enunciados (Karp, 2009):

- Todos los organismos están compuestos por células; “*Omnis cellula e cellula*”.
- En las células tienen lugar las reacciones metabólicas del organismo.

- Las células provienen de otras ya existentes.
- Las células son aquellas que contienen el material genético hereditario.

La TC permite estudiar en un mismo marco analítico la diversidad de las células y los mecanismos puestos en juego en su reproducción y en el desarrollo de los organismos. (Duchesneau, 1992). La concepción celular del organismo dio lugar a la creación de dos disciplinas morfológicas interrelacionadas entre sí la **Citología** y la **Histología**, término introducido por **Mayer** en 1819. Los estudios de **Jacob Henle** (1809-1885) definieron al organismo vivo como una estructura constituida por sustancias químicas simples y orgánicas, ordenadas bajo la forma de células elementales y tejidos. El propio **Schwann**, tras elaborar la TC, la aplicó a los tejidos animales, distinguiendo 5 tipos: sangre, pile, tejidos calcificados (hueso y cartílago), tejidos fibrosos (tendones y ligamentos) y tejidos sincitiales (muscular y nervioso). El estudio de los tejidos mediante el microscopio permitió su reclasificación y estableció que cada tejido está constituido por células especializadas en la realización de una función concreta y específica. La trascendencia de la TC es equiparable a la de la **Teoría de la Evolución** propuesta por **Wallace y Darwin** en 1858 (fig.3) y a la **Teoría Genética** establecida por **Mendel** en 1866. Las tres teorías constituyen, sin duda, las bases fundamentales de la Biología moderna.

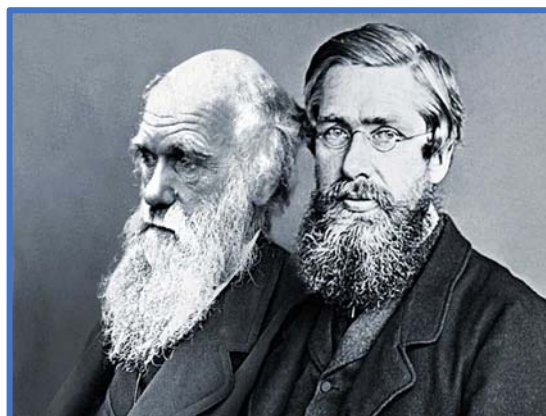


Figura 3. Wallace (a la derecha) y Darwin (a la izquierda). Fundadores de la Teoría de la Evolución (1858) (Browne, 2016).

Durante la segunda mitad del siglo XIX siguieron produciéndose avances conceptuales, metodológicos y técnicos. Junto a las mejoras técnicas del microscopio (introducción de objetivos apocromáticos y de lentes de inmersión en aceite) se sumaron avances en la preparación de muestras biológicas para su observación. Así, destacaron los fijadores como el ácido crómico (**Jacobson**, 1830), o el **paraformaldehído** (**Loeb**, 1885). Se mejoró sustancialmente la metodología para obtener secciones finas de tejidos, dando consistencia a los mismos a través de su congelación o a través de la inclusión de las muestras en sustancias solidificables como la parafina (**Klebs** 1864). Aparecieron los

primeros micrótomos para la obtención de secciones finas (**Minot**, 1886). Por último, para una óptima observación de las secciones se requería dar contraste a las mismas para lo que se establecieron las técnicas de tinción. En este sentido, **Busch** en 1879 introdujo la tinción hematoxilina-eosina y **Roecklinghausen** en 1860 utilizó por primera vez el nitrato de plata. Todos los anteriores avances y conocimientos empujaron a la Citología e Histología a su “edad de oro”. No obstante, el tejido nervioso se resistía a mostrar la individualidad de sus células y cumplir con los enunciados de la TC. De hecho, la idea reticularista del tejido nervioso establecida por **von Gerlach** en 1871, fue igualmente defendida por **Camilo Golgi** (1843-1926), que desarrolló las técnicas de impregnación cromoargéntica para el estudio de este tejido (De Carlos & Borrel, 2007). Finalmente, **Santiago Ramón y Cajal** (1852-1934), médico español pudo perfeccionar los métodos de tinción de Golgi demostrando definitivamente la individualidad de las neuronas y enunciando su **Teoría de la Neurona** (1887) (fig. 4) (López-Muñoz et al., 2006) por la que recibió el Nobel de Medicina en 1906.

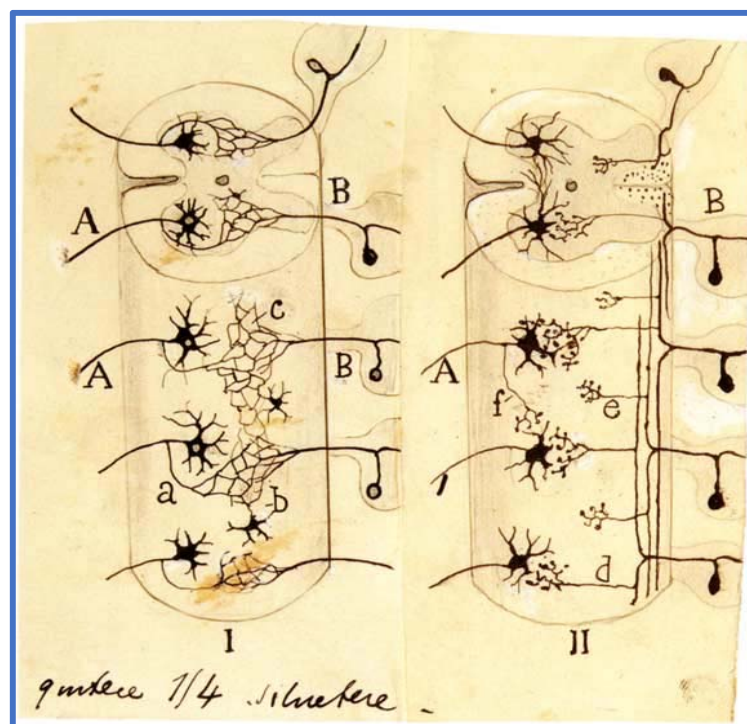


Figura 4. Dibujo de Ramón y Cajal representando la teoría reticularista de Golgi (izquierda) y su teoría neuronal (derecha), con el ejemplo de las conexiones sensorio-motoras de la médula espinal (Centro Virtual Cervantes).

2.2. S.XX

El intenso trabajo llevado a cabo por los científicos durante los últimos años del siglo XIX y comienzos del XX sobre la estructura celular da origen a la **Citología** como ciencia independiente de la **Histología**. A partir de esta época, la concepción morfológica y descriptiva que tuvo la Citología experimenta un cambio fundamental, prestando mayor atención al estudio del funcionamiento celular. A dicho cambio contribuyó decisivamente la confluencia con otras disciplinas científicas que se fueron desarrollando de forma paralela como la **Bioquímica**, la **Genética** y la **Fisiología**, o incluso la **Física** cuyos progresos influyeron de forma definitiva en el desarrollo de la moderna **Biología Celular**. En este contexto, destacan las aportaciones teóricas del físico **De Broglie** (1892—1987) que sirvieron como base para la construcción del primer microscopio electrónico de transmisión por **Knoll** y **Ruska** en 1931 (Knoll & Ruska, 1932) y el de barrido por **Von Ardenne** en 1934 (Von Ardenne, 1934). Por otro lado, **Albert Claude** (1899-1983), **George Palade** (1912-2008) y **Christian de Duve** (1917- 2013) aplicaron técnicas bioquímicas de fraccionamiento celular y centrifugación para aislar y purificar distintos orgánulos celulares, haciendo posible el estudio de las propiedades bioquímicas y actividades enzimáticas específicas de los orgánulos identificados en las fracciones mediante microscopía electrónica (Dallner, Siekevitz & Palade, 1966). Estos avances, permitieron, definitivamente, asignar a cada orgánulo una función dentro de la célula. Los tres autores compartieron el Nobel de Medicina en 1974. Igualmente, los avances logrados en la **Genética Molecular** contribuyeron al desarrollo de la **Biología Celular**. En este campo, **Astbury** (1898-1961) realizó estudios cristalográficos sobre la estructura molecular del ADN (Astbury & Bell, 1938); a él se le atribuye la introducción del término **Biología Molecular**. Posteriormente, **Avery** (1877-1955), **MacLeod** (1909-1972) y **McCarthy** (1916-2005), continuaron con la identificación del ADN como material genético (Avery, MacLeod & McCarty, 1944) y en 1953, **Francis Crick** (1916-2004) y **James Watson** (1928), establecieron la estructura de doble hélice de ADN (fig. 5) (Watson & Crick, 1953).

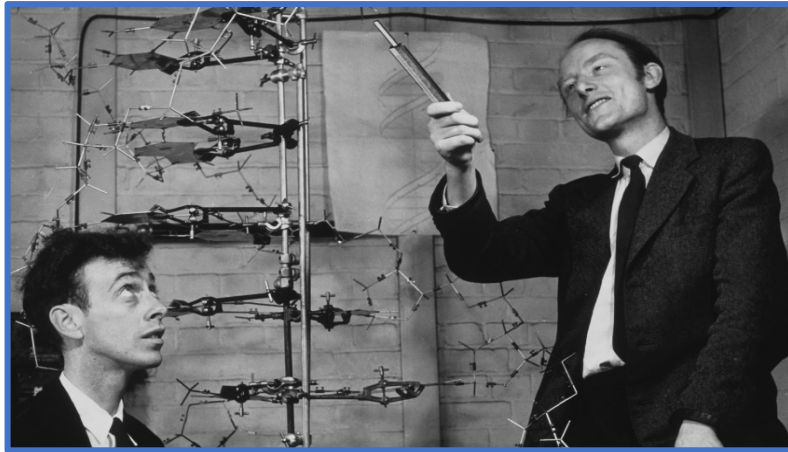


Figura 5. Watson y Crick junto a su maqueta sobre la estructura secundaria de ADN (Hidalgo, 2003).

Años antes, **Carpersson** (1910-1997) desarrolló métodos citoquímicos para la localización celular del ADN y ARN (Caspersson & Schultz, 1940) mientras que **Lison** (1908-1984) y **Pearse** (1916-2003) establecieron la localización de actividades enzimáticas a través de técnicas histoquímicas (Pearse, 1951).

El desarrollo de la **Biología Molecular** continuó en la época de los sesenta con importantes aportaciones acerca de la síntesis de proteínas y de ácidos nucleicos. En los setenta, **Quimby** (1891-1982), utilizó isótopos para marcar moléculas de interés biológico como trazadores en la observación de eventos metabólicos dentro de la célula (Quimby & Feitelberg, 1963). Igualmente, **Maxam** (1942) y **Gilbert** (1932) llevaron a cabo métodos para la secuenciación del ADN (Maxam & Gilbert, 1977) mientras que **Thomas** aportó conocimientos y técnicas acerca de la hibridación molecular (Thomas, White & Davis, 1976) que, junto a la enzimología de los ácidos nucleicos y la genética microbiana, dieron pie a potentes técnicas para analizar y sintetizar las secuencias de estos. Todos estos conocimientos desembocaron en el desarrollo de la tecnología del ADN recombinante, desarrollada en primer término por **Cohen** (1935) (Cohen, 1977) y que revolucionó el estudio de la **Biología Celular** con la aportación de poderosos instrumentos técnicos y metodológicos. Actualmente, cualquier región del ADN de una célula puede cortarse con nucleasas de restricción y luego producirse en cantidades prácticamente ilimitadas mediante el clonado del ADN, y posteriormente pueden secuenciarse

a una velocidad de cientos de nucleótidos al día. A finales de los sesenta se perfeccionaron técnicas de hibridación “in situ” que utilizan sondas de ácido nucleico para localizar secuencias determinadas en cromosomas o en un tipo celular concreto (Gall & Pardue, 1969). En la última década del siglo XX, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha representado una auténtica revolución en la **Biología Molecular**. La PCR permite la amplificación de ADN o ARN específicos perdidos en grandes poblaciones de diferentes cadenas polinucleótídicas (Mullis & Faloona, 1989). La PCR “in situ” es una técnica morfológica que permite la localización de secuencias de ADN o ARN poco numerosas en una población de células heterogénea (Haase, Retzel & Staskus, 1990).

Una de las técnicas que igualmente contribuyeron al desarrollo de la Biología Celular y Molecular en el siglo XX, ha sido el cultivo celular. **Carrel** (1873-1944) en 1913 demostró que las células podían crecer en cultivo durante tiempo y siempre que fueran alimentadas regularmente y bajo condiciones asépticas (Carrel, 1913). Por otro lado, las técnicas de fusión celular en cultivo (Davidson & Gerald, 1976) seguidas de una selección, fueron utilizadas por **Köhler** (1946-1995) y **Milstein** (1927-2002) en 1975 para conseguir células híbridas que produjeran un anticuerpo monoclonal específico (Köhler & Milstein 1975). El uso de anticuerpos monoclonales ha permitido el desarrollo de métodos inmunocitoquímicos que permiten localizar una proteína dentro de una célula o tejido.

A finales del siglo XX y ya inmersos en el siglo XXI, otro de los grandes hitos de la Biología es el descubrimiento de las células madre y su aplicación terapéutica. El concepto actual de célula madre y el debate sobre su posible uso comenzó en 1981 cuando se consiguió por primera vez aislar y mantener en cultivo células madre procedentes de embriones de ratón (células madre embrionarias). En 1998, se aislaron y cultivaron células madre de embriones y fetos humanos (Shamblott *et al.*, 1998). Desde entonces se han incrementado los conocimientos sobre su enorme potencial para generar células sanas que reemplacen células enfermas en un organismo adulto.

Recordando el comienzo de este apartado, el uso de los primeros microscopios empezó con la necesidad de usar lentes que ampliaran la visión

para la observación de los organismos más pequeños, que introdujo **Leonardo Da Vinci** (1459-1519). En la segunda década del s.XI, **E. Betzig, S. Hell y W.E. Moerner** han introducido nuevos tipos de microscopios de fluorescencia (de alta resolución, MSR) que permiten una visualización más nítida de las estructuras celulares, pudiéndose observar incluso tridimensionalmente. Se pueden destacar dos tipos de microscopía MSR: de agotamiento estimulado por emisión (STED) y microscopía de reconstrucción óptica estocástica (STORM) (fig. 6) (Tam & Merino, 2015).

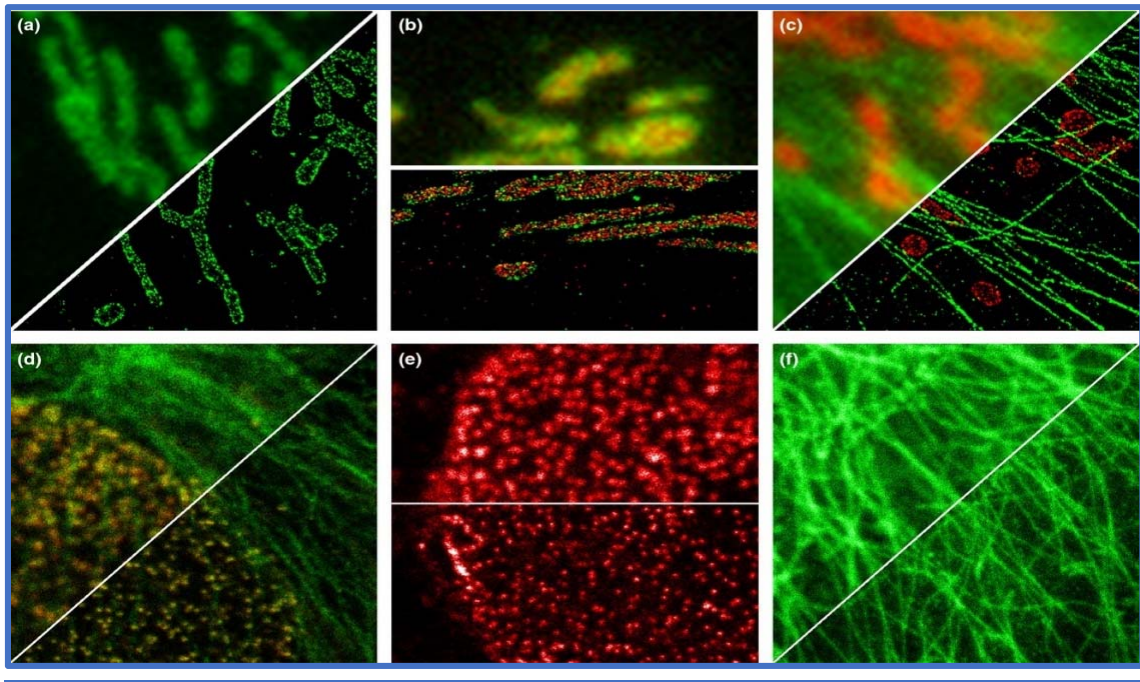


Figura 6. Ejemplos de imágenes STORM (fila superior, a-c) y STED (fila inferior, d-f) comparadas con microscopios de imágenes convencionales. Imágenes (a) y (b): proteínas mitocondriales (verde) y ATP sintetasa (rojo), que se encuentran en las membranas mitocondriales externa e interna. Imagen (c): proteína de mitocondrias (rojo) y microtúbulos (verde). Imágenes (d), (e) y (f): células Ptk2 (Tam & Merino, 2015).

2.3. Era ómica

Las ciencias ómicas, entre las que destacan: genómica, transcriptómica, metabolómica y proteómica, aportan grandes avances en el conocimiento básico de los retos biológicos actuales (Bernal, 2015). Estas disciplinas, establecen interacciones bidireccionales, es decir, no son independientes, si no que se apoyan unas a otras (fig. 7) (Dos Santos, 2018). Se basan en el análisis de un

gran volumen de datos y, por tanto, se valen de la **Bioinformática** y de técnicas rápidas y automatizadas de alto rendimiento. El uso complementario de modelos animales, como ratones modificados genéticamente (Knock out), proporciona una alternativa para abordar problemas biológicos asociados a determinadas funciones complejas.

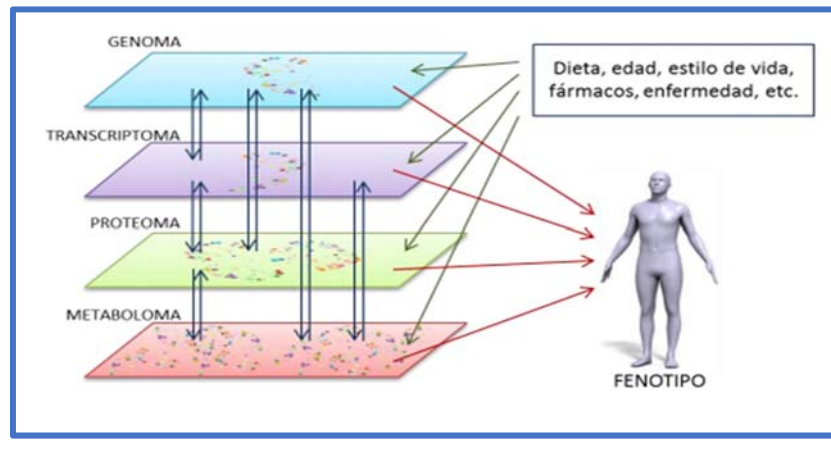


Figura 7. Niveles funcionales y sus interacciones bidireccionales.

(Dos Santos, 2018)

El genoma es el conjunto de secuencias de ADN que posee una especie, organismo o célula en concreto (Copelli, 2010). La **genómica** se encarga de estudiar el genoma de los organismos a través de la comparación con secuencias genómicas de otros organismos (Bernal, 2015). La Bioinformática y la tecnología de micromatrices son herramientas fundamentales de la genómica (Bernal, 2015). En 1995, la bacteria *Haemophilus influenzae* fue el primer organismo vivo que tuvo su genoma secuenciado, a partir de ese momento, se propone el **Proyecto Genoma** (PG) para la secuenciación de los genomas del resto de especies. En el paso de las últimas décadas, los investigadores se han centrado en el desarrollo de mecanismos de edición genómica, que ayudan a manipular el genoma de la célula, entre ellos destacan las nucleasas dedos de zinc (ZNF), nucleasas de secuencias palindrómicas repetidas inversas (CRIPR-Cas) y las nucleasas activadoras de transcripción (TALEN).

El transcriptoma es el conjunto de genes que se expresan tras el proceso de transcripción (Copelli, 2010). La **transcriptómica** se encarga de estudiar y comparar transcriptomas, es decir, los diferentes tipos de ARN presentes en

celulas, tejidos u organismos (Bernal, 2015). Los estudios transcriptómicos ayudan a profundizar sobre el metabolismo celular o tisular, además de conocer los cambios producidos en el transcriptoma y el efecto que provoca sobre el individuo en cuestión (Manzoni et al, 2016).

El proteoma es el conjunto de proteínas que se expresan en las células (Copelli, 2010). El proteoma no sólo se distingue de célula en célula, sino que, también cambia según las interacciones bioquímicas con el genoma y el ambiente (Bernal, 2015). La **Proteómica**, por tanto, estudia y compara cualitativa y cuantitativamente el proteoma presente en un conjunto de células, tejido u organismo en un momento determinado (Bernal, 2015). La proteómica tiene como objeto la identificación de proteínas a gran escala a través de técnicas como la electroforesis en geles bidimensionales, espectrofotometría de masas y *microarrays* de proteínas (Torreblanca & López, 2005).

Por último, el metaboloma es el conjunto de metabolitos que contienen los organismos vivos (Pinazo-Durán, 2012). La **metabolómica** es la ciencia ómica que tiene como objetivo el estudio del metaboloma, es decir, el estudio de los metabolitos en determinados tejidos, órganos, fluidos, etc. (Bernal, 2015). Los metabolitos son el resultado final del proceso de transcripción y traducción (Dos Santos, 2018).

3.APLICACIONES PRÁCTICAS

Ante los interrogantes y desafíos biológicos actuales, los entornos científicos transdisciplinarios, ofrecen respuestas y oportunidades que se materializan en beneficios y aplicaciones prácticas en campos como la biomedicina, la agroalimentación y el medio ambiente (fig. 8). A continuación, se describen algunos ejemplos.

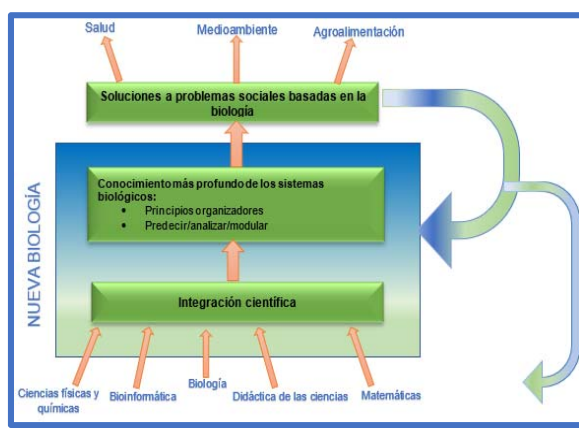


Figura 8. ¿Qué es la nueva biología? Adaptación propia de: NRC, Committee on a New Biology for the 21st Century, 2009.

3.1. Biomedicina

Los avances en investigación biológica rinden grandes beneficios a la salud humana. Son importantes los avances para combatir enfermedades del corazón y reducir en más del 50% las muertes por infarto. Los descubrimientos de factores de necrosis tumoral abren las puertas a nuevos tratamientos con anticuerpos para enfermedades de tipo inflamatorio y son cada vez más conocidas las terapias celulares para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y oncológicas.

3.1.1 Terapia Celular

La terapia celular es una forma de medicina regenerativa, e incluye el trasplante de diferentes poblaciones de células madre (embrionarias, adultas, o células madre pluripontenntes inducidas, -iPSC-) para la reparación de los tejidos u órganos dañados como consecuencia de lesiones traumáticas, isquémicas, inflamatorias o degenerativas. Por otra parte, la regeneración tisular, a través de células madre, es una de las estrategias terapéuticas que se está llevando a cabo actualmente para obtener una regeneración perfecta y rápida del tejido afectado (Kanji & Das, 2017). El descubrimiento de las iPSC, supuso una revolución en la terapia celular. Takahashi y Yamanaka, en 2006, a través de la introducción de los genes *Oct3/4*, *Sox2*, *Klf4* y *c-Myc*, en fibroblastos embrionarios de ratón reversionaron el programa de diferenciación celular y reprogramaron células somáticas a su estado embrionario (Takahashi & Yamanaka, 2006). Se ha demostrado que a partir de células madre mesenquimales, usando el mecanismo de diferenciación revertida a través de iPSCs, se han podido obtener melanocitos (Ohta *et al.*, 2011) o papilas dérmicas en ratones (Veraitch *et al.*, 2017). La metodología de las iPSCs en el proceso de reprogramación celular ha favorecido más aún la bioingeniería de células madre (fig. 9) (Giménez, 2013).

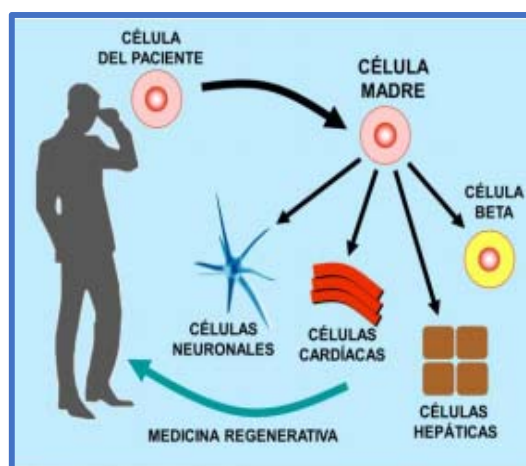


Figura 9. Reprogramación celular.
(Giménez, 2013)

Sin embargo, para llegar a la regeneración tisular en humanos con iPSCs se necesitan más estudios que proporcionen una seguridad mayor en el proceso de reprogramación, ya que podría producir mutagénesis en el paciente. No obstante, su uso tiene un futuro prometedor en el campo de regeneración tisular y curación de heridas (Kanji & Das, 2017). Además, con el apoyo de biomateriales naturales, como polisacáridos, las iPSCs poseen una mayor capacidad de diferenciación y proliferación para la formación de tejidos y el tratamiento de enfermedades (Jiang *et al*, 2019).

El uso de células madre CD34 (Kanji *et al.*, 2014) y CD133+ (Barcelos *et al.*, 2009) (células hematopoyéticas derivadas del cordón umbilical, sangre periférica y aorta fetal), aceleran el cierre de heridas con la secreción de colágeno, por lo que, el estudio de dichas células proporciona una atención más económica y asequible para la reparación de heridas refractarias, es decir, aquellas que tienen difícil recuperación y curación, como es el caso de las úlceras isquémicas provocadas por la diabetes (Kanji & Das, 2017).

Por otro lado, el tratamiento con células madre para prevenir o curar otras enfermedades es un campo de investigación en desarrollo que requiere conocimiento de los mecanismos que regulan la proliferación, maduración y función de los diferentes tipos de células madre al formar parte de la base natural de la regeneración y reparación del organismo. Además, las nuevas aproximaciones de terapia celular basadas en la inmunoterapia están demostrando ser estrategias terapéuticas efectivas para el tratamiento de determinadas enfermedades humanas complejas (García, 2013), como son enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y cáncer. Una de las principales causas de muerte en el mundo occidental es el **infarto de miocardio**. Esta enfermedad cardiovascular se caracteriza por la muerte de los cardiomiocitos debido a la ausencia de flujo sanguíneo al corazón, provocando una insuficiencia cardíaca (Lee, Murthy & Langburt, 2018). La utilización de células madre consigue reemplazar los cardiomiocitos muertos mejorando la función contráctil para la reparación y regeneración del tejido cardíaco (Menasché, 2015). Recientemente, en un estudio con modelo animal porcino al que se le provocó un infarto, se comprobó que a partir de células iPSC se generaban parches de músculo cardíaco mejorando la dilatación del ventrículo izquierdo además de disminuir la aparición de arritmias. El avance en el

estudio de estos modelos podría ser una alternativa al tratamiento de infartos miocárdicos en humanos (Gao *et al.*, 2018).

Nuevos avances en terapia celular, han conducido a tratamientos para combatir enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de **Parkinson** (EP). La EP se caracteriza por la pérdida neuronal y de pigmentación de la sustancia negra debido a la lesión de las vías dopaminérgicas (fig.10) (Hornykiewicz & Kish, 1984) que tras el tratamiento celular se

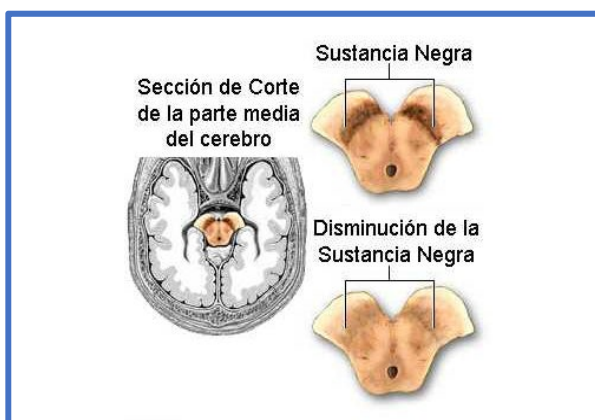


Figura 10. Sección de corte de la parte media del cerebro de una paciente normal vs un paciente enfermo de EP (Sabater, 2018).

consigue recuperar (Pimentel & Murcia, 2017). Entre estos estudios, existen nuevos ensayos clínicos e investigaciones en las que, se destaca especialmente el implante de iPSCs para reemplazar a las células productoras de dopamina dañadas y a su vez aumentar los niveles de dicha sustancia en enfermos de EP (Takahashi, 2018). Concretamente, el pasado año, se ha planteado el primer caso clínico donde, se ha pretendido implantar 2,4 millones de iPSCs en el lado izquierdo del cerebro de un enfermo de EP para mejorar el déficit de dopamina (Takahashi, 2019).

La muerte por **cáncer** se está incrementando en los últimos años. Por ello, el objetivo de numerosos investigadores es intentar disminuir la tasa de mortalidad a través de nuevas alternativas para su tratamiento (Creus *et al.*, 2002). Concretamente, el objetivo principal de la inmunoterapia es permitir que el sistema inmunológico de los pacientes ataque a las células cancerosas diana y destruirlas (Kimiz-Gebologlu, Gulce-Iz, & Biray-Avci, 2018). El uso de anticuerpos monoclonales (mAB) producidos a partir de células B y antígenos diana, son nuevas opciones para tratar este tipo de enfermedad. Igualmente, la técnica de hibridoma, introducida por **Köhler y Milstein** se utiliza para obtener grandes cantidades de mAB puros (Köhler & Milstein, 1975). Los requisitos para conseguir la efectividad de mAB es lograr una mínima antigenicidad y una

máxima efectividad citotóxica (García & Benet, 1999). Entre los mAB, utilizados para combatir el cáncer (tabla 1), destacan **Trastuzumab**, un mAB humanizado que inhibe el crecimiento epidérmico humano del factor HER-2 (una expresión anormal en cáncer de mama) uniéndose a él, destruyéndolo (Peddi & Hurvitz, 2014). **Durvalumab** es otra IgG1 humanizada, dirigida hacia el bloqueo de PD-L1 bloqueándola con su receptor CD8, para la inhibición de células T, utilizada para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón y **Inotuzumab ozogamicina** otro anticuerpo (IgG4) humanizado anti-CD22 para pacientes con leucemia linfoblástica aguda (Kaplon & Reichert, 2018).

	Nombre comercial	Tipo	Objetivo	Año de probación de la FDA
Trastuzumab-dkst	Ogivri	humanizado	HER2	2017
Durvalumab	Imfinzi	Humano	PD-L1	2017
Inotuzumab ozogamicina	Besponsa	Humanizado conjugado con CD22 caliqueamicina	-	2017

Tabla 1. Ejemplos de anticuerpos aprobados por la FDA en 2017. Elaboración propia

Sin embargo, para evitar técnicas fraudulentas, es necesario un control riguroso en el uso de terapia celular. Las terapias avanzadas deben ser autorizadas por el procedimiento centralizado de la Agencia Europea del Medicamento (AEM). Dicha agencia se vale de expertos en el campo de la biotecnología y la medicina. En este la AEM ha creado un comité de terapias avanzadas, responsable de elaborar un proyecto para controlar medicamentos creados a partir de terapia celular, evaluando la calidad, seguridad y eficacia del producto (Libro blanco blanco de la Terapia Celular en España)

3.2 Agroalimentación

Con el desarrollo de la primera planta modificada genéticamente, la tecnología transgénica ha adquirido un papel importante a la hora de aumentar la producción de cultivos en el mundo (Christou, 2013). Mientras que la población se ha duplicado en las últimas décadas, el terreno disponible para la agricultura ha aumentado tan sólo un 10%. Para solucionar este crecimiento tan dispar es necesario un aumento de la producción y rendimiento agroalimentario que permita alimentar a toda la población preservando, al mismo tiempo, el medio ambiente. Así pues, una de las técnicas avanzadas que tratan de remediar esta situación es el uso de los cultivos genéticamente modificados (GM) que adaptan sus propiedades haciéndose más resistentes a las condiciones medioambientales adversas (Ahmad & Mukhtar, 2017) y al uso de pesticidas y demás sustancias químicas usados por los agricultores (Normile, 2008). A pesar de las diferentes controversias que presenta el uso de los cultivos GM, en 2016 se cultivaron más de 185 millones de hectáreas de cultivos GM (ISAAA, 2016).

3.2.1 Cultivos Transgénicos

La **soja** y **algodón** son cultivos que, ante la amenaza de herbicidas e insectos, son susceptibles a ser modificados genéticamente a través de ingeniería transgénica (Klümper & Qaim, 2014). Se ha reducido el uso de herbicidas gracias a los cultivos GM resistentes a diversas plagas que, a través de la introducción artificial de ARN de doble cadena (ARNds) inactiva la expresión génica, protegiendo a los organismos de virus de ARN (Meister & Tuschl, 2004). El insecto *Anthonomus grandis*, comúnmente conocido como el gorgojo del algodón, es una plaga que pone en peligro hoy día a los campos de **algodón**. Un estudio de Gillet y colaboradores, utilizó partículas de ribonucleoproteínas (RNP) (formadas a partir de la combinación de ARNds y proteína quimérica (PTD-DRBD)) para mejorar la efectividad del mecanismo de

ARN de interferencia (RNAi) en el insecto y conseguir que esta planta sea resistente a la plaga *A. grandis*. (fig. 11) (Gillet *et al.*,2017).

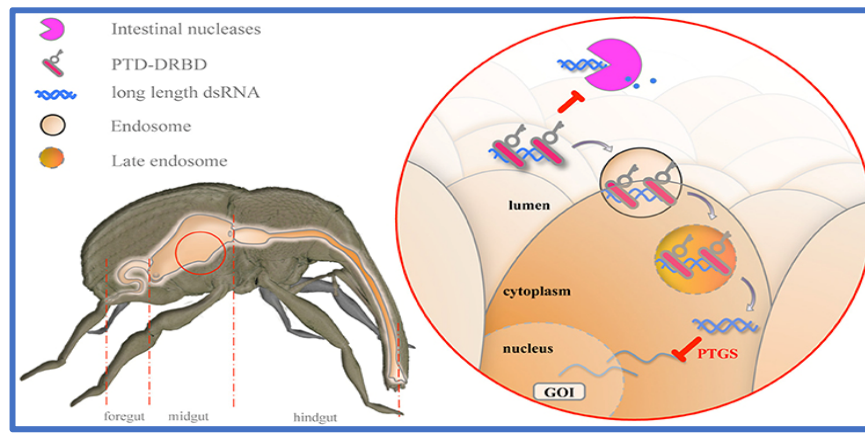


Figura 11. Modelo para el mecanismo de administración oral de dsRNA combinado con PTD-DRBD. (Gillet *et al.*,2017).

Respecto a los cultivos de **soja**, el nemátodo del quiste de la soja (*Heterodera glycines*; SCN) está afectando a numerosos cultivos, causando numerosas pérdidas anuales. SCN parasita las raíces del hospedador secretando moléculas efectoras que reprograman las células de la raíz y desencadenan la fusión con las células del hospedador adyacentes, formando un sitio de alimentación unicelular denominado sincitio, siendo el resultado de la infección del nemátodo en la planta (fig. 12) (Hewezi & Braum, 2013).

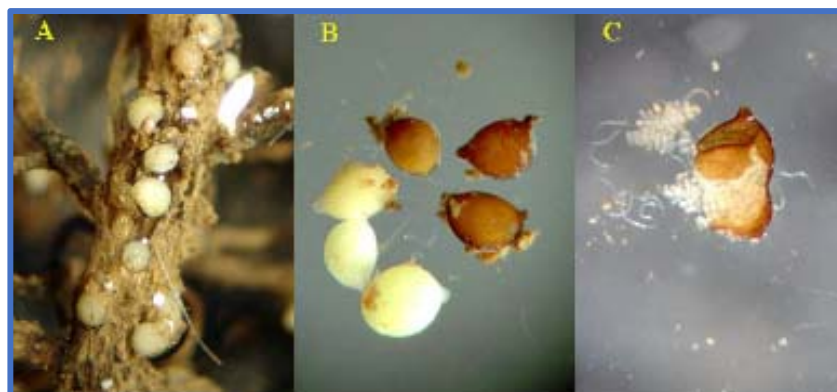


Figura 12. *Heterodera glycines*. A) Raíz de planta de soja parasitada por SCN. B) Quistes C) Quiste roto eclosionando huevos de SCN. (Ferraz & Brown, 2002)

Los agricultores generalmente, utilizan plantas GM con el gen que contiene el locus “Resistencia a *Heterodera glycine* 1” (*Rgh1*), el cual es capaz de impedir que se forme el sincitio (Baylees *et al.*, 2018).

Por otro lado, el uso de cultivos GM están siendo utilizados para combatir los cambios climáticos que está causando la contaminación. Unos de los factores que amenazan seriamente a la productividad de los cultivos son el estrés por sequía y la temperatura. El **maíz** es uno de los principales cultivos en el mundo y ocupa los primeros puestos de mayor producción, debido a su gran demanda (Yadava *et al.*, 2017). Wang y colaboradores llevaron a cabo un estudio a través de un análisis transcriptómico para encontrar un gen que responda adecuadamente ante situaciones de sequía y calor en plantas de maíz y se detectó el gen *WRKYII* inducido por la sequía por el factor de transcripción *ZmWRKY106* en el núcleo. Esto sugirió que *ZmWRKY106* puede mejorar la termotolerancia de las plantas transgénicas. Por otro lado, se detectó que este factor también mejora la tolerancia a la sequía y calor en *Arabidopsis* transgénica. Por lo que *ZmWRKY106* podría ser un buen factor de respuesta al estrés del maíz (fig. 13) (Wang *et al.*, 2018).

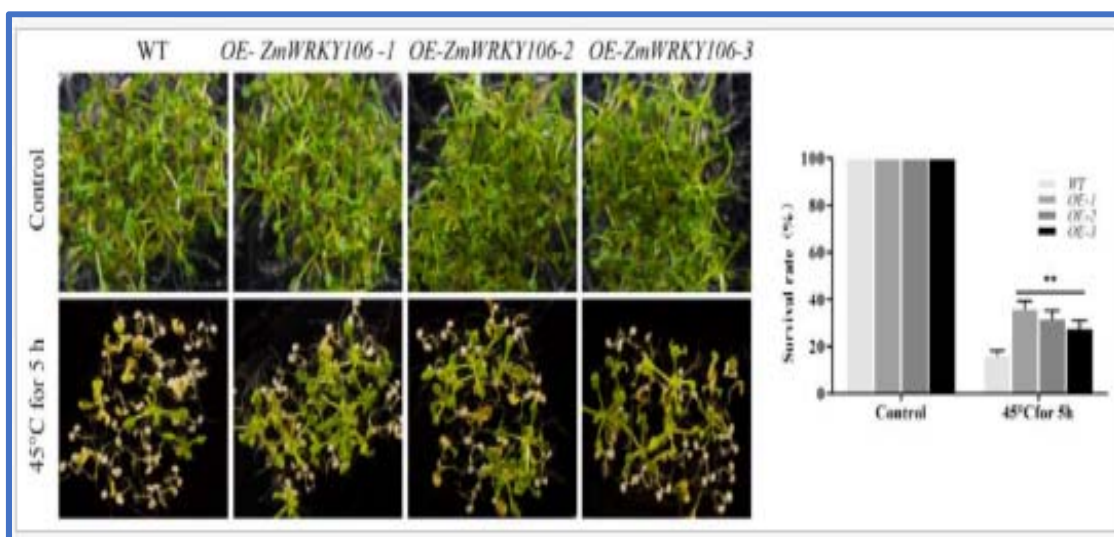


Figura 13. A través de un ensayo, Wang y colaboradores comprobaron que, a alta temperatura, la expresión de *ZmWRKY106* estaba regulada. Después de este resultado, se observaron los fenotipos entre la línea salvaje (WT) y líneas transgénicas con el factor de transcripción *ZmWRKY106* (OE) por debajo de 45 °C. Las tasas de supervivencia de las plantas transgénicas y WT fueron del 100% en condiciones normales, mientras que se exhibió una tasa de supervivencia más alta en las líneas OE que WT después del tratamiento térmico durante 5 h. Las líneas de sobreexpresión de *ZmWRKY106* tuvieron una tasa de supervivencia de más del 30%, en comparación con menos del 20% para las plantas WT después del tratamiento térmico (Wang *et al.*, 2018).

Los cultivos de **patata** son muy sensibles a la sequía, debido a su sistema de raíces poco profundas, afectando así al sistema vegetativo primario de los mismos. La Glicina Betaína (GB) es un compuesto osmoprotector general, que se encuentra en plantas, animales y microorganismos. Se sabe que su acumulación confiere resistencia en condiciones abióticas extremas como la sequía. La betaína aldehído deshidrogenasa (BADH) es la enzima de biosíntesis de GB que cataliza el betaína aldehído en GB. Hace pocos años, se hizo una patata transgénica con el gen BADH de espinacas impulsadas por el promotor inducido por estrés rd29A de *Arabidopsis thaliana* que confiere resistencia a sequía debido a la producción y acumulación de GB (Zhang et al. 2011).

La investigación en cultivos transgénicos es de gran utilidad para hacerlos resistentes a herbicidas y a condiciones medio ambientales de estrés. No obstante, dicha investigación debe ser controlada por organismos científicamente competentes (Ruíz, 2010) que comprueben si estas nuevas especies son más invasivas que las convencionales y, por tanto, pueden afectar aún más al ecosistema, poniendo en peligro al resto de seres vivos (Segura, 2018).

3.3 Medio ambiente

La contaminación ambiental es uno de los principales problemas a los que se hace frente actualmente a nivel mundial. Este hecho, afecta a los diferentes ambientes, como son el agua, el suelo, el aire y a su vez a la salud humana y el resto de seres vivos (Garzón, Miranda & Gómez, 2017). La mayoría de los productos contaminantes son producidos por procesos industriales, agrícolas, agropecuarios y clínicos, todos ellos llevados a cabo por la actividad antropogénica. Un aumento de la actividad de estos procesos, afecta gravemente al ambiente y, por tanto, a los seres vivos (Domínguez Gual, 2015). A través de la biorremediación se trata de paliar los problemas que causa la contaminación en el medio ambiente (López-Martínez, 2019). La lucha en contra de los daños al medioambiente lleva consigo la utilización no solo técnicas físicas o químicas, sino también el uso de los procesos metabólicos de microorganismos para intentar disminuir o eliminar sustancias contaminantes del medio ambiente.

3.3.1 Biorremediación

El término Biorremediación se entiende como el proceso en el cual, a través de la aplicación de microorganismos, hongos, plantas o enzimas, trata de restaurar el medio ambiente, eliminando así los efectos nocivos que causan los contaminantes ambientales (Prasad *et al.*, 2010). Existen numerosas investigaciones que demuestran cómo determinados microorganismos son capaces de biodegradar las sustancias contaminantes como los metales pesados y el plástico. Algunos **metales** no son biodegradables y su acumulación produce efectos nocivos en los tejidos, células y orgánulos (Wuana & Okieimen, 2011) y además entran a formar parte de la cadena alimentaria (Tchounwou *et al.*, 2012). Igualmente, se ha comprobado que los metales pesados son capaces de unirse a los sitios de unión de proteínas, eliminando los metales originales y por tanto provocando mal funcionamiento celular y mutaciones (Jaishankar *et al.*, 2014). Los metales pesados tienen diversas fuentes, tanto antropogénicas como naturales (Kapahi & Sachdeva, 2019) (fig.14). Metales como el hierro (Fe), cobre (Cu) o níquel (Ni) son frecuentes en aguas residuales de industrias.

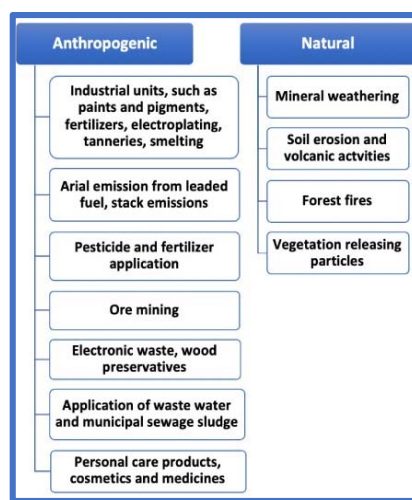


Figura 14. Fuentes antropogénicas y naturales de metales pesados.

(Kapahi & Sachdeva, 2019).

Los microorganismos juegan un papel importante en los ciclos biogeoquímicos de la eliminación de los metales pesados y estos dependen también del pH, temperatura, humedad y diversas condiciones ambientales a los que se puedan adaptar adecuadamente estos (Gadd, 2010). Por ejemplo, la llanura de Ganges (India) se caracteriza por presentar niveles de concentración de Arsénico (As) altos llegando a superar los límites y, por tanto, a ser contaminante. Este metal se puede presentar en su forma más tóxica y común, Arsenito (As (III)). Un estudio trata de aislar dos cepas bacterianas (AK1 y AK9) que pertenecen al género *Pseudomonas* obtenidas en la llanura de Ganges. Dicho aislamiento demuestra que ambas cepas son capaces de oxidar As (III) en As(V) (menos contaminante). Además, en dichas cepas se detectan, los

genes *aox* los cuales dan la capacidad oxidativa de As (III) a As(V). Cabe destacar, que los factores ambientales de temperatura y humedad afectan al crecimiento de AK1 y AK9, siendo su crecimiento óptimo con pH 7 y 30°C. Este estudio demuestra que, dichas cepas son también útiles en la oxidación de Pb (II), Cu (II), Ni (II) y Cr (IV), por lo que podrían considerarse en un futuro como posibles candidatos en la biorremediación de metales pesados (Satyapal *et al.*, 2018).

Por otro lado, el **plástico** es otro de los materiales que más está contaminando el planeta. La contaminación en hábitats marinos puede causar impactos negativos a nivel mundial, ya que es uno de los ecosistemas que más recursos importantes proporciona (Urbanek, Rymowicz & Mirończuk, 2018). Se prevé que la producción de plástico se duplicará en los próximos 20 años y alcanzará el cuádruple aproximadamente para 2050 (Ellen MacArthur Foundation, 2016). La presencia de microorganismos en el medio marino es muy abundante, a pesar de las diversas condiciones que pueden presentar (hielo, ambientes rocosos, hielo glaciario...) (Cameron, Hodson & Osborn, 2012). Por ello, los plásticos, tanto hundidos como en la superficie, no están libres de microorganismos (fig. 15) (Eich *et al.*, 2015).

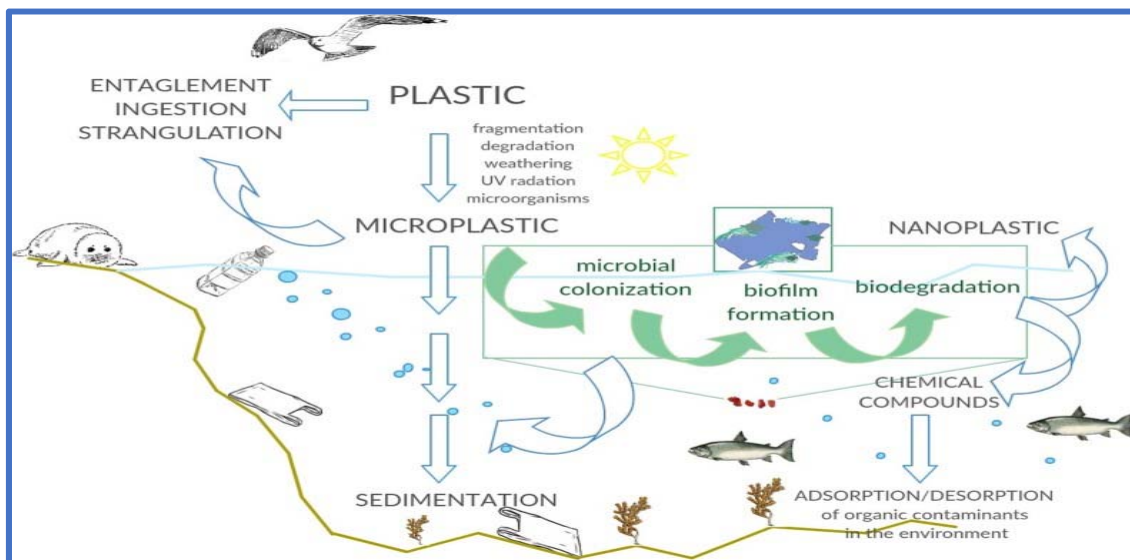


Figura 15. Interacciones entre organismos y microorganismos con residuos de plástico en un ecosistema acuático marino (Appl Microbiol Biotechnol, 2018).

Brunner y colaboradores, hicieron un estudio para detectar hongos aislados que fueran capaces de degradar Poliuretano (PU) y Polietileno (PE) en 13 muestras recogidas en la costa de Lake Zurich. De las 12 cepas de hongos detectadas, ninguna es capaz de degradar PE pero cuatro de las cepas (*Cladosporium cladosporoides*, *Xepiculopsis graminea*, *Griseofulvum Penicillium* y *Leposphaeria* sp.) son capaces de degradar PU, siendo más eficiente la degradación de la cepa *Cladosporium cladosporoides*. Adicionalmente, hicieron un ensayo con 21 cepas de hongos pertenecientes a otros ambientes para detectar si son capaces de degradar también PE, PU y polifenol con ácido tánico (TA), además de utilizar cepas de pudrición blanca (saprófitos de madera) que sean capaces de degradar lignina. Ninguna de estas 21 cepas es capaz de degradar PE, sin embargo, 3 de ellas (*Agaricus bisporus*, *Marasmius oreades* y *Pestalotiopsis microspora*) fueron capaces de detectar PU y degradarlo. (Brunner *et al.*, 2018). Por otro lado, un grupo de científicos japoneses recientemente han descubierto una nueva bacteria capaz de degradar tereftalato de etileno (PET) (Yoshida *et al.*, 2016) lo que desencadena que muchos otros investigadores quieran estudiar qué enzima contiene dicha bacteria. Esto podría ser útil en un futuro para introducir dicha enzima en la fabricación de plásticos para la fabricación de plásticos biodegradables para que, una vez que entren en contacto con el agua, los hongos comiencen a proliferar y a degradar el plástico (Brunner *et al.*, 2018).

La Biorremediación es otro de los temas de debate en la actualidad. Cabe la posibilidad de que se ofrezca en países en desarrollo, ya que su tecnología puede traer avances en sanidad y calidad de vida de los ciudadanos de países en desarrollo (Garzón, Miranda & Gómez, 2017). Por otro lado, hay productos contaminantes que no son susceptibles a la degradación biológica, y que, por tanto, la aplicación de la biorremediación en este caso, podría dar lugar a productos más tóxicos para el medio ambiente (Juwarkar, Singh & Mudhoo, 2010). Para que la Biorremediación avance, es necesario conocer a su vez las actividades de los microorganismos de interés, presentes en los sitios contaminados (Satyapal *et al.*, 2018). El estudio de la tecnología biorremediativa debe de seguir avanzando puesto que, es importante disminuir los productos

contaminantes, uno de los compromisos sociales para luchar contra el cambio climático y la contaminación de nuestro planeta.

4.CONCLUSIONES

1. Para conocer una ciencia es necesario saber acerca de su pasado; es imposible avanzar sin una perspectiva histórica.
2. El avance científico en Biología se basa en entornos transdisciplinarios apoyados en el desarrollo de la biotecnología.
3. Dichos entornos ofrecen beneficios para los retos que hoy plantea la humanidad.

Pequeño alegato:

La investigación científica es prioritaria para que una sociedad avance. Por tanto, sería necesario la implicación de políticas más decididas que incrementen el presupuesto en I+D+i y así nuestro país retenga y atraiga talento

5.BIBLIOGRAFÍA

Ahmad, N., & Mukhtar, Z. (2017). Genetic manipulations in crops: Challenges and opportunities. *Genomics*, 109: 494-505. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2017.07.007>

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2010). *Biología Molecular de la célula. Ediciones Omega* (Barcelona).

Aronson, J. K., & Ferner, R. E. (2017). Biomarkers—a general review. *Current protocols in pharmacology*, 76: 9-23. Doi: <https://doi.org/10.1002/cpph.19>

Astbury, W. T., & Bell, F. O. (1938). X-ray study of thymonucleic acid. *Nature*, 141: 747-748. Doi: <https://doi.org/10.1038/141747b0>

Avery, O. T., MacLeod, C. M., & McCarty, M. (1944). Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. *Journal of experimental medicine*, 79: 137-158. Doi: <https://doi.org/10.1084/jem.79.2.137>

Barcat JA. (2003). Robert Hooke (1635-1703). *Medicina (B.Aires)*, 63. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sciarttex&pid=S00025-76802003000600014>

Barcelos, L. S., Duplaa, C., Kränkel, N., Graiani, G., Invernici, G., Katare, R., ... & Simm, A. (2009). Human CD133+ progenitor cells promote the healing of diabetic ischemic ulcers by paracrine stimulation of angiogenesis and activation of Wnt signaling. *Circulation research*, 104: 1095-1102. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.192138>

Bayless, A. M., Zapotocny, R. W., Grunwald, D. J., Amundson, K. K., Diers, B. W., & Bent, A. F. (2018). An atypical N-ethylmaleimide sensitive factor enables the viability of nematode-resistant Rhg1 soybeans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115: E4512-E4521. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1717070115>

Bernal, M.L. (2015). La era de las ciencias ómicas. *Academia de Farmacia "Reino de Aragón"*

Berón, M. P. (2006). Historia de la teoría celular. *Universidad Nacional de Mar del Plata*. Disponible en: <http://cienciasvirtual.com/apunteseso/biogeo4eso/celula/documentos/teoriacelular.pdf>

Browne, J. (2016). Charles Darwin y la ideología. Reconsiderando la revolución darwiniana. *Rev Mètode*. Disponible en: <https://metode.es/revistas-metode/monograficos/charles-darwin-y-la-ideologia.html>

Brunner, I., Fischer, M., Rüthi, J., Stierli, B., & Frey, B. (2018). Ability of fungi isolated from plastic debris floating in the shoreline of a lake to degrade plastics. *PloS one*, 13. e0202047. Doi: 10.1371/journal.pone.0202047

Cameron, K. A., Hodson, A. J., & Osborn, A. M. (2012). Structure and diversity of bacterial, eukaryotic and archaeal communities in glacial cryoconite holes from the Arctic and the Antarctic. *FEMS Microbiology Ecology*, 82: 254-267. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2011.01277.x>

Campos, A. (2015). La célula. Trescientos cincuenta años de historia (1665-2015). *Actualidad médica*, 100: 155-158.

Carrel, A. (1913). Artificial activation of the growth in vitro of connective tissue. *Journal of Experimental Medicine*, 17: 14-19. Doi: <https://doi.org/10.1084/jem.17.1.14>

Caspersson, T., & Schultz, J. (1940). Ribonucleic acids in both nucleus and cytoplasm, and the function of the nucleolus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 26: 507-215. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.26.8.507>

Centro Virtual Cervantes (1997-2020). *Instituto Cervantes*. Disponible en: <https://cvc.cervantes.es/ciencia/cajal/default.htm>

Christou, P. (2013). Plant genetic engineering and agricultural biotechnology 1983–2013. *Trends in biotechnology*, 31: 125-127. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.01.006>

Pearse, A. E. (1951). A review of modern methods in histochemistry. *Journal of clinical pathology*, 4: 1. Doi: 10.1136/jcp.4.1.1

Cohen, S. N. (1977). Recombinant DNA: fact and fiction. *Western Journal of Medicine*, 126: 415.

Copelli, S.B. (2010). Genética: desde la herencia a la manipulación de los genes. *Fundación de Historia Natural Félix de Azara, Buenos Aires*.

Creus, N., Massó, J., Codina, C., & Ribas, J. (2002). Anticuerpos monoclonales en oncología. *Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona*, 26: 28-43.

Dallner, G., Siekevitz, P., & Palade, G. E. (1966). Biogenesis of Endoplasmic Reticulum Membranes: I. Structural and Chemical Differentiation in Developing Rat Hepatocyte. *The Journal of cell biology*, 30: 73-96. Doi: <https://doi.org/10.1083/jcb.30.1.73>

Davidson, R. L., & Gerald, P. S. (1976). Improved techniques for the induction of mammalian cell hybridization by polyethylene glycol. *Somatic cell genetics*, 2: 165-176.

De Carlos J. A., Borrel J. (2007). A historical reflection of the contributions of Cajan and Golgi to the foundations of neuroscience. *Brain Res Rev* 55: 8-16. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.03.010>

Domínguez Gual, M. C. (2015). La contaminación ambiental, un tema con compromiso social. *Producción+ Limpia*, 10: 9-21. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1909-04552015000100001

dos Santos Acunha, T. (2018). Metabolómica de compuestos bioactivos: nuevos desarrollos metodológicos y aplicaciones. *Doctoral dissertation*, Universidad Autónoma de Madrid.

Duchesneau, F. (1992). Cómo nació la teoría celular. *Mundo Científico*, 120: 26-37.

Eich, A., Mildenerger, T., Laforsch, C., & Weber, M. (2015). Biofilm and diatom succession on polyethylene (PE) and biodegradable plastic bags in two

marine habitats: early signs of degradation in the pelagic and benthic zone?. *PLoS One*, 10. e0137201.

Ferraz, L. & Brown, D. J. (2002). An introduction to nematodes: Plant nematology. *Pemsoft*.

Gadd, G. M. (2010). Metals, minerals and microbes: geomicrobiology and bioremediation. *Microbiology*, 156: 609-643. Doi: <https://doi.org/10.1099/mic.0.037143-0>

Gall, J. G., & Pardue, M. L. (1969). Formation and detection of RNA-DNA hybrid molecules in cytological preparations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 63: 378-383. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.63.2.378>

Gao, L., Gregorich, Z. R., Zhu, W., Mattapally, S., Oduk, Y., Lou, X., ... & Fast, V. G. (2018). Large cardiac muscle patches engineered from human induced-pluripotent stem cell-derived cardiac cells improve recovery from myocardial infarction in swine. *Circulation*, 137: 1712-1730. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030785>

García J. (2013). Guía Específica de trabajo sobre “Terapia Celular”. *INVESTIGA I+D+i*, 2013/2014. Fundación San Patricio.

García J & Benet I., (1999). Tratamiento de los linfomas con anticuerpos monoclonales. *Revisiones en Cáncer*, 4: 153-65.

Garzón, J. M., Miranda, J. P. R., & Gómez, C. H. (2017). Aporte de la biorremediación para solucionar problemas de contaminación y su relación con el desarrollo sostenible. *Universidad y salud*, 19: 309-318. Doi: <https://doi.org/10.22267/rus.171902.93>

Gillet, F. X., Garcia, R. A., Macedo, L. L., Albuquerque, E. V., Silva, M., & Grossi-de-Sa, M. F. (2017). Investigating engineered ribonucleoprotein particles to improve oral RNAi delivery in crop insect pests. *Frontiers in physiology*, 8, 256. Doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00256>

Giménez, J.C (2013). Una mirada a la reprogramación celular “Un camino de ida y vuelta”. *Hojitas de conocimiento IEDS*. Disponible en:

http://www.cab.cnea.gov.ar/ieds/images/extras/hojitas_conocimiento/ciencia/pag_95_96-gimenez_jc.pdf

Haase, A. T., Retzel, E. F., & Staskus, K. A. (1990). Amplification and detection of lentiviral DNA inside cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87: 4971-4975.

Hewezi, T., & Baum, T. J. (2013). Manipulation of plant cells by cyst and root-knot nematode effectors. *Molecular Plant-Microbe Interactions*, 26: 9-16. Doi: <https://doi.org/10.1094/MPMI-05-12-0106-FI>

Hooke, R. (1665). *Micrographia*. *AppLife*. Adaptación disponible en: <http://roslistonastronomy.uk/wp-content/uploads/2017/01/Project-Gutenberg-Robert-Hooke-Micrographia-accessed-240117.pdf>

Hornykiewicz, O., & Kish, S. J. (1984). Neurochemical basis of dementia in Parkinson's disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 11: 185-190. Doi: <https://doi.org/10.1017/S0317167100046382>

ISAAA, C. (2016). Global status of commercialized biotech/GM crops: 2016. *ISAAA Brief*, 52.

Jaishankar, M., Tseten, T., Anbalagan, N., Mathew, B. B., & Beeregowda, K. N. (2014). Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdisciplinary toxicology*, 7: 60-72. Doi: <https://doi.org/10.2478/intox-2014-0009>

Jiang, Y., Bo, F., SUN, J., Ma, X., Tuan, R. S., & CHU, H. T. (2019). Biomaterials and advanced biofabrication techniques in hiPSCs based neuromyopathic disease modeling. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7, 373. Doi: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00373>

Jiménez, L. F., & Merchant, H. (2003). *Biología celular y molecular*. Pearson educación.

Juwarkar, A. A., Singh, S. K., & Mudhoo, A. (2010). A comprehensive overview of elements in bioremediation. *Reviews in Environmental Science and biotechnology*, 9: 215-288.

Kanji, S., & Das, H. (2017). Advances of stem cell therapeutics in cutaneous wound healing and regeneration. *Mediators of inflammation*, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1155/2017/5217967>

Kanji, S., Das, M., Aggarwal, R., Lu, J., Joseph, M., Pompili, V. J., & Das, H. (2014). Nanofiber-expanded human umbilical cord blood–derived CD 34+ cell therapy accelerates cutaneous wound closure in NOD/SCID mice. *Journal of cellular and molecular medicine*, 18: 685-697. Doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.12217>

Kapahi, M., & Sachdeva, S. (2019). Bioremediation Options for Heavy Metal Pollution. *Journal of Health and Pollution*, 9: 191203. Doi: <https://doi.org/10.5696/2156-9614-9.24.191203>

Kaplan H & Reichert JM (2018) Antibodies to watch in 2018. *MAbs*, 10:183–203. Doi: <https://doi.org/10.1080/19420862.2018.1415671>.

Karamanou, M., Poulakou-Rebelakou, E., Tzetis, M., Androutsos, G. (2010). Anton van Leeuwenhoek (1632-1723): Father of micromorphology and discover of spermatozoa. *Rev argent microbiol.*, 42: 311-314

Karp, G. (2009) *Biología Celular y Molecular: conceptos y experimentos*. Ed. McGraw-Hill.

Kimiz-Gebologlu, I., Gulce-Iz, S., & Biray-Avci, C. (2018). Monoclonal antibodies in cancer immunotherapy. *Molecular biology reports*, 45: 2935-2940.

Klümper, W., & Qaim, M. (2014). A meta-analysis of the impacts of genetically modified crops. *PloS one*, 9. e111629. Doi: [10.1371/journal.pone.0111629](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111629)

Knoll, M., & Ruska, E. (1932). Beitrag zur geometrischen Elektronenoptik. I. *Annalen der Physik*, 404: 607-640. Doi: <https://doi.org/10.1002/andp.19324040506>

Knoll, M., & Ruska, E. (1932). Beitrag zur geometrischen Elektronenoptik. II. *Annalen der Physik*, 404: 641-661. Doi: <https://doi.org/10.1002/andp.19324040602>

Köhler, G., & Milstein, C. (1975). Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 256: 495.

Lee, S. H., Murthy, H. R., & Langburt, D. (2018). Stem-cell cardiospheres for myocardial regeneration: advancing cell therapy in myocardial infarction and heart failure. *The Journal of physiology*, 596: 3839. Doi: 10.1113/JP276660

Libro blanco de la Terapia Celular en España. Proyecto “RD16/0011/0001”, Plan Estatal de I+D+I 2013-2015, financiado por el Instituto de Salud Carlos III y cofinanciado por la Unión Europea (FEDER) “Una manera de hacer Europa”.

López-Martínez, R. M. (2019). Biorremediación: el poder en la naturaleza. *Revista de Biología Tropical, Blog-Blog*.

López-Muñoz F., Álamo C., García P., Boya J. (2006) Relevancia histórica de la teoría neuronal. Un siglo después del novel de Cajal: implicaciones psiquiátricas y psicofarmacológicas. *Psiqu. Biol.*, 13: 167-82. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1134-5934\(06\)75359-3](https://doi.org/10.1016/S1134-5934(06)75359-3)

Manzoni, C., Kia, D. A., Vandrovcova, J., Hardy, J., Wood, N. W., Lewis, P. A., & Ferrari, R. (2016). Genome, transcriptome and proteome: the rise of omics data and their integration in biomedical sciences. *Briefings in bioinformatics*, 19: 286-302. Doi: <https://doi.org/10.1093/bib/bbw114>

Maxam, A. M., & Gilbert, W. (1977). A new method for sequencing DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 74: 560-564. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.74.2.560>

Meister, G., & Tuschl, T. (2004). Mechanisms of gene silencing by double-stranded RNA. *Nature*, 431: 343. Doi: <https://doi.org/10.1038/nature02873>

Menasché, P. (2015). Stem cells for the treatment of heart failure. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 370. Doi: 10.1098/rstb.2014.0373

Miranda, M. C., Vermeer J. (2009). Anton van Leeuwenhoek: El arte y la ciencia de Delft unidos en su máxima expresión en el siglo de oro irlandés. *Rev méd Chile*. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v137n4/art17.pdf>

Mullis, K. B., & Faloona, F. A. (1989). Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. In *Recombinant DNA Methodology Academic Press*, 189-204. Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-765560-4.50015-0>

Normile, D. (2008). Reinventing rice to feed the world. *Science*, 321: 330-333. Doi: 10.1126/science.321.5887.330

Ohta, S., Imaizumi, Y., Okada, Y., Akamatsu, W., Kuwahara, R., Ohya, M., ... & Kawakami, Y. (2011). Generation of human melanocytes from induced pluripotent stem cells. *PLoS one*, 6. e16182.

Peddi, P. F., & Hurvitz, S. A. (2014). Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive metastatic breast cancer: latest evidence and clinical potential. *Therapeutic advances in medical oncology*, 6: 202-209. Doi: <https://doi.org/10.1177/1758834014539183>

Prasad, M. N. V., Freitas, H., Fraenzle, S., Wuenschmann, S., & Markert, B. (2010). Knowledge explosion in phytotechnologies for environmental solutions. *Environmental Pollution*, 158: 18-23.

Pimentel-Parra, G. A., & Murcia-Ordoñez, B. (2017). Células madre, una nueva alternativa médica. *Perinatología y Reproducción Humana*, 31: 28-33. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2017.10.013>

Pinazo-Durán, M. D. (2012). Genética y algo más. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 87: 35-37. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912012000200001

Quimby, E. H., & Feitelberg, S. (1963). Radioactive Isotopes in Medicine and Biology. *Basic Physics and Instrumentation. Academic Medicine*, 38: 616.

Ruiz, R. (2010). Biotecnología Agroalimentaria. *I Jornadas del campus de excelencia internacional agroalimentario*. Disponible en: https://helvia.uco.es/bitstream/handle/10396/6017/ceia3_9.pdf?sequence=1

Rodríguez, I. (2011). Historia de la Biología Celular. Síntesis histórica. *Historia de la Medicina*. Disponible en:

<http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/histologia/biologiadelcelulardesarrollohistorico.pdf>

Sabater, V., (2018). Alimentación en la prevención del Parkinson. Disponible en: <https://mejorconsalud.com/alimentacion-en-la-prevencion-del-parkinson/>

Sánchez-Cuevas, M. C. (2003). Biotecnología: Ventajas y desventajas para la agricultura. *Revista UDO agrícola*, 3: 1-11.

Satyapal, G. K., Mishra, S. K., Srivastava, A., Ranjan, R. K., Prakash, K., Haque, R., & Kumar, N. (2018). Possible bioremediation of arsenic toxicity by isolating indigenous bacteria from the middle Gangetic plain of Bihar, India. *Biotechnology reports*, 17:117-125. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.btre.2018.02.002>

Shamblott, M. J., Axelman, J., Wang, S., Bugg, E. M., Littlefield, J. W., Donovan, P. J., ... & Gearhart, J. D. (1998). Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95: 13726-13731. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.23.13726>

Segura, A. (2018). Alimentos transgénicos: todos los pros y contras que debes saber. *La vanguardia*. Recuperado de: <https://www.lavanguardia.com/comer/materia-prima/20180424/442902035279/transgenicos-pros-contras.html>

Takahashi, J. (2018). Stem cells and regenerative medicine for neural repair. *Current opinion in biotechnology*, 52: 102-108. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2018.03.006>

Takahashi, J. (2019). Preparing for first human trial of induced pluripotent stem cell-derived cells for Parkinson's disease: an interview with Jun Takahashi. *Regenerative medicine*, 14: 93-95. Doi: <https://doi.org/10.2217/rme-2018-0158>

Takahashi, K., & Yamanaka, S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126: 663-676. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>

Tam, J., & Merino, D. (2015). Stochastic optical reconstruction microscopy (STORM) in comparison with stimulated emission depletion (STED) and other

imaging methods. *Journal of neurochemistry*, 135: 643-658. Doi: <https://doi.org/10.1111/jnc.13257>

Tchounwou, P. B., Yedjou, C. G., Patlolla, A. K., & Sutton, D. J. (2012). Heavy metal toxicity and the environment. *In Molecular, clinical and environmental toxicology*, 133-164.

Thomas, M., White, R. L., & Davis, R. W. (1976). Hybridization of RNA to double-stranded DNA: formation of R-loops. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 73: 2294-2298. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.73.7.2294>

Thomson, J. A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S. S., Waknitz, M. A., Swiergiel, J. J., Marshall, V. S., & Jones, J. M. (1998). Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 282: 1145-1147. Doi: [10.1126/science.282.5391.1145](https://doi.org/10.1126/science.282.5391.1145)

Torreblanca, A., & López-Barea, J. (2005). Proteómica: conceptos, desarrollo actual y aplicación en monitorización ambiental. *Revista de Toxicología*, 22: 72-73. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91922207>

Urbanek, A. K., Rymowicz, W., & Mirończuk, A. M. (2018). Degradation of plastics and plastic-degrading bacteria in cold marine habitats. *Applied microbiology and biotechnology*, 102: 7669-7678.

Veraitch, O., Mabuchi, Y., Matsuzaki, Y., Sasaki, T., Okuno, H., Tsukashima, A., ... & Ohya, M. (2017). Induction of hair follicle dermal papilla cell properties in human induced pluripotent stem cell-derived multipotent LNGFR (+) THY-1 (+) mesenchymal cells. *Scientific reports*, 7: 1-13. Doi: <https://doi.org/10.1038/srep42777>

Vidal, D. R. (2018). Biotecnología de alimentos: de los transgénicos a la nutrición personalizada. *Nutrición Hospitalaria*, 35: 28-32.

von Ardenne, M. (1934). Beitrag zur Elektronenoptik Braunscher Röhren. *Zeitschrift für Physik*, 88: 251-259.

Wang, H., Wang, H., Shao, H., & Tang, X. (2016). Recent advances in utilizing transcription factors to improve plant abiotic stress tolerance by transgenic technology. *Frontiers in plant science*, 7: 67. Doi: <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00067>

Wang, C. T., Ru, J. N., Liu, Y. W., Li, M., Zhao, D., Yang, J. F., ... & Xu, Z. S. (2018). Maize WRKY transcription factor ZmWRKY106 confers drought and heat tolerance in transgenic plants. *International journal of molecular sciences*, 19: 3046. Doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19103046>

Watson, J. D., & Crick, F. (1953). A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171: 737-738

Wuana, R. A., & Okieimen, F. E. (2011). Heavy metals in contaminated soils: a review of sources, chemistry, risks and best available strategies for remediation. *Isrn Ecology 2011*. Doi: 10.5402/2011/402647

Yadava, P., Abhishek, A., Singh, R., Singh, I., Kaul, T., Pattanayak, A., & Agrawal, P. K. (2017). Advances in maize transformation technologies and development of transgenic maize. *Frontiers in plant science*, 7:1949. Doi: <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.01949>

Yoshida, S., Hiraga, K., Takehana, T., Taniguchi, I., Yamaji, H., Maeda, Y., ... & Oda, K. (2016). A bacterium that degrades and assimilates poly (ethylene terephthalate). *Science*, 351: 1196-1199. Doi: 10.1126/science.aad6359

Zhang, N., Si, H. J., Wen, G., Du, H. H., Liu, B. L., & Wang, D. (2011). Enhanced drought and salinity tolerance in transgenic potato plants with a BADH gene from spinach. *Plant Biotechnology Reports*, 5: 71-77.

