



CUADERNO N° 68. Métodos diagnósticos en medicina

Biotecnología y salud

Desde finales del siglo XIX, los progresos en las denominadas Ciencias de la Vida han permitido un aumento en la expectativa de vida de las personas y una mejora en su calidad de vida. Esto se vio favorecido por los avances logrados en las últimas décadas en el conocimiento de las estructuras y mecanismos moleculares que comprenden los procesos vitales, lo que ha permitido no sólo el desarrollo de nuevos fármacos sino también la mejora de los sistemas de prevención y diagnóstico de enfermedades.

En el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos utilizados en medicina han contribuido herramientas tecnológicas derivadas de la Ingeniería Genética, así como el desarrollo de nuevos productos, como los anticuerpos monoclonales y los biosensores que se detallan a continuación.

Uno de los proyectos, iniciado durante el siglo XX, fue el estudio del genoma humano que permite acelerar la identificación de genes causantes de enfermedades, lo que tendrá un impacto inmediato en la medicina. También, facilitará el desarrollo de herramientas diagnósticas que además de identificar individuos portadores de genes defectuosos permitirá en muchos casos conocer la enfermedad antes de que aparezcan los síntomas y practicar una medicina preventiva.

Sin embargo, vale la pena aclarar que en ocasiones se tiende a sobrestimar la contribución de la genética en la medicina actual, confundiendo hipótesis o indicios con aplicaciones concretas. Hasta el momento, la aplicación principal del conocimiento genómico en medicina es el análisis directo del ADN con fines diagnósticos, tanto en individuos en quienes se sospecha una enfermedad genética, como en el embarazo para descartar una alteración genética en el feto.

También suelen confundirse los métodos diagnósticos de la ingeniería genética con la terapia génica. Es importante dejar en claro que este no es un método de diagnóstico sino una estrategia para curar enfermedades causadas por un defecto en uno o varios genes. La terapia génica se presenta como una promesa terapéutica a futuro y consiste en la introducción de copias correctas de genes que puedan suplir la función del gen alterado.

El aporte de la biotecnología al diagnóstico de enfermedades infecciosas

Hasta hace poco tiempo el diagnóstico de enfermedades infecciosas consistía básicamente en el cultivo microbiológico, pruebas químicas y determinaciones en suero, métodos en general largos y tediosos que requieren mucha mano de obra y son difíciles de automatizar. La biotecnología moderna aporta nuevas herramientas diagnósticas que son especialmente útiles cuando los microorganismos causantes de las enfermedades son difíciles de cultivar, ya que permiten su identificación sin necesidad de aislarlos.

El desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico como los *anticuerpos monoclonales*, o aquellas que analizan directamente el material genético como la *hibridación* o la *secuenciación del DNA o RNA* con la ayuda de la técnica de *PCR* (reacción en cadena de la polimerasa, ver Cuaderno N° 67) ha

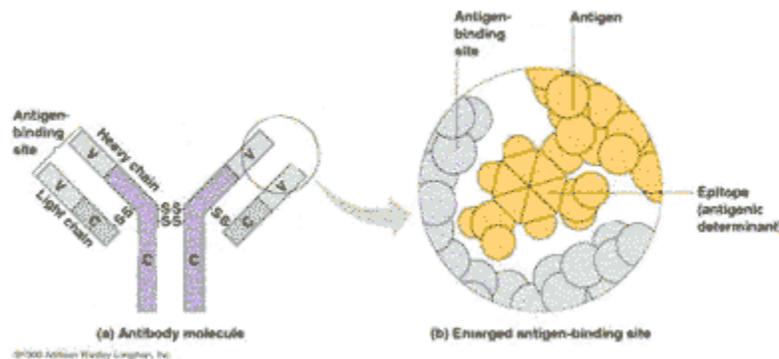
"El Cuaderno de Por Qué Biotecnología" es una herramienta didáctica creada y desarrollada por el equipo pedagógico del Programa Educativo Por Qué Biotecnología. Su reproducción está autorizada bajo la condición de que se aclare la autoría y propiedad de este recurso pedagógico por parte del Programa Educativo Por Qué Biotecnología.



sido un logro biotecnológico decisivo para introducir el concepto del diagnóstico rápido, sensible y preciso.

Los anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos son un tipo de proteínas llamadas *inmunoglobulinas* (Ig) que son producidas por los linfocitos B de la sangre. Se originan como una respuesta de defensa del sistema inmune ante la presencia de una molécula (proteína, azúcar, etc.) que es extraña al organismo, denominada *antígeno*. Los anticuerpos tienen la propiedad de unirse específicamente al antígeno y bloquearlo. Existen cinco clases de anticuerpos o inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgD, IgE, e IgM.



Fuente: www.biologia.edu.ar/inmunologia/immunidad.htm

<http://www.biologymad.com/master.html?http://www.biologymad.com/Immunology/Immunology.htm>

Explicación de la figura: Cada anticuerpo tiene dos sitios de unión para el antígeno. Las zonas de unión son variables (V), y son las que diferencian un tipo de anticuerpo de otro. En esta figura, se esquematizó un anticuerpo de la clase IgG humana. Los anticuerpos son moléculas cuya estructura básica incluye cuatro cadenas proteicas: dos cadenas polipeptídicas largas idénticas llamadas *cadenas pesadas* (o cadenas H, por *heavy*) y dos cadenas polipeptídicas cortas idénticas, llamadas *cadenas ligeras* (o cadenas L, por *light*). Las cadenas están ligadas por puentes disulfuro (unión por medio de átomos de azufre). Los anticuerpos se unen a antígenos específicos formando un complejo antígeno-anticuerpo, como una unión de tipo llave-cerradura. Los diferentes linfocitos B tienen la capacidad de producir una diversidad de anticuerpos que pueden unirse a diferentes partes del mismo antígeno. Cada una de ellas se llama *determinante antigénico* o *epítipo*.

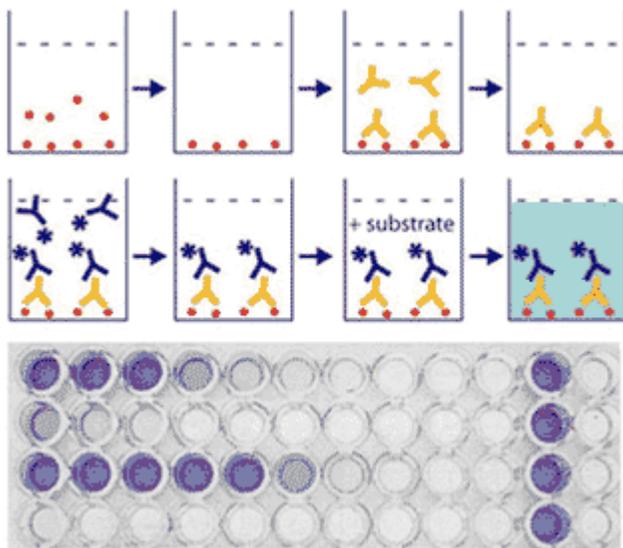
Los anticuerpos monoclonales son aquellos idénticos entre sí (clones) y que reconocen todos al mismo tipo de antígeno. El desarrollo de los anticuerpos monoclonales fue realizado por el biólogo alemán Georges Köhler y el biólogo molecular argentino Cesar Milstein en Cambridge (Inglaterra). Por este descubrimiento recibieron el premio Nobel en medicina en 1984.

"El Cuaderno de Por Qué Biotecnología" es una herramienta didáctica creada y desarrollada por el equipo pedagógico del Programa Educativo Por Qué Biotecnología. Su reproducción está autorizada bajo la condición de que se aclare la autoría y propiedad de este recurso pedagógico por parte del Programa Educativo Por Qué Biotecnología.



Los científicos unieron células productoras de anticuerpos (linfocitos B) con células de mieloma (cancerosas). Las células híbridas se conocen como *hibridomas* y producen las mismas moléculas de anticuerpos, de ahí el nombre de anticuerpos monoclonales. La importancia de este desarrollo es que el hibridoma puede mantenerse indefinidamente en cultivo (contrario a lo que sucede con los linfocitos B aislados, los cuales tienen un breve período de actividad). Como consecuencia, fue posible el cultivo de células de hibridomas en fermentadores para la producción en grandes cantidades de anticuerpos específicos contra un cierto antígeno.

Debido a esta propiedad de unirse específicamente a los antígenos, los anticuerpos monoclonales se utilizan para desarrollar métodos de análisis muy sensibles y precisos que permiten detectar la presencia de estos antígenos, como por ejemplo en la sangre, donde el mismo puede ser una sustancia libre, estar unida a otras sustancias o incluso formar parte de células aisladas u organismos completos, como virus o bacterias. Muchos de ellos son usados en análisis cotidianos de laboratorio como el **ELISA**, que detecta una amplia variedad de agentes infecciosos.



Explicación de la figura: En la técnica denominada *ELISA* se deja interactuar el suero del paciente (representado por puntos rojos) con un anticuerpo específico (en amarillo). Luego se agrega una inmunoglobulina unida con una enzima (en azul) que se une al anticuerpo humano. Finalmente se agrega un sustrato para la enzima. La enzima ligada al complejo actúa sobre el sustrato, produciendo cambio de color, que puede cuantificarse. El color que se produce es proporcional a la cantidad de anticuerpo específico que se fija al antígeno. En conclusión, la presencia de color indica la presencia del antígeno. Este método se utiliza en la detección de virus hepatitis, virus varicela-zoster, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, rotavirus, adenovirus, entre otros.

Análisis de ADN o ARN mediante PCR

La PCR o reacción en cadena de la polimerasa, es un procedimiento que sirve para obtener de forma sencilla y rápida millones de copias de un fragmento de ADN o ARN (ver Cuaderno N° 67). Esta técnica tiene un amplio campo de aplicación en la detección de mutaciones (cambios en las secuencias de ADN) responsables de las alteraciones genéticas. Se usa corrientemente en microbiología para la identificación de patógenos virales, bacterianos y se empleará para examinar la función y regulación de genes en la investigación del cáncer.

"El Cuaderno de Por Qué Biotecnología" es una herramienta didáctica creada y desarrollada por el equipo pedagógico del Programa Educativo Por Qué Biotecnología. Su reproducción está autorizada bajo la condición de que se aclare la autoría y propiedad de este recurso pedagógico por parte del Programa Educativo Por Qué Biotecnología.

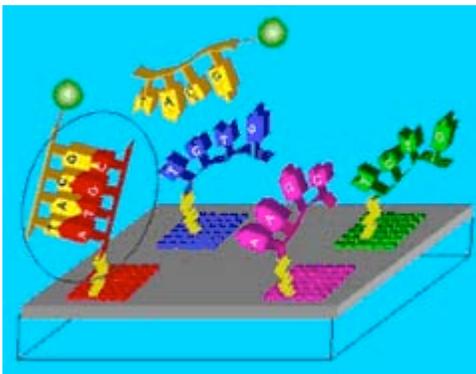


Recientemente se ha producido una verdadera revolución en los métodos de detección de esta enfermedad, con la puesta a punto de métodos moleculares basados en la amplificación de ADN a partir de ARNm (el intermediario en la síntesis de proteínas). A esta técnica se la denomina PCR de transcripción reversa (RT-PCR). El procedimiento consiste en amplificar fragmentos de ARNm portadores de los mensajes genéticos para la síntesis de proteínas características de la variante tumoral en estudio. Mediante RT-PCR es posible detectar la presencia de una célula cancerosa entre un millón de células normales.

Chips de ADN

Esta técnica se basa en la propiedad de *hibridación* del ADN, es decir que una hebra de simple cadena se unirá o apareará con otra de secuencia complementaria.

Los chips consisten en miles de gotas microscópicas unidas a un soporte sólido, frecuentemente de vidrio y cada gota contiene moléculas de ADN de cadena sencilla. El ADN de cada sector corresponde a una secuencia particular y son depositadas en el soporte por un robot. Los chips sirven para identificar las moléculas de ARN o de ADN contenidas en una determinada muestra (por ejemplo, tejido tumoral).



Fuente: http://ifos.ec-lyon.fr/images/3_puce_adn.html

Epígrafe: Chip de ADN en donde se observa los fragmentos de ADN de simple cadena unidos a una superficie. Al colocar la sustancia a analizar, las moléculas de ADN contenidas en ésta y que sean complementarias a las del soporte, se unirán y podrán ser identificadas. Para que las moléculas de ADN o ARN de la muestra puedan ser identificadas, se marcan antes de ser apareadas con las moléculas del chip (por ejemplo con un reactivo fluorescente, identificado con una esfera verde en el esquema). Un equipo especial permite localizar con cuál y con qué intensidad ha tenido lugar la hibridación y así conocer qué genes contiene la muestra.

Gracias a esta técnica, es posible el análisis simultáneo de miles de genes en un solo experimento. Progresivamente los chips también se están aplicando en el diagnóstico clínico y en terapéutica.

El desarrollo de muchas enfermedades así como también la respuesta de los pacientes a ciertos fármacos, viene dado por mutaciones de genes. A medida que se identifiquen dichos genes, los chips de ADN serán muy útiles para identificar los individuos con mayor riesgo de desarrollar una determinada enfermedad así como para escoger el tratamiento farmacológico personalizado más indicado. Actualmente, los chips de ADN permiten diferenciar subtipos dentro de un mismo tumor lo que facilita un pronóstico mucho más acertado y seguro.

"El Cuaderno de Por Qué Biotecnología" es una herramienta didáctica creada y desarrollada por el equipo pedagógico del Programa Educativo Por Qué Biotecnología. Su reproducción está autorizada bajo la condición de que se aclare la autoría y propiedad de este recurso pedagógico por parte del Programa Educativo Por Qué Biotecnología.

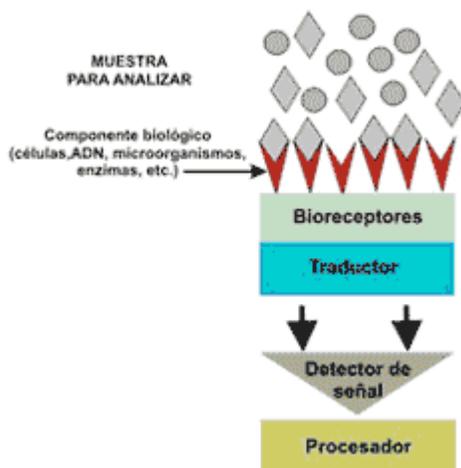


Biosensores

Un biosensor es un dispositivo de análisis que utiliza un ser vivo o un producto derivado de éste, habitualmente enzimas, capaces de modificar específicamente una sustancia contenida en una mezcla (sangre, orina, etc.). El compuesto modificado por la enzima se puede distinguir de distintas maneras, como por aparición de color o fluorescencia, generación de calor o por producción de algún compuesto fácil de analizar (oxígeno, agua oxigenada, etc.).

Los sensores enzimáticos más fáciles de utilizar y de mayor precisión contienen una enzima directamente unida a un elemento electrónico (por ejemplo, un electrodo de oxígeno) que mide la intensidad de la reacción enzimática y así determina la concentración del compuesto que se quiere analizar.

Hoy en día, se pueden obtener por biotecnología enzimas recombinantes en grandes cantidades, que resultan muy útiles para el diseño de numerosos sistemas de diagnóstico: analizadores automáticos de hospitales, tiras de diagnóstico individuales, biosensores electrónicos, etc.

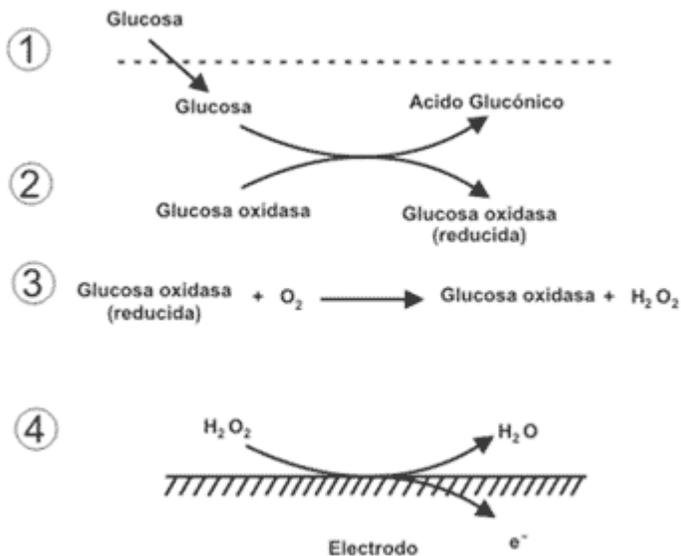


Fuente: <http://www.must.edu.my/~ccyeo/topics/biosensor.jpg>

Explicación de la figura: Un biosensor consiste en tres partes: un *componente biológico* (tejido, microorganismos, organelas, receptores celulares, enzimas, anticuerpos, ácidos nucleicos, etc.); un *sistema traductor* (asociado a los otros dos componentes, que traduce la respuesta biológica en una señal físico-química) y un *detector* (que capta la señal del traductor y la procesa)

El ejemplo más exitoso y difundido hasta el momento es el biosensor para medir la glucosa en sangre de pacientes diabéticos. Se trata de un dispositivo más pequeño que un teléfono celular, cuyo medio de reconocimiento es la enzima glucosa oxidasa.

"El Cuaderno de Por Qué Biotecnología" es una herramienta didáctica creada y desarrollada por el equipo pedagógico del Programa Educativo Por Qué Biotecnología. Su reproducción está autorizada bajo la condición de que se aclare la autoría y propiedad de este recurso pedagógico por parte del Programa Educativo Por Qué Biotecnología.



Fuente:

<http://www.agsci.ubc.ca/fnh/courses/food302/enzyme/aenzyme01a.htm>

Explicación: La glucosa en solución pasa a través de una membrana selectiva y se oxida a ácido glucónico por la enzima glucosa oxidasa presente en el biosensor. La glucosa oxidasa reducida reacciona con oxígeno y forma agua oxigenada (H_2O_2). El H_2O_2 produce una señal electrónica que puede ser procesada por el detector.

Perspectivas

A partir del estudio de las nuevas tecnologías utilizadas en el diagnóstico de enfermedades podríamos concluir, tomando las palabras de Albert Saxon en el libro "ADN, 50 años no es nada": "...Es verdad que la doble hélice del ADN no es el soporte del "libro de la vida", que la secuenciación del genoma explica una parte y no todo, que la secuencia muy bien conocida del genoma del virus del sida no explica el sida o que los oncogenes permiten luchar contra el cáncer. Pero esta etapa importante de la evolución de la biología ha abierto grandes perspectivas para el conocimiento de los fundamentos de la vida y para las biotecnologías."

ACTIVIDADES

Objetivos:

- Rever los conceptos introducidos en la sección teórica.
- Relacionar el texto con temas vinculados a la inmunología, la detección y prevención de enfermedades.
- Aplicar conceptos vinculados con la genética a la comprensión de sus aplicaciones prácticas.
- Conocer la aplicación de la ingeniería genética para el desarrollo de productos útiles para la salud humana.

Destinatarios y conceptos relacionados:

El tema abordado en este cuaderno se aplica preferentemente a los alumnos de Polimodal y es posible incluirlo al estudiar conceptos vinculados con el organismo humano, salud y enfermedad,

"El Cuaderno de Por Qué Biotecnología" es una herramienta didáctica creada y desarrollada por el equipo pedagógico del Programa Educativo Por Qué Biotecnología. Su reproducción está autorizada bajo la condición de que se aclare la autoría y propiedad de este recurso pedagógico por parte del Programa Educativo Por Qué Biotecnología.



enfermedades infecciosas y su prevención, sistema inmunológico, ADN, biotecnología moderna y técnicas de laboratorio para diagnóstico.

Consideraciones metodológicas:

Este cuaderno se centra en las aplicaciones de la biotecnología moderna en la salud humana. Este aspecto de las aplicaciones biotecnológicas es uno de los más valorados ya que repercute directamente en el bienestar individual y comunitario. Aunque, al igual que otros desarrollos científicos, genera controversia como consecuencia del desconocimiento y de la desinformación que existe en ocasiones en aspectos de índole económico, social, legal y ético. La información que aporta este cuaderno pretende contribuir a la llamada "sociedad del conocimiento" donde los ciudadanos sean capaces de valorar y discernir las ventajas y desventajas del avance científico actual.

Es interesante plantear en la clase el tema de la relación entre la ciencia básica y la ciencia aplicada, y la importancia de fomentar el desarrollo de la ciencia básica y el uso adecuado y responsable de los descubrimientos científicos y las nuevas tecnologías, para el progreso de un país. En este sentido, se sugiere fomentar el debate entre los alumnos sobre las nuevas aplicaciones de la biotecnología en el área de la salud y la percepción pública que estos generan.

El tema del uso de la biotecnología para el diagnóstico de enfermedades infecciosas permite plantear en el aula otras cuestiones interesantes. Entre ellas, resaltar que la producción de ciertas proteínas recombinantes usadas en diagnóstico son un proceso biotecnológico por el hecho de involucrar la acción de microorganismos en la obtención de un producto industrial para aplicación humana.

Se sugiere aprovechar este tema para trabajar con los alumnos temas tan actuales como las enfermedades de transmisión sexual como el SIDA: su prevención, detección y tratamiento.

Algunos esquemas que se emplean en el Cuaderno para explicar las técnicas de diagnóstico son complejos, por lo cual se sugiere trabajarlos en conjunto con los alumnos, de manera detallada y sugerir actividades para que los alumnos interpreten el esquema y lo expresen mediante un texto.

Actividad 1: Comprensión de los conceptos

Se sugiere realizar las siguientes preguntas a los alumnos, que ayudarán a rever y comprender el tema abordado:

1. En la introducción se indica que en los últimos años, la expectativa de vida de las persona ha aumentado. ¿A qué se refiere esta afirmación? **Nota para el docente:** esta pregunta intenta que los alumnos definan los conceptos de "expectativa de vida" e investiguen cuáles son sus valores en la actualidad y las comparen con décadas anteriores.
2. De las tecnologías desarrolladas en el cuaderno, ¿cuáles son las que se utilizan actualmente?
Rta: se utilizan los anticuerpos monoclonales, biosensores y el diagnóstico mediante PCR.

"El Cuaderno de Por Qué Biotecnología" es una herramienta didáctica creada y desarrollada por el equipo pedagógico del Programa Educativo Por Qué Biotecnología. Su reproducción está autorizada bajo la condición de que se aclare la autoría y propiedad de este recurso pedagógico por parte del Programa Educativo Por Qué Biotecnología.



- ¿Qué ventaja ofrece las técnicas de diagnóstico de enfermedades infecciosas basadas en técnicas de ingeniería genética respecto de las técnicas tradicionales? **Rta.** La ingeniería genética aporta nuevas herramientas diagnósticas que son especialmente útiles cuando los microorganismos causantes de las enfermedades son difíciles de cultivar, ya que permiten su identificación sin necesidad de aislarlos.
- ¿Qué es un anticuerpo y cuál es su función?
- ¿Qué característica especial tienen los anticuerpos monoclonales y cómo se obtienen?
- ¿Qué es una PCR? ¿En qué se diferencia de la RT-PCR? ¿Cuál es la importancia de analizar ARNm en vez de ADN? **Rta:** mediante la RT-PCR se obtienen una gran cantidad de fragmentos de ADN que son copia del ARNm complementario correspondiente. La importancia de esta técnica es que permite estudiar qué secuencias de ADN se están transcribiendo (de ADN a ARNm), o sea que genes “se están despertando” para finalmente dar las proteínas involucradas en ciertos procesos patológicos.
- ¿Cuál es el fundamento biológico de los chips de ADN? **Rta:** Se basa en la hibridación del ADN, en donde una molécula de simple cadena se unirá o apareará con otra de secuencia complementaria.
- ¿Cuáles son los componentes de un biosensor? **Rta:** componente biológico, traductor y detector.

Actividad 2. Obtención de interferón

El interferón es un producto químico producido por las células que sufren un ataque viral. Su función es alertar a las células para preparar la resistencia al ataque de los virus. Actualmente se conocen tres clases de interferones: alfa, beta (interferones tipo I) y el gamma. Uno de los primeros tipos de anticuerpos monoclonales producidos en ratones fueron los que reconocen al interferón humano. A continuación se presenta un esquema que representa este proceso y se proponen preguntas para interpretarlo.



"El Cuaderno de Por Qué Biotecnología" es una herramienta didáctica creada y desarrollada por el equipo pedagógico del Programa Educativo Por Qué Biotecnología. Su reproducción está autorizada bajo la condición de que se aclare la autoría y propiedad de este recurso pedagógico por parte del Programa Educativo Por Qué Biotecnología.



Preguntas para analizar el texto:

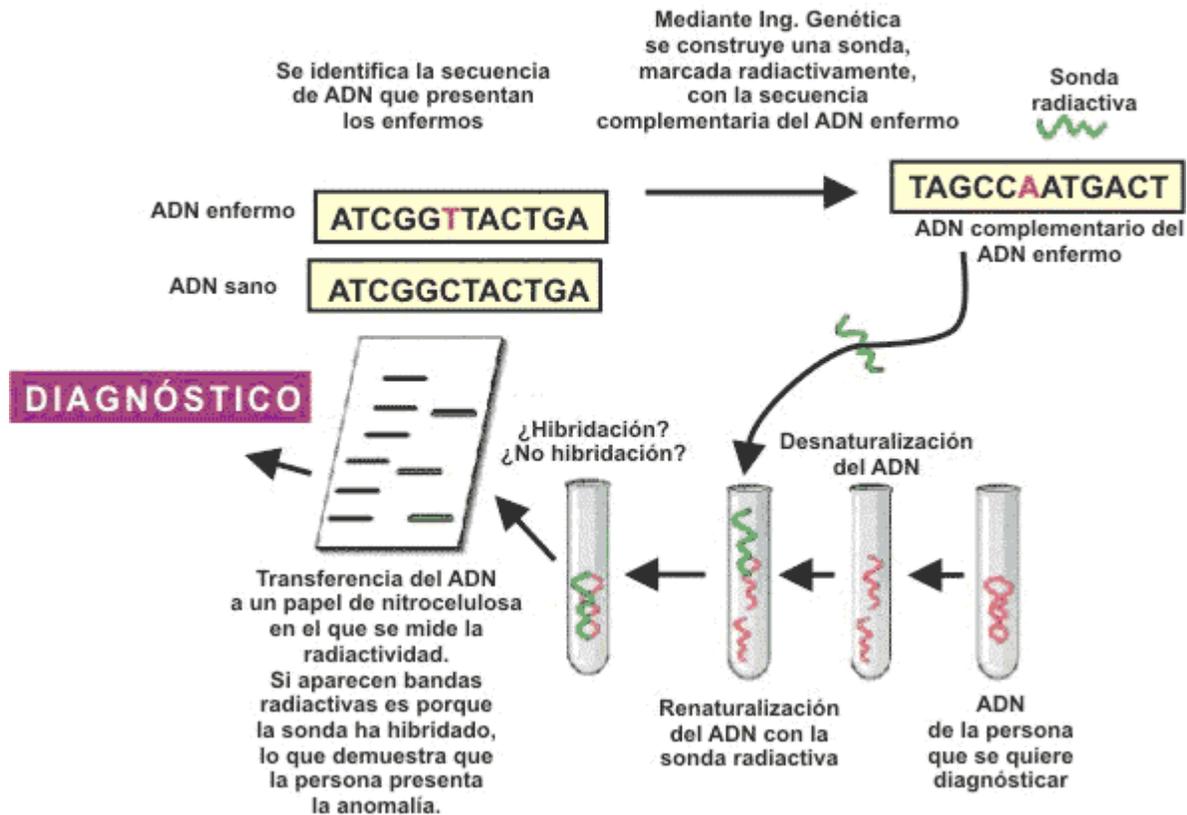
1. ¿Cuál sería el antígeno inyectado en los ratones? **Rta.** El antígeno (sustancia extraña) es el interferón humano.
2. ¿Qué sucede al inyectarse el interferón en los ratones? **Rta:** al tratarse de una sustancia extraña, se produce la respuesta inmune en el ratón, lo que hace que sus linfocitos B produzcan anticuerpos específicos para el interferón humano.
3. Entre qué tipos de células se forman los hibridomas? **Rta:** Se forman al unirse los linfocitos B activos de los ratones (que producen anticuerpos contra el interferón) y células cancerosas o mielomas.
4. Finalmente, ¿qué tipo de sustancia se obtiene? **Rta:** de los hibridomas activos, se obtiene gran cantidad de anticuerpos monoclonales específicos contra el interferón de tipo humano, el cual puede producirse en grandes cantidades, aislarse y purificarse.

Actividad 3: Interpretación de esquemas

En el siguiente esquema se muestra cómo se realiza el diagnóstico de una enfermedad genética mediante la técnica de hibridación de ADN. Se propone analizar el esquema, respondiendo las siguientes preguntas:



TÉCNICA DE HIBRIDACIÓN PARA DETECCIÓN DE ENFERMEDADES



Detección de enfermedades mediante hibridación de ADN

Preguntas:

1. ¿Cuál es el primer paso para realizar este tipo de técnicas? **Rta:** Se debe conocer el gen cuya mutación produzca la enfermedad estudiada.
2. Según las secuencias de la figura, ¿en qué difieren las secuencias del individuo sano con el enfermo? **Rta:** en el individuo enfermo, el gen posee una inserción de una base T en lugar de la base C del gen sano.
3. ¿Qué es una sonda radiactiva y para qué se emplea? **Rta:** la sonda radiactiva es una corta secuencia de ADN de simple cadena que es complementaria a la secuencia de ADN en estudio. En este caso se realizó una sonda que es complementaria a la secuencia del gen defectuoso. La radiactividad de la misma, permitirá su detección una vez realizado el ensayo.

"El Cuaderno de Por Qué Biotecnología" es una herramienta didáctica creada y desarrollada por el equipo pedagógico del Programa Educativo Por Qué Biotecnología. Su reproducción está autorizada bajo la condición de que se aclare la autoría y propiedad de este recurso pedagógico por parte del Programa Educativo Por Qué Biotecnología.



4. Antes de agregar la sonda, ¿qué tratamiento se le realiza al ADN del paciente que se está estudiando y con qué fin? Rta: el ADN en estudio se desnaturaliza, es decir se separan sus dos cadenas complementarias, quedando las hebras de simple cadena por separado. Este tratamiento se realiza para que la sonda radiactiva de simple cadena se una a su complementaria (si es que existe entre los fragmentos de ADN del paciente)
5. ¿Cuál es el resultado que indica una anomalía genética en el paciente? Rta: Al transferir las moléculas de ADN a un papel de nitrocelulosa y, si hubo hibridación entre la sonda radiactiva y una secuencia de ADN defectuoso del paciente, se observará radiactividad, concluyéndose que dicha persona posee la anomalía genética estudiada.

Material de consulta

- Libro "ADN, 50 años no es nada". Díaz, Alberto y Golombeck, Diego. Editorial Siglo XXI. Incluye un capítulo destinado a biotecnología y sus aplicaciones en el área de la salud.
- Biotecnología y salud. Artículo que responde a preguntas frecuentes sobre el tema. www.sebiot.org/espa/Biotecnologiaysalud.pdf
- Página de la Universidad Nacional del Nordeste que desarrolla conceptos de inmunología. www.biologia.edu.ar/inmunologia/immunidad.htm
- Boletín de un laboratorio de enfermedades infecciosas. Desarrolla distintas técnicas de diagnóstico. www.escuela.med.puc.cl/publ/Boletin/Laboratorio/LaboratorioMicro.html
- Artículo publicado por el Dr. Angel E. Bernal Baláez, Magister en histología y profesor asociado de la Facultad de odontología, Universidad Nacional de Colombia. El artículo desarrolla el tema de los anticuerpos monoclonales, su obtención y aplicación. <http://www.encolombia.com/odontologia/foc/foc20001-anticuerpos1.htm>
- Amgen. Empresa de Biotecnología con fines farmacéuticos. http://biotec.amgen.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/amgen/pak_biotec.inicio

"El Cuaderno de Por Qué Biotecnología" es una herramienta didáctica creada y desarrollada por el equipo pedagógico del Programa Educativo Por Qué Biotecnología. Su reproducción está autorizada bajo la condición de que se aclare la autoría y propiedad de este recurso pedagógico por parte del Programa Educativo Por Qué Biotecnología.