

Biotecnología



Juan P. Duque

Biotecnología

Panorámica de un sector



coordinadores de la colección:

Juan Vicente García Manjón y

José Luis Marín de la Iglesia

BIOTECNOLOGÍA

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

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del Copyright.

QR code es una marca registrada por Denso Wave, inc.

DERECHOS RESERVADOS 2010, respecto a la primera edición en español, por

© Netbiblo, S. L.

netbiblo

www.netbiblo.com

NETBIBLO, S. L.

c/. Rafael Alberti, 6 bajo izq.

Sta. Cristina 15172 Oleiros (La Coruña) – Spain

tlf: +34 981 91 55 00 • fax: +34 981 91 55 11

www.netbiblo.com

editorial@netbiblo.com

Miembro del Foro Europeo de Editores

ISBN: 978-84-9745-485-8

Depósito Legal: C-2492-2010

Directora Editorial: Cristina Seco López

Editoras: Lorena Bello y María Martínez

Imagen interior: © Photosani

Imagen cubierta: © paolo toscani

Producción Editorial: Gesbiblo, S. L.

Impreso en España – Printed in Spain

El autor

Juan P. Duque es Titulado Superior del CSIC y Doctor en Química. Realizó su tesis sobre Síntesis Asimétrica y ha participado en cursos y másteres sobre *Project Management*, Gestión Ambiental, Biotecnología Alimentaria, etc., y como ponente invitado en numerosas jornadas técnicas, mesas redondas y seminarios sobre gestión de I+D.

Ha trabajado como Director Técnico de plantas químico-farmacéuticas y alimentarias y como experto en consultoría medioambiental. Además, ha prestado asesoramiento a diversos proyectos de inversión de empresas de base tecnológica. Actualmente, representa al CSIC en el clúster de Biotecnología Agroalimentaria de Castilla y León.

Pocket Innova

La serie POCKET INNOVA nace con el objetivo de acercar la disciplina de la innovación a directivos, académicos, estudiantes y técnicos de empresa interesados en conocer el qué y porqué de la innovación en nuestros días.

En un mundo en constante cambio y evolución, la innovación se ha convertido en la respuesta natural de aquellos que desean aportar soluciones creativas, basadas en el conocimiento y que aporten valor a las organizaciones y a la sociedad.

POCKET INNOVA pretende abordar, con cercanía y rigor, las distintas temáticas que componen la innovación. Para ello, la colección se estructura en cinco grandes bloques temáticos:

- **Tecnología.** Esta sección tiene como objetivo acercar a los lectores la información sobre las tecnologías emergentes, los últimos avances y las aplicaciones a nuevos productos y servicios.
- **Financiación.** Desde las subvenciones hasta el capital riesgo, los *business angels*, el VII Programa Marco de I+D y un largo etcétera, conforman los mecanismos de financiación de la I+D+i, los cuales serán abordados en la serie de una forma clara y práctica.
- **Actores.** Existen multitud de organismos y expertos que trabajan en materia de innovación en España, desde los organismos públicos hasta los privados, fundaciones, centros tecnológicos, expertos, redes... El quién es quién de la innovación en España y en Europa es el objetivo de esta sección.
- **Gestión de la innovación.** Sección central de la serie, la cual incluye metodologías prácticas que se pueden aplicar a la gestión de la innovación en las organizaciones. Desde la implantación de sistemas de I+D+i hasta la gestión de proyectos tecnológicos; desde la vigilancia tecnológica hasta la propiedad industrial y la transferencia tecnológica, todos ellos son temas cruciales para la puesta en marcha de organizaciones innovadoras.
- **Capital humano y creatividad.** Las personas son el elemento central de la innovación, su conocimiento, la creatividad, el trabajo en equipo, el liderazgo para la innovación y muchos otros temas componen una atractiva temática que todos aquellos que quieran adentrarse en el mundo de la innovación deben conocer.

Introducción	11
1_ Poniendo las bases	
1_1 Comenzamos con el principio: El famoso ADN	18
1_2 Hablemos de genes	20
1_3 Ingeniería genética	21
1_4 Biotecnología Moderna.....	23
1_5 Concepto de empresa biotecnológica ...	27
1_6 Las empresas crean sector: Bioeconomía, <i>Bioscience</i> o sector biotecnológico	29
1_7 Blanca, roja y verde.....	32
2_ Las aplicaciones	
2_1 Los grandes campos de aplicación de la Biotecnología: ¿Para qué sirve?	34
2_2 Salud, medicina y productos farmacéuticos y veterinarios	35
2_3 Aplicaciones en agricultura y alimentación	50
2_3 Medioambiente y procesos industriales.....	57
3_ Situación actual del sector biotecnológico	
3_1 Qué sentido tiene analizar el sector	68
3_2 Número de empresas biotecnológicas...	69
3_3 Impacto socioeconómico de las empresas biotecnológicas	70
3_4 Los otros beneficios de la Biotecnología	75
3_5 Dónde se genera la Biotecnología: Las biorregiones	79
3_6 El caso de España	88
3_7 Una reflexión final	94

Introducción



Uno de los logros alcanzados por el ser humano en los tiempos modernos ha sido el control de los organismos vivos desde los niveles microscópicos de su identidad, es decir, desde eso que llamamos genes. El conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en los organismos vivos está sin lugar a dudas detrás del considerable aumento de la calidad de vida en nuestros países más desarrollados, en los que, por ejemplo, se ha duplicado la esperanza de vida con respecto a la que había hace apenas cien años.

Esto no quiere decir que el ser humano no haya manipulado organismos vivos a nivel microscópico desde los orígenes de la humanidad, poniéndolos a su servicio. Es conocida la antigüedad de la **cerveza** (ya la consumían los asirios hace más de cinco mil años) y del **vino**, pero también la leche fermentada que se tomaba en *Asia Central*, el Kéfir, etc. Y, por supuesto, el **pan**. Desde la *época de Moisés* (1.500 años antes de Cristo), los judíos conmemoran la Pascua o liberación de Egipto comiendo pan sin levadura para dar a entender que no había tiempo para dejar la masa fermentar porque había que comer apresuradamente para salir de *Egipto* (Éxodo 12:8-11).

Todos estos productos y bebidas son ejemplos de procesos fermentativos en los que intervienen microorganismos. Pero también el cruzamiento de especies vegetales y animales y la selección tradicional de variedades realizada durante siglos implica el manejo de material genético con una finalidad determinada. Hace más de diez mil años comenzaban a cultivarse en *Mesopotamia* **cereales y leguminosas** capaces de ser asimilados por los seres humanos. Los chinos comenzaron a cultivar **arroz** hace tres mil años. Y todo ello el ser humano lo ha venido haciendo mediante un aprendizaje tradicional, basado en la observación y en la experiencia del ensayo-error, seleccionando aquellas semillas más agradables para su consumo, menos tóxicas o más productivas. Algunas selecciones y variedades vegetales no eran toleradas a nivel digestivo o tenían mal sabor y se desechaban. Otras tenían malas propiedades a la hora de ser cocidas. Los cereales de la Antigüedad eran

muy diferentes a los de hoy en día, tanto es así que hay científicos que ven en el incremento de la **intolerancia al gluten** en nuestros países desarrollados (la tasa está en un caso de cada doscientos) un indicio para pensar que el trigo que consumimos está comenzando a ser un cereal "tóxico". Esperemos que este pronóstico tarde en cumplirse muchos años.

Más recientemente, en el siglo XIX, se comenzaron a aislar los primeros **microorganismos** (bacterias, levaduras y virus) y se investigaron por primera vez los procesos fermentativos (*Pasteur*). Por su parte los trabajos de *Mendel* dieron lugar a la genética...

Sin embargo, la novedad operada recientemente consiste en conocer exactamente en qué han consistido esas manipulaciones, aplicando el conocimiento científico al nivel constitutivo de la vida: el **ADN**.

Aunque la primera evidencia de que el ADN jugaba un papel fundamental en la transmisión de la información genética apareció ya en 1943, hubo que esperar a que los científicos *Watson* y *Crick* establecieran la estructura de doble hélice característica del ADN en 1953 para poder explicar cómo pasa la información genética de una generación a otra. Si nos imaginamos que la composición química del ADN representa las notas musicales aisladas, la elucidación de su estructura equivaldría a disponer las notas en un pentagrama y ser capaces de reconocer una melodía.

Nace así la denominada **Biotecnología Moderna**, como aquellos conocimientos dentro del área de la Biología y otras ciencias que, partiendo del descubrimiento de la estructura de doble hélice del ADN y sus implicaciones en los procesos celulares (expresión de proteínas, por ejemplo), permite modificar de forma selectiva la actividad de los organismos vivos buscando una utilidad práctica en diversos sectores. Concretamente, hablamos de sectores productivos tales como la **medicina**, la **agricultura**, la **alimentación**, la **energía**, el **medio ambiente** y la **producción industrial**.

En la **agricultura**, el conocimiento del ADN ha permitido aislar genes de interés para realizar mejora de especies vegetales de manera ágil y controlada, sin tener que depender de los clásicos cruzamientos del estilo de los que hacía *Mendel*. Lo mismo puede trasladarse al mundo de los **animales**, tanto de laboratorio como productivos (para consumo).

El ser humano es también destinatario final de la investigación biotecnológica ya que el descubrimiento de los mecanismos de acción de las células gracias al papel que juega el ADN en la función celular ha permitido diseñar **nuevos fármacos** y estrategias terapéuticas contra un gran número de enfermedades.

Pero si hasta ahora hemos hablado de ciencia (conocimientos) o de tecnología (ciencia aplicada), la Biotecnología Moderna es más. Hoy en día es un sector con entidad propia, un *sector basado en el conocimiento* y que genera necesariamente riqueza. Lo uno y lo otro van juntos en este caso.

En 1976 un científico americano y un empresario se alían para fundar una empresa en California, nace entonces *Genentech*, la primera empresa biotecnológica moderna. Hoy ya son más de seiscientas empresas biotecnológicas las que cotizan en bolsa en todo el mundo, generando productos con una cifra de negocio de unos treinta mil millones de dólares anuales. Este es un buen argumento para decir que estas bioempresas forman ya un sector económico propio.

Fruto de esta actividad empresarial son nuevos fármacos, productos agrarios y alimentarios mejorados, nuevas enzimas o biocatalizadores, nuevos materiales biodegradables (bioplásticos, fibras...), nuevos biocombustibles, etc.

En la Biotecnología Moderna deben quedar fuera aquellas empresas tradicionales que utilizan procesos fermentativos (bodegas, cerveceras, panificadoras) y productos tradicionales agrarios sin propiedades especiales.

¿Qué caracteriza entonces a este nuevo sector empresarial “biotecnológico”? Sin duda, su carácter innovador más allá de coyunturas económicas o modas. Estamos ante un sector innovador por naturaleza o, como se dice hoy en día, basado en el conocimiento, lo cual equivale a decir que apuesta por la investigación como fuente de nuevos productos y lo hace además con intensidad, empleando todos los recursos posibles para realizar proyectos de investigación y desarrollo, adquirir licencias de patente, etc.

De este modo, ya no tiene sentido hablar de la Biotecnología como ciencia, por un lado, y de las empresas que aplican esta ciencia por otro, sino que ambas realidades forman una sola, llamémosla como queramos (Biotecnología, Bioeconomía, Bio-“algo”...) en la cual el conocimiento científico y el quehacer empresarial van de la mano desde el principio, como la pareja en un baile de salón, acompañados y coordinados en todo momento.

El reto que debe afrontar este sector biotecnológico moderno no es otro que seguir avanzando en la generación de nuevo conocimiento científico y aprovechar toda la coyuntura empresarial existente en cada momento para generar nuevos productos y procesos, nuevas coreografías con cualquier tipo de música en el salón globalizado de nuestro mundo.



1_Poniendo las bases



1_1 Comenzamos con el principio: El famoso ADN

En la Biotecnología Moderna, o si queremos llamarla contemporánea, estas siglas juegan un papel trascendental. Hoy en día todo el mundo ha oído hablar de estas tres letras pero no todos son conscientes de lo que hay detrás de ellas.

Vamos al grano: ¿qué es el ADN? Es el material genético de todas las plantas, animales, bacterias y algunos virus. La respuesta es correcta, pero no aclara nada porque ¿qué es entonces eso del material genético? Empecemos de nuevo.

El ADN (o en inglés DNA) son la siglas del **ácido desoxirribonucleico** y, en contra de lo que pudiera parecer, no es una molécula química convencional, no tiene una fórmula precisa, sino que lo que estas siglas esconden es sencillamente el lenguaje que utilizan las células y los virus para crecer, multiplicarse, realizar determinadas funciones, etc. y que esta información pueda pasar a la siguiente generación de células. ¿No es esto lo que caracteriza a un ser vivo y lo distingue de una roca o un mineral, por ejemplo?

Por eso fue tan decisivo el que *Watson y Crick* dilucidaran en 1953 la estructura del ADN ya que es allí donde está la clave de toda esta organización que llamamos vida.

Químicamente, **el ADN está formado por la unión de tres fragmentos**: una molécula de azúcar (carbohidrato) de la familia de las *pentosas*, otra de fosfato que se une a la pentosa y una tercera molécula que contiene nitrógeno y se denomina base nitrogenada, que se une también al azúcar. El conjunto de estas tres moléculas unidas mediante un enlace químico covalente se denomina *nucleósido*. Como para el caso del ADN el azúcar es siempre el mismo (*desoxirribosa*) y las bases nitrogenadas son cuatro posibles (*adenina, guanina, citosina y timina*) resulta que tenemos cuatro tipos de nucleótidos, que se

designan por las letras iniciales de las bases nitrogenadas (A, G, C, T). Se sabía que los nucleótidos se enlazan unos con otros a través del grupo fosfato dando lugar a cadenas lineales largas de nucleótidos que se conocen como **ácidos nucleicos** (el ADN y el ARN son ácidos nucleicos), porque se encontraron por primera vez en el núcleo de las células y se relacionaron con los mecanismos de la proliferación celular. Lo que se ignoraba hasta el hallazgo de Watson y Crick era la forma tridimensional del ADN y sus propiedades químicas. Veámoslo ahora por encima.

La estructura del ADN contiene dos cadenas largas de nucleótidos entrelazadas como si fuesen dos hebras de un cordón retorcido. Es lo que se llama **estructura de doble hélice** (doble porque consta de dos hebras). La clave de esta estructura no está tanto en esta geometría aparentemente caprichosa, sino en la química, ya que sabemos que la unión que liga una hebra con otra es lábil, esto es, reversible. No es un enlace químico covalente, rígido, como el que une los átomos de un azúcar o de una proteína, sino que es un enlace más suave denominado enlace de hidrógeno, que se establece entre una base nitrogenada de una hebra y otra base nitrogenada de la otra hebra, y que en determinadas condiciones se deshace como cuando separamos dos trozos de imán con un pequeño esfuerzo.

Pero, aun sabiendo esto, el secreto del ADN seguía sin estar a la vista. Como en una novela de suspense el misterio permanecía bajo un código pendiente de descifrar, el oráculo de los dioses estaba velado a los humanos. Como en una melodía antigua, conocíamos las notas pero no sabíamos la escala, la métrica. El hallazgo sorprendente está en que el orden, secuencia, de las bases nitrogenadas en cada hebra de nucleótidos, es tal que determina el orden o secuencia de la otra hebra, ya que los enlaces de hidrógeno se establecen siempre entre la parejas *Adenina-Timina* y *Citosina-Guanina*. Esto equivale a decir que si conocemos la secuencia de nucleótidos (y, por tanto, de bases) de una de las hebras, tenemos automáticamente determinada cuál será la secuencia de bases de la otra hebra. Por eso se dice que una hebra o cadena de nucleótidos es complementaria de la otra.

Pues bien, una vez desvelado el misterio estamos en condiciones de comprender que lo que diferencia unos

organismos vivos de otros, genéticamente hablando, es sencillamente el **orden o secuencia de las bases nitrogenadas en las cadenas de ADN**.

Este hecho tiene una aplicación directa en la llamada Biotecnología forense. La secuencia del ADN de una persona obtenida a partir de muestras de pelo, sangre, piel o fluidos es tan exclusiva que sirve para identificarla como si de una huella se tratara, y de hecho se venido utilizando desde 1987 con validez legal en los tribunales para resolver crímenes, violaciones o casos de paternidad.

1_2 Hablemos de genes

Todos los organismos vivos que conocemos están formados por células, y en cada una de ellas existe un núcleo que contiene toda la información característica de la célula en cuanto a su función y propiedades. Dicha información es además transmisible a las células que de ella se deriven. Pues bien, esta información está codificada en paquetes que llamamos “genes” y que están presentes en los cromosomas de las células. **La estructura de los genes está formada por fragmentos de ADN;** un gen es, por tanto, un fragmento (o secuencia) de ADN. A su vez, el conjunto de genes de un organismo forma lo que se denomina “**genoma**”. Se calcula que el genoma humano está formado por 30.000 genes, en cambio la mayoría de plantas tienen en torno a 20.000, y las bacterias microscópicas como la *Escherichia coli* tiene cerca de 4.000.

Lo importante de los genes es que cada uno de ellos, es decir, cada secuencia de ADN contenida en ellos, es responsable de que la célula realice una función concreta; típicamente la producción de una determinada proteína. Cuando se dice que los genes tienen información nos referimos a que “codifican” una determinada proteína, es decir, que son los responsables de producir o “sintetizar”, en determinadas circunstancias y de forma específica, esa proteína.

El mecanismo por el cual un gen desencadena la cascada de reacciones químicas que da lugar a una proteína concreta se denomina **“expresión genética”**. Por eso resulta en muchos casos equivalente hablar de un gen o de su proteína asociada, si bien debemos dejar claro que las funciones fisiológicas y aplicaciones médicas, alimentarias, etc. las proporcionan, en general, las proteínas, nunca los genes.

A decir verdad no todos los fragmentos de ADN de los genes codifican proteínas, sino que hay algunos que sí lo hacen (**exones**) y otros que no (**intrones**). Por tanto, podemos decir que los genes, como fragmentos de ADN que son, contienen secuencias de exones e intrones. Algunos darán lugar a proteínas y otros no, lo cual no significa que éstos últimos no sean importantes. De hecho, cuando se publicó el genoma humano en 2003, una de las cuestiones que se plantearon los científicos fue si se debían investigar las regiones del genoma ya conocidas para intentar remediar las enfermedades y procesos asociados a ellas, o bien dirigirse hacia aquellas otras partes de la secuencia que no tenían función conocida hasta el momento y que representan más del 98% de toda la longitud del ADN.

1_3 Ingeniería genética

El término “ingeniería genética” puede usarse con poco rigor como sinónimo de Biotecnología, pero es más apropiado asociarlo al término “manipulación genética”. Por ésta última se entiende el conjunto de técnicas que hacen posible cortar genes del genoma de un organismo y trasladarlo (pegándolo) al genoma de otro. Esto es, en esencia, la **tecnología del ADN recombinante**, que conlleva pasar ADN de unas células a otras, sin ser necesariamente del mismo tipo. Evidentemente este juego se practica con una finalidad concreta y es posible hacerlo gracias al conocimiento que se dispone acerca de la identificación de cada uno de los genes y sus propiedades específicas.

Los primeros experimentos modernos de modificación genética comenzaron en los años setenta del siglo pasado, y en apenas dos décadas se consiguieron insertar genes

en bacterias, hongos y levaduras procedentes de células animales y de plantas, y viceversa.

Este juego en el que los científicos eran capaces de quitar y poner genes en cualquier clase de organismo vivo tenía una finalidad práctica cuando los microorganismos que se manipulaban tomaban parte en un proceso industrial, alimentario o en la agricultura. Sin embargo, la ciencia fue más lejos y los experimentos de manipulación de genes se comenzaron a realizar sobre células humanas y tejidos en los años noventa.

El éxito de todos estos experimentos sobre cualquier célula de cualquier ser vivo es consecuencia de la característica común a todas ellas: la presencia de fragmentos de ADN. Da igual que hablemos de plantas, de animales, de seres humanos, de bacterias, de levaduras; todas las células contienen ADN. Además, hemos visto que cada fragmento de ADN, cada gen, puede llevar asociada normalmente una función biológica, de ahí que la manipulación del ADN conlleve la aparición de nuevas propiedades, funciones, etc. Hoy en día la enorme información acumulada en las bases de datos de secuencias de ADN permite elegir aquellos genes o secuencias con una propiedad o función determinada, diríamos que casi a la carta. Tras ser identificado el gen o secuencia deseado se intenta multiplicar, es decir, producir en gran cantidad para utilizarlo industrialmente. Tal es el caso, por ejemplo, de la insulina, la cual se produce mediante una modificación genética operada en una bacteria; así, el cultivo industrial de esta bacteria y su posterior aislamiento del medio permite obtener la insulina sin necesidad de extraerla de animales.

Hasta hace pocos años (pongamos unos diez o quince), la insulina, la hormona de crecimiento y algunas inmunoglobulinas se obtenían mediante "Biotecnología" de una forma que hoy ya ha sido superada: se modificaban genéticamente vacas, ovejas e incluso cerdos con el fin de que produjeran estos productos y los secretaran en su leche. Una vez secretados, se extraían de la leche y se purificaban para su venta. Si tenemos en cuenta que la obtención de un cerdo transgénico necesitaba de tres a cinco años y casi cien millones de pesetas (por entonces era la moneda en curso) nos damos cuenta de

que este tipo de procesos, aun haciendo uso de técnicas biotecnológicas, no es competitivo. No es un proceso “moderno”. La autorización legal para obtener insulina mediante microorganismos modificados en lugar de animales enteros fue precisamente uno de los primeros logros de la empresa californiana *Genentech* allá por el año 1982 y desde entonces se obtiene de esta forma.

Ya hemos dicho que el ADN modificado en el laboratorio con un propósito concreto se denomina ADN recombinante. Los organismos vivos que incorporan este ADN modificado con respecto a su estructura original, incorporando la mayoría de las veces genes de otros organismos vivos distintos, se denominan **transgénicos**. Son los conocidos OMG u organismos modificados genéticamente.

El ARN (llamado ácido ribonucleico), junto con el ADN, se denominan conjuntamente ácidos nucleicos, y tienen en común el estar formados químicamente por un azúcar, fosfato y una base nitrogenada, pero el ARN tiene un azúcar distinto al del ADN, la ribosa, y además en lugar de tener *Timina* como una de sus bases nitrogenadas tiene otra nueva denominada *Uracilo*. Estructuralmente es también distinto al ADN porque los ARN tienen sólo una hebra o cadena de nucleótidos en lugar de la doble cadena típica del ADN. Esto es así porque gracias al ARN se produce la **síntesis de las proteínas**. Es decir, aunque la información necesaria para obtener las proteínas está contenida de forma latente en el ADN, es sólo a través del ARN llamado “mensajero” cómo se producen los procesos de transcripción y síntesis de proteínas, ya que cada grupo de tres nucleótidos de ARN determinan de forma específica la síntesis de un aminoácido y sabemos que las proteínas están formadas por secuencias de aminoácidos.

1_4 Biotecnología Moderna

El término “Biotecnología” fue acuñado por primera vez por un ingeniero húngaro llamado *Karl Ereky* en el año 1919 para referirse a los **conocimientos científicos y técnicos que permiten transformar materias primas en productos haciendo uso de organismos**

vivos. En definitiva, se trata de usar un organismo vivo con un fin industrial. Tradicionalmente, los procesos de fermentación y el cultivo de células eran las aplicaciones típicas de esta definición.

Si bien es cierto que el vocablo “Biotecnología” se utilizó durante muchos años como sinónimo de ingeniería genética, o ingeniería de ADN, hoy en día esta faceta del manejo de ADN es sólo una parte de la Biotecnología Moderna.

A nivel internacional, la Biotecnología Moderna se delimita según la acepción dada por la *Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico* (OCDE), la cual la definió en 2002 como:

“la aplicación de la ciencia y la tecnología en organismos vivos, así como en partes de los mismos, sus productos o modelos, para alterar materiales vivos o muertos para la producción de conocimiento, bienes y servicios.”

Este concepto teórico es tan general que resultaría imposible acotar con un rigor suficiente todos los datos, estadísticas y relaciones de un sector económico como el que nos ocupa. Tanto es así que la propia OCDE decidió añadir un listado de tecnologías que completen esta definición y sirvan para decidir lo que debe considerarse Biotecnología Moderna y lo que no. Esta lista se viene actualizando periódicamente por la OCDE (no es por tanto exhaustiva) pero básicamente incluye los siguientes grupos de “Biotecnologías” que denominaremos **lista complementaria de la OCDE.**

Básicamente, esta lista consta de cinco categorías: ácidos nucleicos, proteínas, metabolitos, tecnologías relacionadas con células y la quinta, a modo de cajón de sastre, se refiere a tecnologías auxiliares.

El lector más avanzado encontrará en el anexo al final del libro una breve descripción de las tecnologías más importantes de la lista de la OCDE:

- **AND/ARN, esto es, el código genético:** genómica, farmacogenómica, ingeniería genética, secuenciación-síntesis y aplicación, expresión génica.

- **Proteínas y otras moléculas, también llamadas “unidades funcionales”:** secuenciación y síntesis de proteínas y péptidos, nuevos métodos de administración de fármacos macromoleculares, proteómica, aislamiento y purificación de proteínas, señalización celular, identificación de receptores celulares.
- **Tejidos y cultivos celulares:** cultivo de células y tejidos, ingeniería de tejidos, fusión celular, vacunas, manipulación de embriones.
- **Procesos biotecnológicos:** fermentación usando biorreactores, bioprocesos, biorremediación, biofiltración y fitorremediación.
- **Organismos subcelulares:** terapia génica, vectores virales.
- **Bioinformática:** bases de datos de genomas y secuencias de proteínas, modelización de procesos biológicos complejos.
- **Nanobiotecnología:** aplicaciones de las técnicas de nano/microfabricación para construir aparatos para el estudio de sistemas biológicos, administración de fármacos, diagnóstico, etc.

Precisamente el uso de esta lista permite excluir del ámbito de la Biotecnología Moderna procesos de fermentación clásicos como el del vino, la cerveza, el pan, las almazaras, queserías, etc., la mejora tradicional de especies vegetales y el cultivo de células en general. Vemos, por tanto, que a la luz de esta definición la Biotecnología tradicional queda vacía de contenido y pasa a representar sencillamente un conjunto de sectores productivos tradicionales que, al menos estadísticamente, no deben mezclarse con las empresas biotecnológicas modernas.

Como remate final haremos algún comentario sobre la **formación universitaria en Biotecnología**. Una disciplina moderna como ésta no puede ser ajena a los estudios universitarios. De hecho son varias las universidades españolas que ofertan en la actualidad el Grado en Bioquímica y Biotecnología de forma similar a otros países europeos. Aunque no hay uniformidad en cuanto a la denominación del título universitario entre los países de Europa (*Bioquímica, Biología molecular y Biotecnología, Ciencias biomédicas, Ciencias bioquímicas, Ciencias de la vida, Biología y bioquímica aplicadas,*

Biología celular, Biotecnología molecular, Biología molecular, Bioinformática y genómica, Biotecnología vegetal, Ingeniería de bioprocesos, Biomedicina y biotecnología, Biotecnología alimentaria, Biotecnología y bioquímica médica, Bioquímica y farmacología, Ingeniería bioquímica, Biología celular y molecular, Ciencia biosanitaria, Biología humana, etc.) los contenidos básicos de estas titulaciones suelen incluir las siguientes materias a lo largo de tres años de estudio:

Tabla 1.1. Contenidos de las titulaciones de grado y posgrado en Bioquímica y Biotecnología en la Unión Europea.

Bloque temático	Peso relativo medio	Materias
Química	10%	Química general, inorgánica y orgánica.
Biología	10%	Biología celular, histología, genética y microbiología.
Matemáticas-física-informática	10%	Cálculo, álgebra, bioestadística, bioinformática.
Métodos instrumentales cuantitativos	10%	Ingeniería genética o clonación, análisis cuantitativo, proteómica, genómica y metabólica.
Bioquímica y biología molecular	25%	Macromoléculas, enzimología, biofísica, metabolismo y su regulación, expresión génica.
Integración fisiológica y aplicaciones de la bioquímica y la biología molecular	10%	Inmunología, biología del desarrollo, microbiología y virología, genómica de plantas, fisiología integrada, bioquímica clínica, patología molecular.
Bioingeniería y procesos biotecnológicos	25%	Procesos biotecnológicos, biorreactores.
Aspectos sociales y económicos de la Biotecnología	–	

Fuente: Elaboración propia a partir del *Libro Blanco de las titulaciones de grado y posgrado en Bioquímica y Biotecnología*, 2005.

1_5 Concepto de empresa biotecnológica

La definición de empresa biotecnológica no es trivial. Por lo que hemos visto hasta ahora parece claro pensar que una fábrica de cerveza, por ejemplo, no debe etiquetarse como empresa biotecnológica. Este tipo de distinciones son importantes a la hora de hacer estadísticas empresariales y conocer con cierto rigor cuáles son las dimensiones reales del sector biotecnológico en un país.

Según la OCDE, una empresa biotecnológica (*Biotechnology firm*) es aquella compañía que utiliza la Biotecnología en sentido moderno (es decir, alguna de las tecnologías de la lista complementaria de la OCDE) para **producir bienes o servicios**, o también para **realizar investigación y desarrollo en Biotecnología**.

Esta definición es muy amplia y poco operativa porque realmente recoge a todas las empresas que hacen “algo” en materia de Biotecnología. Por eso la OCDE ha creado dos categorías más concretas para dar cuenta de las empresas de este sector:

- **Empresas dedicadas a la Biotecnología:** son aquellas cuya actividad mayoritaria consiste en la aplicación de técnicas biotecnológicas para producir bienes, servicios o realizar investigación y desarrollo en Biotecnología. Este es el tipo de empresas propiamente biotecnológicas.
- **Empresas que realizan investigación y desarrollo en Biotecnología:** son aquellas que realizan investigación y desarrollo (I+D) en Biotecnología. Se etiquetan como “dedicadas a la I+D biotecnológica” aquellas que dedican más del 75% de su I+D a la Biotecnología.

El problema de esta clasificación es que puede haber empresas que realicen I+D en Biotecnología y que no se consideren biotecnológicas porque sus labores de investigación en el área de Biotecnología no son mayoritarias. Otras veces los países realizan estadísticas considerando

mezcladas las empresas que realizan Biotecnología tradicional y no se ciñen a la lista complementaria de la OCDE, como es el caso de Japón. A pesar de todas estas, dificultades, esta clasificación se utiliza en más de veinte países desarrollados y es la única clasificación internacionalmente aceptada.

Debemos decir que la propia OCDE ha ido cambiando la denominación usada para referirse a las empresas biotecnológicas. Así por ejemplo, hasta 2006 el concepto

Tabla 1.2. Clasificación de empresas biotecnológicas adaptada a la situación española.

Empresas completamente dedicadas a la Biotecnología (ECDB)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Más del 80% de su actividad es Biotecnología. ➤ Más del 50% de su facturación total es atribuida a la Biotecnología. ➤ Inversión: apuesta clara por hacer I+D+i en Biotecnología en España (instalaciones de investigación). ➤ Se presentan a las convocatorias de proyectos de investigación en Biotecnología en España.
Empresas parcialmente dedicadas a la Biotecnología (EPDB)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Alguna de sus líneas principales de negocio es Biotecnología, sin llegar a suponer el 80% de la actividad total de la empresa. ➤ Una parte de su facturación es debida a la Biotecnología. ➤ Inversión: apuesta clara por hacer I+D+i en Biotecnología en España (instalaciones de investigación). ➤ Se presentan a proyectos de investigación en Biotecnología en España.
Empresas usuarias de Biotecnología (EUB)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Alguna de las líneas principales de negocio de la empresa está basada en la Biotecnología. ➤ Una parte de su facturación está relacionada con la Biotecnología.
Empresas de servicios de la industria biotecnológica (ESIB)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Consultorías, asesorías, etc. ➤ Bioinformática. ➤ Empresas comercializadoras de productos biotecnológicos (no hacen I+D+i en España). ➤ Otros servicios auxiliares.

Fuente: Fundación Genoma España, 2005.

que se usaba era el de “compañías activas en Biotecnología” para designar a las empresas dedicadas a la Biotecnología. Por su parte, en nuestro país la *Fundación Genoma España* ha introducido en sus informes anuales nuevas categorías de empresas adaptadas a la situación española pero basándose en los grupos anteriormente comentados de la OCDE (véase la Tabla 1.2).

El panorama se completa con la clasificación que hace el Instituto Nacional de Estadística (INE) sobre resultados en Biotecnología dentro de la *Encuesta de actividades de investigación y desarrollo*:

- Empresas que realizan actividades de I+D relacionadas con la Biotecnología.
- Empresas que realizan I+D en Biotecnología.

Además incluye una estadística sobre empresas según la Biotecnología que utilizan: el código genético, las unidades funcionales, cultivos e ingeniería celular y de tejidos, bioprocesos, organismos subcelulares y otros, ciñéndose de este modo a la lista complementaria de la OCDE.

1_6 Las empresas crean sector: Bioeconomía, *Bioscience* o sector biotecnológico

Un grano no hace el granero pero en los últimos años la proliferación de empresas que realizan Biotecnología ha dado lugar a un sector nuevo, difícil de catalogar porque incluye productos y servicios afines a casi treinta segmentos comerciales y porque sus actividades no se pueden clasificar en un único lugar.

Los autores americanos hablan de *Biosciencias* para referirse a todas aquellas empresas biotecnológicas que forman este sector, ya que el término *Bioscience* y *Life Science* se vienen utilizando como sinónimos o equivalentes a Ciencias de la vida o Biociencias. Otros hablan de *bioempresas* queriendo traducir de alguna forma ese concepto.

En cualquier caso estamos ante un sector muy especial formado por empresas con un perfil común a nivel mundial.

Se trata de **empresas muy jóvenes**, con menos de diez años de andadura, con pocos trabajadores (menos de cincuenta) pero muy cualificados, nacidas en entornos académicos y localizadas en zonas geográficas con elevada actividad investigadora, con grandes dificultades de financiación pero que realizan grandes gastos en investigación en términos relativos y, en general, muy activas en todos los campos empresariales aunque con poca experiencia en gestión.

Con estos ingredientes el sector emergente de las Bioempresas tiene su impacto propio en la economía global, y por eso hablamos también de la Bioeconomía para referirnos a este aspecto.

La consultora *Battelle* ha identificado dentro del sector biotecnológico empresarial cuatro subsectores destacados:

- 1. Producción agrícola y productos químicos** (bioetanol, biofertilizantes).
- 2. Fármacos y productos para el diagnóstico.**
- 3. Aparatos y equipos médicos.**
- 4. Investigación y laboratorios.**

El gobierno americano, a efectos estadísticos, ha elaborado un sistema de clasificación de actividades empresariales similar al CNAE español (véase más adelante en este mismo epígrafe) y que se denomina NAICS (*North American Industry Classification System*). En la siguiente lista resaltamos algunos subsectores industriales potencialmente relevantes a efectos biotecnológicos:

Agricultura y productos químicos

- 311221 Molienda húmeda de maíz.
- 311222 Procesado de soja.
- 311223 Procesado de otras semillas oleaginosas.
- 325193 Fabricación de alcohol etílico.
- 325199 Fabricación de otros compuestos orgánicos de base.
- 325221 Fabricación de fibra celulósica.
- 325311 Fabricación de fertilizantes nitrogenados.

- 325312 Fabricación de fertilizantes fosfatados.
- 325320 Fabricación de pesticidas y otros agroquímicos.

Medicamentos y productos farmacéuticos

- 325411 Fabricación de fitosanitarios.
- 325412 Fabricación de productos farmacéuticos.
- 325413 Fabricación de sustancias para diagnóstico *in vitro*.
- 325414 Fabricación de otros productos biológicos.

Aparatos y equipos médicos

- 334510 Fabricación de aparatos de electromedicina.
- 334516 Fabricación de instrumental para laboratorios de análisis.
- 334517 Fabricación de aparatos de irradiación.
- 339111 Fabricación de mobiliario y aparatos de laboratorio.
- 339112 Fabricación de instrumental médico y quirúrgico.
- 339114 Fabricación de suministros y equipos dentales.
- 339115 Fabricación de equipamiento oftalmológico.
- 339116 Laboratorios dentales.

Laboratorios médicos, de ensayo e investigación

- 541380 Laboratorios de ensayo.
- 541710 Investigación y desarrollo en ciencias de la vida, ingeniería y física.
- 621511 Laboratorios médicos.
- 621512 Centros de diagnóstico por imagen.

En España, la *Clasificación Nacional de Actividades Económicas* (CNAE) utilizada por el INE recoge solamente el epígrafe **“72.11 investigación y desarrollo experimental en Biotecnología”**, con lo cual no contempla de forma adecuada el sector. Para ser justos, debemos decir que en España no hay cultura de sector biotecnológico, y en su lugar muchas entidades públicas como el INE consideran que la Biotecnología, desde el punto de vista empresarial, es un sector “horizontal”.

Juzgue el lector la importancia del detalle que acabamos de comentar cuando veamos con más profundidad en el tercer capítulo las repercusiones del sector biotecnológico a nivel mundial y su comparación con España.

1_7 Blanca, roja y verde

Podría ser la bandera de Hungría, de Italia, de Bulgaria, pero también de la India, de México o de Costa de Marfil, pero no: son los colores de la Biotecnología según su sector de aplicación.

- ▼ **Biotecnología blanca:** también llamada Biotecnología industrial. La Biotecnología blanca es la aplicación de técnicas biotecnológicas para mejorar procesos industriales o crear nuevos procesos.
- ▼ **Biotecnología roja:** la Biotecnología roja, o la Biotecnología de la salud, es la más visible y se dedica a la prevención, diagnosis y tratamiento de un gran número de enfermedades nuevas o conocidas.
- ▼ **Biotecnología verde:** la Biotecnología también se puede poner al servicio de la mejora de características de plantas o animales de un modo más rápido y eficiente.

Rizando un poco más el rizo, se empieza ya a hablar también de Biotecnología azul para referirse a la que se dedica a las aplicaciones de los microorganismos y productos de origen marino, especialmente en el diseño de nuevos fármacos. Y también de Biotecnología gris para referirse a las aplicaciones ambientales específicamente. Yo, personalmente, añadiría la Biotecnología negra para referirme a las aplicaciones funerarias y forenses.

En definitiva, la Biotecnología camina hacia un arco iris de aplicaciones, como veremos en el próximo capítulo.

2_Las aplicaciones



2_1 Los grandes campos de aplicación de la Biotecnología: ¿Para qué sirve?

Sabemos qué conocimientos comprende la Biotecnología, hemos visto que hay empresas que utilizan algunas de las herramientas biotecnológicas, pero nuestra pregunta es ahora: ¿qué utilidad tiene la Biotecnología Moderna? ¿Qué aplicaciones reales se están generando en la actualidad?

Tabla 2.1. Clasificación de las aplicaciones de la Biotecnología.

Salud, medicina, farmacia	Productos terapéuticos para humanos.	<ul style="list-style-type: none"> ▼ Fármacos, medicamentos huérfanos y a medida. ▼ Terapias celulares. ▼ Terapias génicas. ▼ Vacunas terapéuticas.
	Productos terapéuticos para animales.	<ul style="list-style-type: none"> ▼ Hormonas y sustancias recombinantes. ▼ Antiinfecciosos.
	Diagnóstico molecular.	<ul style="list-style-type: none"> ▼ Test de proteínas. ▼ Imagen molecular. ▼ Test basados en ADN. ▼ Test genéticos.
	Vacunas.	
Agricultura y alimentación	Aplicaciones en ganadería, piscicultura, acuicultura, apicultura.	
	Cultivos y explotaciones forestales.	
	Biorrefinerías.	
Procesos industriales, medioambiente y energía	Carburantes, productos químicos y materiales.	<ul style="list-style-type: none"> ▼ Biocarburantes. ▼ Productos químicos. ▼ Polímeros. ▼ Catalizadores.
	Procesos de la industria alimentaria.	
	Procesos de la industria textil y curtidos.	
	Papel y cartón.	
	Biorremediación.	

Fuente: Elaboración propia.

Lo más fácil para entrar en este vasto capítulo es agrupar las aplicaciones de la Biotecnología en tres grandes categorías: salud, agroalimentación y procesos industriales. Esta división es congruente con los sectores biotecnológicos rojo, verde y blanco, respectivamente. En la Tabla 2.1 vemos un esquema general de las aplicaciones que trataremos después.

A continuación hablaremos un poco de las aplicaciones más importantes. Remitimos al lector más especializado a la bibliografía y referencias al final de este libro.

2_2 Salud, medicina y productos farmacéuticos y veterinarios

Este parece el campo más amable de entre las aplicaciones de la Biotecnología, aunque tiene sus agujeros negros. Pero vayamos a los aspectos positivos. La Biotecnología está contribuyendo cada vez más al descubrimiento de nuevos fármacos, la producción de otras sustancias farmacéuticas y también como conjunto de técnicas o herramientas para investigación.

Más del 20% de las medicinas del mercado son biotecnológicas, como por ejemplo algunos anticuerpos y enzimas, y casi la mitad de las sustancias que se vienen empleando en los ensayos clínicos proceden directamente de la Biotecnología.

¿Cómo se obtienen estas nuevas medicinas y productos? A través de la modificación genética de células animales y vegetales, bacterias, virus y levaduras que producen esas sustancias para ser usadas después en humanos (medicina) o en animales (veterinaria), si bien la mayor rentabilidad que ofrece el mercado de la salud humana hace que se invierta preferentemente en las primeras.

La identificación de estas nuevas sustancias en el ámbito de la salud humana ha sido posible gracias a la comprensión a nivel molecular de los mecanismos por los que se producen las enfermedades. Nació así la denominada "Biomedicina", con el objetivo de comprender el funcionamiento del cuerpo humano a partir del conocimiento, no sólo de las funciones de los genes,

sino de su estructura, sus interacciones con las proteínas y otros metabolitos de las células y órganos.

Junto a los ensayos de laboratorio, *in vitro*, los animales de experimentación juegan un papel decisivo en muchos casos para ensayar sobre ellos dichas sustancias. El propio desarrollo de animales de laboratorio a medida, alterando sus genes de forma selectiva para producir una determinada enfermedad o patología (**animales transgénicos**) da lugar a modelos de enfermedades que ayudan a seleccionar futuros tratamientos en medicina humana.

La publicación de la secuencia del genoma humano en el año 2003 es, sin duda, un hito en la historia del conocimiento humano y gracias a él hemos podido constatar que el 99% de los genes de ratón son similares a los genes de un ser humano. Por este motivo se utilizan con tanta profusión ratones transgénicos como modelos de enfermedades. Lo cual no quiere decir que la terapia que funciona en un ratón enfermo sirva para un ser humano. No debemos, por tanto, supervalorar el uso de animales de experimentación.

¿Quiere esto decir que los genes condicionan la mayor parte de las enfermedades y, en consecuencia, se heredan? No, ciertamente. Lo que sí ocurre es que **muchas enfermedades conocidas tienen una base genética**, lo cual no quiere decir que se hereden de padres a hijos. Así, por ejemplo, en el **caso del cáncer**, tan sólo un 4% de los más de doscientos tipos de cáncer pueden tener asociados factores hereditarios, si bien es verdad que en este porcentaje estarían incluidos algunos tan relevantes como el cáncer de piel o melanoma, y los de mama, ovario, colon y próstata. En todo caso lo que los científicos han encontrado es que las mutaciones en los genes que desencadenan un tumor no se heredan directamente, sino que **lo que se hereda es la predisposición a sufrir estas mutaciones**. Por eso, es precisamente tan importante controlar los hábitos de vida (tabaco, alcohol, grasas saturadas, radiación solar, sedentarismo)

para evitar que estos factores ambientales perjudiciales puedan desencadenar alteraciones en el ADN de ciertas células ya que, en el caso de producirse, darán lugar a algún tipo de cáncer concreto si el individuo tenía ya predisposición a ello.

Aunque el origen genético de enfermedades neurodegenerativas tan importantes como el **Alzheimer** y el **Parkinson** se sigue estudiando, hay otro grupo de enfermedades denominadas “raras” en el cual el origen genético es muy claro, ya que están asociadas a determinadas mutaciones en los genes.

Desde un punto de vista científico, la principal limitación que poseen las aplicaciones de la Biotecnología en el campo de la salud tiene que ver con el desconocimiento de las funciones asociadas a cada uno de los genes del genoma humano. Es decir, de los cerca de 30.000 genes que forman el genoma humano repartidos en todos los cromosomas, apenas unos pocos han sido relacionados con enfermedades concretas. Queda pues mucho trabajo por delante.

Entre las dificultades de tipo ético que presentan las aplicaciones biomédicas de la Biotecnología se encuentra, ocupando un papel destacado por su repercusión mediática pero limitado aún por su alcance real, la **manipulación de embriones humanos** y las células madre embrionarias. Al fin y al cabo, las células de un ser humano son también organismos vivos y su manipulación es formalmente objeto de la Biotecnología. Estas tecnologías tocan directamente aspectos morales y éticos y son fuente de un importante debate social. Desde un punto de vista científico, sin embargo, no constituye hoy por hoy el campo de aplicaciones más relevante.

Hablemos un poco sobre el significado de “aplicaciones”. Los investigadores del área de Biología y Biomedicina que realizan investigación básica o fundamental infravaloran a veces la aplicabilidad de los resultados que generan. Cuando el Dr. Mendez del CNB-CSIC consiguió que el *Codex Alimentarius* aprobara en

2007 su método de detección de gluten en alimentos hasta niveles de unas pocas partes por millón en peso (único método fiable hasta ahora) pocos se acordaban que su investigación comenzó muchos años atrás estudiando a nivel básico la genética celular. Hoy en día muchos enfermos celíacos no han dejado de agradecerle toda la labor que hizo por ellos, ayudándoles a decidir qué alimentos podían consumir y cuáles no. Desgraciadamente su temprana partida dejó muchas ideas huérfanas y, como todo artista que se precie, muchas obras inacabadas.

No es fácil predecir si un resultado de laboratorio puede tener una **aplicación directa** en un plazo razonable o en un sector determinado. En los laboratorios públicos de las universidades y organismos como el CSIC, la experiencia del propio científico complementada con la de expertos en transferencia de tecnología suele ser decisiva para concluir que los resultados de un experimento pueden tener interés industrial. Otras veces resulta útil compartir con otros científicos las experiencias, los datos, etc., ya que esta colaboración colegiada y los *brainstorming* informales entre científicos de diversas especialidades alumbran a veces al investigador, cayendo en la cuenta de que sus resultados guardan relación con un problema o solución concreto. De hecho, es relativamente frecuente que resultados obtenidos en un área de conocimiento tengan aplicación en otras áreas distintas.

Evidentemente, los investigadores de las empresas privadas no pueden permitirse el lujo de invertir recursos económicos en proyectos que no tengan un horizonte próximo de aplicaciones prácticas. De hecho, el propio concepto de "aplicación" que tiene un investigador de un organismo público y uno de una empresa es radicalmente distinto. El investigador público suele pensar en aplicaciones prácticas de su trabajo a medio o largo plazo, y se queda satisfecho pensando que alguien, continuando su trabajo, podrá llegar a generar un producto terapéutico, un kit de diagnóstico o una vacuna, por poner ejemplos. En cambio, el investigador de la empresa necesita poner plazos relativamente cortos y definidos a sus resultados, porque tiene delante de sí el reto de poner en el mercado ese producto, ese kit o esa vacuna. Del éxito de lograr esa comercialización depende su empleo, su sueldo presente y futuro.

Si hay alguien que ejerce el oficio de profeta en cuanto a predecir si un resultado tiene o no una posible aplicación futura son los gestores de **capital riesgo**. La razón es muy simple: son los que ponen dinero para continuar el desarrollo de proyectos en una fase inicial con el fin de lograr productos comercializables. Los clientes de este tipo de entidades suelen ser pequeñas empresas recién creadas que necesitan recursos para continuar su investigación aplicada o desarrollo según los casos.

Pero volvamos a nuestras aplicaciones, describiendo brevemente los campos más relevantes dentro de la llamada Biotecnología roja:

2_2_1 Sustancias terapéuticas para uso humano: Fármacos, terapias celulares y vacunas

Los **fármacos biotecnológicos** comprenden nuevas sustancias obtenidas por procedimientos biotecnológicos pero también sustancias naturales activas que se hayan identificado o producido mediante herramientas biotecnológicas, como por ejemplo moléculas producidas por microorganismos marinos seleccionadas por este tipo de técnicas (en este caso podríamos hablar de Biotecnología “azul”). En total, son varios cientos de nuevas moléculas obtenidas o seleccionadas biotecnológicamente las que se hallan en el mercado y se calcula que existen más de 300 en desarrollo cuyo objetivo es cubrir cerca de 200 enfermedades distintas, aunque la mitad de ellas se dirigen al tratamiento contra el cáncer.

En cuanto al **descubrimiento de nuevas sustancias** aptas para el tratamiento de enfermedades humanas el reto consiste, en primer lugar, en encontrar lo que se llama una **diana terapéutica**, es decir, un elemento del organismo sobre el cual el posible fármaco actúe selectivamente, como por ejemplo un enzima, o un receptor situado en las membranas de las células. El conocimiento actual de los mecanismos moleculares que intervienen en las enfermedades nos permite identificar en algunos casos aquellas dianas sobre las que debe actuar el futuro fármaco, y que suelen ser puntos críticos en el progreso de la enfermedad en cuestión.

Así, por ejemplo, frente a la estrategia tradicional de tratamiento del cáncer con quimioterapia a base de sustancias citotóxicas que reprimen el crecimiento celular tanto de células tumorales como de células sanas con los consiguientes efectos secundarios por todos conocidos, la Biotecnología actual, a partir del conocimiento científico básico y las herramientas biotecnológicas habituales, ha permitido, por ejemplo, encontrar *receptores de Tirosina-Quinasa* que bloquean la señalización celular dirigida a la proliferación indefinida. Esto no es ni más ni menos que una diana contra el cáncer y, por consiguiente, si consiguiéramos encontrar una sustancia capaz de inhibir ese tipo de receptores entonces ya dispondríamos de un potencial fármaco contra el cáncer.

Por tanto, vemos en este ejemplo que cuando la Biotecnología se utiliza para el tratamiento de las enfermedades, en primer lugar, se nutre del conocimiento científico disponible sobre los mecanismos que producen enfermedades, identificando aquellos puntos críticos —células, enzimas, etc.— sobre los que se debe actuar (dianas) con el fin de conseguir su potenciación o su supresión (inhibición). Una vez elegida la diana, la estrategia consiste en encontrar la sustancia que sea capaz de activar o bloquear, según los casos, esa diana terapéutica.

Gracias al estudio del genoma humano se han identificado hoy en día cerca de **500 dianas terapéuticas humanas** y su número crece aunque a un ritmo no muy grande. La razón es que para que una diana tenga utilidad debe estar **validada**, es decir, debe quedar probado su papel en el desarrollo de la enfermedad, y esto no suele ser fácil bien por falta de conocimiento detallado de las rutas biológicas, bien por no ser el auténtico cuello de botella en el control de la enfermedad. La Biotecnología, a través de la Genómica funcional, utiliza técnicas específicas para validar dianas tales como *arrays* para identificar ADNc y *ARN mensajero* en muestras patológicas, la supresión de genes (*knocking out*) en animales de experimentación para ver el efecto que produce su ausencia, etc.

El siguiente paso, después de identificar la diana adecuada, consiste en encontrar la molécula o fármaco que actúe sobre la misma y, por consiguiente, que sea capaz

de ejercer un efecto terapéutico. Este es hoy por hoy el punto más largo y penoso de todo el proceso desde que se investiga sobre la enfermedad hasta que aprueba el fármaco por las autoridades sanitarias. Estamos hablando de un proceso global que puede durar entre doce y quince años con unos costes cercanos a 1.000 millones de euros. Encontrar la molécula adecuada para tratar la enfermedad es como buscar la aguja en el pajar.

Cada año se aíslan de la naturaleza o se sintetizan cientos de miles de nuevas moléculas, pero muy pocas de ellas tienen algún efecto biológico interesante. Uno de los retos de la Biotecnología en esta área consiste en seleccionar mediante ensayos sencillos, rápidos y masivos compuestos potencialmente útiles para tratar enfermedades descartando aquellos que no tienen valor. Esto se conoce con el término *screening* o **cribado**.

Este cribado consiste en llevar a cabo ensayos *in vitro* de diversos tipos (enzimáticos, uniones a receptores, pruebas celulares, etc.) para confirmar o descartar la actividad de una molécula potencialmente terapéutica. Los ensayos se realizan en serie, primero de un tipo, luego de otro, pero siempre sobre un número elevado de muestras a la vez. Pensemos que si una empresa farmacéutica dispone en su quimioteca (archivo de sustancias) de varios cientos de miles de sustancias distintas y quisiera saber cuáles de ellas pueden tener interés terapéutico no podrá gastar tiempo en hacer un cribado una a una sino que recurrirá a ensayos de muchas muestras simultáneamente, utilizando por ejemplo placas con 384 pocillos, con lo cual es posible cribar de forma rutinaria cientos de miles de moléculas distintas en pocos meses.

En las primeras rondas de cribado se logra seleccionar un número reducido de **compuestos activos** (*hits*), los cuales servirán como punto de partida para sintetizar en el laboratorio de forma masiva compuestos derivados de estructura similar sobre los cuales volver a hacer cribados. Al cabo de varios años de trabajo habiendo

sintetizado miles de compuestos derivados de un *hit* se dispone de una colección o serie que, tras someterse a varios cribados, podrá dar lugar a los denominados **compuestos cabeza de serie** o *leads*, que son auténticos precursores de fármacos. Los *leads* que demuestren tener una potencia terapéutica elevada en modelos animales, estabilidad fisiológica, novedad y patentabilidad y, por supuesto, ausencia de propiedades tóxicas, podrán llevarse a ensayos clínicos y ser finalmente aprobados como fármacos.

Existe también otra forma de lograr identificar compuestos cabeza de serie sin necesidad de recurrir a la costosa preparación de las series de compuestos activos *in vitro*. Se trata del **cribado bioinformático**, denominado frecuentemente *in silico* (recuérdese que los microprocesadores de un PC contienen silicio). Las herramientas informáticas permiten visualizar en una pantalla la estructura tridimensional de muchas proteínas o enzimas previamente identificadas como dianas terapéuticas y cuya estructura se ha determinado con anterioridad por difracción de rayos X. Gracias a esto es posible realizar un primer cribado virtual de moléculas que no puedan por motivos estructurales interactuar con la proteína o enzima diana. El objetivo es iniciar el cribado *in vitro* sobre un número más reducido de moléculas, con lo cual se logrará llegar antes a encontrar algún compuesto cabeza de serie.

Hasta ahora hemos comentado cómo puede la Biotecnología y sus herramientas ayudar a encontrar fármacos en contraposición al esfuerzo tradicional gigantesco de síntesis en el laboratorio y ensayos de actividad terapéutica uno por uno. Sin embargo, el tipo de fármacos en cualquiera de los casos es similar: son moléculas químicas orgánicas de diversa complejidad pero no demasiado grandes, y susceptibles de sintetizarse en un laboratorio químico.

Existe otro tipo de fármacos propiamente biotecnológicos porque su composición suele ser más compleja y deriva de proteínas, hormonas y otros factores fisiológicos y, en consecuencia, no se pueden obtener en un laboratorio químico convencional. Sin embargo, la gran diferencia se encuentra en que el modo de acción

es distinto al de los fármacos tradicionales. El caso más conocido es el de los **anticuerpos monoclonales**.

Los anticuerpos tradicionales o policlonales son producidos por los linfocitos B en respuesta a un agente extraño (antígeno) responsable de una agresión, como por ejemplo una toxina o un microorganismo patógeno. Suelen obtenerse a partir de sueros convencionales. El mecanismo de defensa que genera el organismo cuando penetra un agente extraño se conoce como **respuesta inmune** y comienza precisamente con la producción de estos anticuerpos. Pues bien, desde el punto de vista molecular, los anticuerpos producidos son una mezcla de sustancias porque se unen al antígeno por diversos sitios llamados *epítomos*. En esa mezcla, algunos anticuerpos serán más eficientes que otros dependiendo de qué parte del antígeno reconozcan. La tecnología de obtención de **anticuerpos monoclonales** permite obtener un solo tipo de anticuerpos que específicamente reconocen una única zona o región del antígeno y, en consecuencia, pueden diseñarse para que funcionen de forma completamente específica contra una infección o una progresión tumoral, etc.

Uno de estos anticuerpos monoclonales más conocidos y eficaces es la *Herceptina* o *Trastuzumab*. Se ha venido utilizando en **tratamiento de cáncer de mama** juntamente con quimioterapéuticos del estilo del *cisplatino*. Se une específicamente a un receptor de tipo tirosin-quinasa llamado *ErbB2*, *HER-2* o *neu*, cuya presencia se asocia a la existencia de este tipo de cáncer. Su eficacia en algunos tipos de cáncer de mama es tal que puede llegar incluso a ser completa, remitiendo totalmente la enfermedad. En cambio, en otros casos no se administra porque se presume que no tendrá eficacia.

La diversidad de fármacos en los que interviene de alguna manera la Biotecnología es enorme. Existen fármacos biotecnológicos (frecuentemente enzimas) para el tratamiento de las denominadas **enfermedades raras** (se conocen unas 5.000) gracias al conocimiento disponible sobre la secuencia del genoma humano.

También merece mención en este contexto la llamada **medicina personalizada**, la cual se basa en la administración de fármacos a medida en función de la situación particular de cada individuo a nivel genético o metabólico. En estos casos, gracias a la Farmacogenética, es posible tratar de forma individualizada y segura a pacientes con el fármaco más adecuado a su situación genética, o con la dosis óptima, puesto que se sabe ya de antemano la forma en que va a responder el organismo de esa persona al tratamiento. Esto es lo que hemos comentado con respecto al protocolo de tratamiento con *Herceptina* contra el cáncer de mama, por ejemplo.

Otro grupo de fármacos que está adquiriendo una importancia cada vez mayor son los fármacos ligados a nanopartículas o **nanofármacos**. Se consideran dentro del campo de las nanopartículas aquellas moléculas que, en al menos alguna de sus tres dimensiones, el tamaño no supera los 100 nanómetros¹. La peculiaridad de estas partículas está en que por su reducido tamaño pueden llegar a lugares específicos e inaccesibles de órganos o tejidos, con lo cual la acción de los fármacos unidos a ellas será más eficiente y, sobre todo, carecerá *a priori* de efectos secundarios en otras partes del organismo. Esta estrategia terapéutica está todavía en fase de desarrollo, aunque se han descrito ya muchas variantes de fármacos tradicionales ligados a liposomas de pequeño tamaño.

Otra aproximación terapéutica útil para algunos casos concretos pero que está empezando a consolidarse es la llamada **terapia celular**. Si bien es verdad que todavía se encuentra en fase de ensayos clínicos, las posibilidades que ofrece son enormes. Este tipo de terapias se basan en el uso de células y tejidos del propio paciente como materia de partida para tratamientos terapéuticos, implantes, restauraciones e incluso soluciones a problemas dermatológicos. El tejido cartilaginoso difícilmente se regenera en el organismo pero hace tiempo que se sabe cómo hacer crecer el cartílago de las rodillas de una persona lesionada, por ejemplo, a partir de sus propias células. Hoy en día la ingeniería de tejidos y los productos derivados de tejidos se están utilizando para intentar regenerar no sólo cartílagos sino huesos, nervios, ligamentos y válvulas del corazón. Sin embargo,

¹ 1 nanómetro =
1 millonésima parte
de un milímetro.

queda aún lejos científicamente la posibilidad de regenerar órganos humanos *in vitro* para evitar la dependencia de trasplantes de otras personas.

En relación con estas terapias celulares se están empezando a ensayar vacunas antitumorales a partir de células con el fin de prevenir algunos tipos de cáncer. También destacan las posibilidades de tratamiento que se abren con el uso de células madre para enfermedades neurodegenerativas, diabetes y, en general, enfermedades con un marcado carácter autoinmune.

Por último, destacaremos en este apartado la **terapia génica**. Como su nombre permite deducir, este grupo de aplicaciones está destinado al tratamiento de una determinada enfermedad mediante fármacos que interfieren en la función de los genes asociados a esa enfermedad. No debemos confundirlo con la Farmacogenética o estudio de los factores genéticos que condicionan la respuesta farmacológica de un individuo frente a otro.

La Farmacogenética es la base de la medicina personalizada, sin embargo la terapia génica es una nueva aproximación al tratamiento de una enfermedad mediante la actuación directa sobre los genes de la persona (en un tejido o parte de su cuerpo) que son responsables de algunas enfermedades actualmente incurables como la hemofilia, fibrosis quística, distrofia muscular y, por supuesto, muchos tipos de cáncer (próstata, melanoma, ovario y pulmón), así como el SIDA y otras inmunodeficiencias.

Este campo es ciertamente muy prometedor pero no hay en la actualidad en el mercado ningún fármaco de estas características realmente efectivo, si bien hay constancia de que la administración china aprobó en 2004 un producto de este tipo, la *Gendicina*, para el tratamiento de cáncer nasofaríngeo con una tasa de supervivencia cinco años superior a la proporcionada por tratamiento con radioterapia.

2_2_2 Productos biotecnológicos para animales

Cuando hablamos de Biotecnología y animales debemos pensar no solo en la **Veterinaria**, sino también en otras áreas como las enfermedades infecciosas, la producción animal y la seguridad alimentaria.

Si bien es verdad que algunas herramientas biotecnológicas no son viables en sus aplicaciones veterinarias debido a su gran coste, otras más sencillas permiten diseñar y desarrollar sustancias y tratamientos de forma semejante a la medicina humana. La identificación de **dianas terapéuticas** es también similar a la medicina humana. Así, por ejemplo, para el tratamiento de la *Babesiosis bovina*, gracias a la Genómica se descubrió en 2004 que el enzima implicado en esta enfermedad parasitaria era la *Babesia bovis L-lactato deshidrogenasa*, abriendo de este modo la vía a su tratamiento mediante el bloqueo de este enzima mediante las técnicas habituales.

En cuanto a los **productos veterinarios** propiamente dichos, y a diferencia de los fármacos de la medicina humana, resulta difícil distinguir un producto obtenido mediante la Biotecnología de un producto biológico más o menos convencional debido a la gran cantidad de sustancias aprobadas por las autoridades competentes en productos para sanidad animal. Destaquemos a modo de ejemplo diversos tipos de *interferón* para el tratamiento de la *parvovirus* en gatos y perros, y de la fiebre porcina. Otras sustancias como la *eritropoyetina* recombinante felina (obtenida por ingeniería genética) se ha utilizado para el tratamiento de enfermedad renal crónica en gatos con anemia. Curiosamente, la versión de tipo humano de esta eritropoyetina se ha utilizado de forma ilegal como sustancia dopante de caballos de carreras.

Dentro de la producción animal, uno de los productos biotecnológicos más antiguos es la *somatotropina bovina*. Esta **hormona** modifica el metabolismo de los alimentos ingeridos por las vacas con el fin de producir más leche pero su uso está prohibido en la Unión Europea desde 1999, no así en Estados Unidos.

Junto a las vacunas, el grupo más importante de sustancias procedentes de la Biotecnología aplicada a la sanidad animal es el de **antibióticos y antifúngicos**. El

tratamiento de infecciones microbianas en los animales es muy similar al de humanos y podemos citar productos como *amoxicilina*, *ácido clavulánico*, *cefalosporinas*, *poli-cétidos*, *aminoglicósidos*, etc. obtenidos todos ellos por procedimientos biotecnológicos. Sin embargo, es bien conocido que los antibióticos administrados a animales, además de su función terapéutica y preventiva contra infecciones, inducen el crecimiento, ya que facilitan los procesos digestivos aumentando su eficacia.

El uso de antibióticos a dosis bajas como promotores del crecimiento ha sido prohibido por la Unión Europea en el año 2006, pero desde el punto de vista biotecnológico se dispone de productos alternativos, tales como aminoácidos, enzimas, prebióticos y probióticos, que se administran junto con los piensos y logran muy buenos efectos.

Los **enzimas** se vienen utilizando en alimentación animal legalmente desde 1998 porque mejoran la digestibilidad de los piensos, especialmente en ganado porcino y aves. Los piensos suelen llevar importantes cantidades de *betaglucanos* y *xilanos* que en condiciones normales son difícilmente asimilados por los animales. Aparte de ello, el contenido elevado de proteína en la dieta requiere suplementar las raciones con enzimas para facilitar su asimilación. Todos estos enzimas rompen químicamente las moléculas complejas presentes en los piensos en otras más pequeñas y, por tanto, más fáciles de metabolizar por el organismo animal. Se calcula que los enzimas permiten aprovechar hasta un 25% más de alimento por parte del animal.

Los enzimas exógenos o añadidos a los piensos más importantes son de dos tipos:

- Enzimas que degradan carbohidratos: *amilasas*, *betaglucanasas*, *xilanasas*.
- Enzimas que degradan proteínas (proteasas): *subtilisina*.

Estos enzimas presentan actividad fisiológica óptima en las condiciones de temperatura y pH del estómago de

los animales. En algunos casos su actividad se potencia con los llamados cofactores, tales como sales de calcio, aminoácidos como la lisina, etc.

Volviendo al campo de la **sanidad animal** y relacionado con las **vacunas** citemos, por ejemplo, la prueba de diagnóstico de *brucelosis* en vacuno a partir de un anticuerpo monoclonal (MAB). La *brucelosis* o *fiebre de malta* es una enfermedad infecciosa provocada por una bacteria que afecta a una gran diversidad de mamíferos. Incide de modo especial en el ganado vacuno, no sólo por la tasa de mortandad y de abortos que produce en las explotaciones ganaderas, sino porque se puede transmitir al hombre a través del consumo de leche sin pasteurizar y de carnes poco hechas procedentes de animales infectados.

La vacuna de la *brucelosis* protege a los animales contra la mortandad pero no elimina la infección con lo cual continúan siendo portadores. La técnica de diagnóstico basada en este anticuerpo es tan específica que permite distinguir entre aquellos animales infectados por la enfermedad y los animales vacunados pero portadores de la misma.

2_2_3 Diagnóstico molecular

Este grupo de aplicaciones comprende diversos métodos de detección muy potentes y precisos basados en sistemas biotecnológicos, la mayoría dirigidos al diagnóstico rápido y seguro de enfermedades, pero también como herramientas de apoyo al trasplante de tejidos, órganos y donación de sangre. Algunos de ellos se han convertido en procedimientos de rutina en cualquier laboratorio, como la PCR (*Polymerase Chain Reaction*).

Gracias a la **PCR** es posible multiplicar la cantidad de ADN presente en una muestra para, de este modo, tener la cantidad suficiente que permita deducir si corresponde, por ejemplo, a algún tipo de virus o a otro microorganismo. Esta técnica se utiliza de forma rutinaria en todos los laboratorios de Biotecnología.

Por su parte, los **test de proteínas** realizados sobre *microarrays* e inmunoensayos sirven para evaluar la situación y/o progreso de algunas enfermedades con el fin de elegir un tratamiento más adecuado. Se conocen

más de 1.500 proteínas en la sangre, por lo que un uso combinado de estos test con el hemograma tradicional permite realizar hoy en día buenos diagnósticos, y predecir la evolución de algunas enfermedades, como por ejemplo la hepatitis.

Otra técnica es la **imagen molecular**. Se trata de una combinación de nuevas sustancias terapéuticamente activas con las técnicas clásicas de imagen clínica de modo que es posible realizar diagnóstico, tratamiento y seguimiento de manera conjunta. Así, por ejemplo, diremos que se vienen utilizando algunos péptidos (conjunto de varios aminoácidos enlazados) para diagnóstico de tumores aprovechando la afinidad que tienen para unirse a los receptores de las membranas de las células tumorales. Si la técnica de imagen es capaz de visualizar este tipo de péptidos (a través, por ejemplo, de átomos radioactivos o radiosótopos), entonces estamos en condiciones de hacer un seguimiento visual del progreso del tumor, de su metástasis, etc.

Por último, cabe citar por su importancia los **test genéticos**. Se basan en la detección de mutaciones en el genoma de las personas con el fin de diagnosticar una enfermedad de origen hereditario o una propensión a padecerla. De este modo sería posible ajustar mejor la dosis del tratamiento en el primer caso o bien, en el segundo, llevar hábitos de vida más saludables con el fin de prevenir la aparición de la enfermedad. Aunque se conocen mutaciones de casi un millar de enfermedades hereditarias, no existen muchos ejemplos de test genéticos que se utilicen habitualmente en la práctica clínica. Tal vez el más conocido es la determinación de los niveles de expresión de *HER-2* en pacientes con cáncer de mama con objeto de recibir tratamiento con *Herceptina* y/o citotóxicos como el cisplatino.

2_2_4 Vacunas

En relación con las vacunas, no es necesario decir el interés que existe desde todos los ámbitos de nuestra civilización por hacer uso de ellas como arma defensiva: desde el síndrome respiratorio agudo (SARS), gripes de todo tipo (aviar, cerdo...), hasta el SIDA y los virus utilizados en acciones terroristas. El desarrollo de nuevas vacunas es, sin duda, un campo estratégico para cualquier nación.

Las **vacunas tradicionales** emplean agentes infecciosos amortiguados o atenuados de manera que inducen la respuesta inmune en el organismo pero sin la agresividad que como infecciosos tendrían en condiciones normales. Esta respuesta inmune se desencadena sobre estructuras de tipo proteínico presentes en la pared de las células del organismo.

La Biotecnología Moderna está desarrollando vacunas a partir de la respuesta inmune provocada por los carbohidratos de la membrana celular en lugar de las proteínas, ya que se ha observado que las proteínas de la pared celular son muy cambiantes con el tiempo.

También se están desarrollando **vacunas basadas en el ADN**. La inyección de ADN puro, unido a una proteína alergénica o de ADN procedente de una bacteria infecciosa puede producir una inmunización similar a la que se consigue por los métodos tradicionales. Algunos ensayos contra el cáncer y otros síndromes infecciosos ya se encuentran en fase clínica II, con la ventaja de que este tipo de inmunización, además de proteger de manera preventiva como una vacuna normal, posee efectos terapéuticos adicionales.

Esta estrategia de vacunación es realmente revolucionaria no sólo en el campo de la salud humana sino de la sanidad animal, ya que en lugar de inyectar la proteína antigénica o el microorganismo infeccioso atenuado que luego produce la inmunización, se utiliza el ADN o el gen que codifica esa proteína. La eficacia y el campo de aplicaciones que se abren son enormes.

2_3 Aplicaciones en agricultura y alimentación

Estas aplicaciones suelen ir muchas veces agrupadas porque los límites entre la Biotecnología aplicada a la agricultura y las aplicaciones en alimentación no son fáciles de distinguir. Por eso se suelen dividir en tres grandes grupos de aplicaciones, cada uno con sus peculiaridades:

- Cultivos.
- Horticultura y silvicultura.
- Ganadería, pesca y acuicultura e insectos.
- Granjas moleculares.

La mejora de las razas animales puede llevarse a cabo con ayuda de la Biotecnología, en conjunción o no con los métodos clásicos de cruzamiento. Pero no es la única vía. Algunas técnicas biotecnológicas como la Genómica permiten identificar genes ligados a enfermedades hereditarias del ganado y, por consiguiente, pueden servir de guía a la hora de seleccionar aquellos ejemplares más adecuados para el cruzamiento tradicional, por ejemplo.

Entre las técnicas más utilizadas en la cría animal se encuentra la fertilización *in vitro* y la transferencia embrionaria, si bien ambas pueden ya considerarse técnicas tradicionales ya que no precisan de conocimientos avanzados. Concretamente, la **transferencia embrionaria** se empezó a usar ya en 1949 para aumentar la descendencia de vacas con determinados rasgos. Lo que ocurre es que hoy en día estas técnicas se combinan con otras más modernas para mejorar la eficiencia y los resultados.

En pescados, la Biotecnología Moderna permite identificar y distinguir especies nativas de las de criadero a partir del análisis del ADN, así como determinar los factores de su supervivencia. Un buen ejemplo lo constituye el Instituto de Investigaciones Marinas de Vigo, del CSIC, que posee una colección de tejidos de más de 300 tipos distintos de especies marinas y que le ha permitido crear un servicio de **identificación genética** de especies marinas en alimentos. Esta experiencia acumulada se ha transferido a la empresa *Xenotechs Laboratorios* con la participación también de la Universidad de Santiago de Compostela.

La identificación genética de especies tiene claras aplicaciones en lo que se refiere a calidad y seguridad de alimentos. Pero hay más aplicaciones. Hablando de **acuicultura** por ejemplo, tengamos en cuenta que su relevancia a nivel mundial es clarísima, ya que se estima que casi un tercio de todo el pescado que se consume en el mundo procede precisamente de la acuicultura. Un aspecto esencial de este tipo de explotaciones tiene que ver con la identificación de posibles enfermedades, la mejora de capacidad inmune frente a bacterias y virus, posible presencia de especies parásitas, etc., ya que la detección de una patología grave a tiempo puede evitar tener que cerrar el vivero o la piscifactoría.

Pero también se conocen especies piscícolas modificadas genéticamente con objeto de acelerar su crecimiento, como el salmón *Aqua Advantage*, un tipo de salmón atlántico al que se le ha introducido un gen que codifica la hormona del crecimiento de otra variedad de crecimiento más rápido.

Las aplicaciones biotecnológicas en la cría animal alcanzan hasta los insectos ya que es factible desarrollar, por ejemplo, variantes de insectos modificados genéticamente para controlar plagas, lo cual tendría una repercusión enorme en algunos cultivos como la vid, frutales, hortofrutícolas, etc. Sin embargo, este tipo de soluciones se encuentran hoy por hoy en fase de experimentación.

Las aplicaciones biotecnológicas más relevantes en el área de la Biotecnología que hemos llamado “verde” son, sin lugar a dudas, las relativas a los productos vegetales, tanto los destinados a la alimentación como a fibras textiles.

Cuando hablamos de **alimentos transgénicos** que-remos referirnos a aquellos que en su diseño u obtención se ha utilizado la ingeniería genética. Esto puede hacerse de muchas formas cuando se parte de productos vegetales como frutas, verduras, hortalizas, cereales, etc.

No debemos confundir la obtención de nuevas variedades por procedimientos tradicionales con la obtención de variedades modificadas genéticamente. Ni que decir tiene que cualquier variedad nueva que se obtenga, de la forma que sea, tendrá un componente genético que le diferencia de las otras existentes y que le haga ser precisamente nueva y distinta. Pero esto no quiere decir que se considere “modificada” genéticamente, ya que la manipulación genética de la que venimos hablando está siempre dirigida hacia una **finalidad** previamente conocida (una mejora de propiedades, tamaño, características químicas, etc.). En cambio, la mejora tradicional hace uso de los cruzamientos entre ejemplares ya existentes para la selección de los mejores descendientes, o bien utiliza la mutagénesis, que es la inducción de mutaciones en el genoma de células vegetales (mediante radiaciones, etc.) con el fin de provocar una variabilidad de sus propiedades macroscópicas pero de forma aleatoria, a ciegas podríamos decir.

La obtención de líneas vegetales modificadas genéticamente es, además de mucho más eficiente, conceptualmente sencilla. Basta haber identificado aquellos genes asociados a propiedades de interés (resistencia a sequía, mayor rendimiento agronómico, durabilidad, digestibilidad, etc.) e introducirlos en una primera célula vegetal procedente de la variedad que se desea mejorar. Posteriormente se reproduce la planta completa a partir de esta célula y se multiplica para seleccionar los ejemplares adecuados, los cuales deberán cumplir requisitos de homogeneidad y estabilidad para poder ser aprobados por las autoridades nacionales, en primer lugar, y después las europeas, antes de su comercialización. En España se exige la inscripción previa en el *Registro de Variedades Comerciales*, que depende del ministerio competente en materia de agricultura.

Este procedimiento se aplicó al **tomate**, comercializándose en 1994 la primera variedad modificada genéticamente aprobada por las autoridades americanas (FDA). Se trataba de un tomate de maduración retrasada gracias a la introducción de un gen que contrarresta la acción de una enzima llamada PG presente de forma natural en este vegetal y que era la responsable de degradar su piel durante la maduración.

Entre 1996 y 1998 la Comisión Europea aprobó diversas variedades modificadas genéticamente de **soja**, **achicoria**, **maíz** y **colza**. Tras un paréntesis de seis años, la Unión Europea cambia de estrategia y permite que el consumidor elija libremente los productos que desea consumir, exigiendo que éstos sean etiquetados de forma adecuada, con la información suficiente para que el consumidor tome su decisión y pueda asegurarse una trazabilidad en todo momento (*Reglamentos CE 1829/2003 y 1830/2003*).

Las posibilidades de modificación genética son tan grandes que permiten saltar la **barrera de la especie**, cosa que es imposible mediante el cruzamiento tradicional. Así, por ejemplo, a nadie se le ocurriría manipular genéticamente una planta de maíz incorporándole genes de una bacteria. ¿Absurdo verdad? Pues no. La inserción de un gen concreto de la bacteria *Bacillus thuringiensis* en células de maíz permitió hace décadas

generar la primera variedad modificada genéticamente de maíz resistente al gusano del *taladro*, aprovechando para ello las propiedades insecticidas de una proteína secretada por la bacteria y que ahora es generada por la planta del maíz gracias a la modificación operada. Casos análogos se pueden describir con variedades de soja resistentes a herbicidas, etc., aunque estos productos no se destinan en la actualidad al consumo humano directo. En cambio, otros como el arroz dorado, que incorpora genes de narciso y de una bacteria, constituyen una fuente de *vitamina A* suplementaria ideal para aquellos países cuya dieta es poco diversa y la aportación de vitaminas escasa.

Como vemos, la manipulación genética de los vegetales no sólo se limita a conferir determinadas propiedades deseables a los productos agrícolas que consumimos (presencia de vitaminas y proteínas, mayor calidad de grasa o aceite, mejor maduración, etc.), sino que puede ir mucho más allá, confiriéndoles resistencia a plagas y herbicidas.

En la actualidad, debido tal vez al rechazo injustificado de muchos consumidores, los productos modificados genéticamente están sometidos a un conjunto de normas administrativas, registros oficiales y protocolos de análisis, etiquetado, seguridad alimentaria y ambiental como ningún otro producto alimentario tradicional. El objetivo es evitar cualquier tipo de riesgo para el consumidor directo, ya que **los productos modificados genéticamente no se propagan por la cadena alimentaria**. Esto es, un animal de granja que se haya alimentado con un pienso que incorpore cereales modificados genéticamente no tendrá en ninguna parte de sus órganos o tejidos los genes o las proteínas del cereal, pues habrán sido metabolizadas. Por consiguiente, la persona que coma la carne de este animal tendrá la garantía de no ingerir ninguna proteína o gen del pienso modificado genéticamente.

La mayoría de los obstáculos que presentan las aplicaciones biotecnológicas en este campo proceden de la falta de información y las reticencias del consumidor final. Comparadas con las aplicaciones en Biomedicina donde el ciudadano de a pie ve con buenos ojos la modificación de genes en células humanas y animales en

aras de la salud como bien supremo y necesario de la sociedad del bienestar, la manipulación de alimentos, según el mismo ciudadano, no le aporta ningún beneficio especial añadido.

Evidentemente una forma de solventar este rechazo consiste en utilizar la Biotecnología, no para crear nuevas plantas modificadas, sino para ayudar mediante técnicas de marcado de genes y otras similares a conseguir variedades mejoradas de forma tradicional pero en un menor periodo de tiempo. Mientras tanto, las grandes casas de semillas (*BASF, Bayer, Syngenta, KWS* y *Limagrain*) concentran sus esfuerzos en cultivos que presenten poca problemática a la sociedad.

Tengamos en cuenta que, en relación con los cultivos transgénicos, Estados Unidos y Canadá suman conjuntamente el 99,2% del total de hectáreas de este tipo de cultivos de toda la OCDE (2008)². La mayoría de hectáreas en estos países corresponden a la soja, el maíz y el algodón. En la medida en que los costes de la manipulación genética disminuyan irán apareciendo en el mercado cada vez más productos modificados.

Desde un punto de vista general, los cultivos modificados genéticamente destinados a la alimentación se pueden agrupar en seis grandes tipos:

1. Cereales y semillas.
2. Verduras, hortalizas y flores ornamentales.
3. Vid.
4. Oleaginosas.
5. Remolacha azucarera.
6. Árboles frutales.

A veces las técnicas tradicionales culminan con éxito sin necesidad del uso de la Biotecnología de transgénicos. Un ejemplo excepcional ha ocurrido con el reciente desarrollo en España de un nuevo cereal denominado *Tritordeo* a partir de un cruzamiento convencional entre cebada silvestre (*Hordeum chilense*) y trigo duro (*Triticum turgidum*) realizado en el Instituto de Agricultura

²Según el *International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications* (2009), el cultivo de plantas modificadas genéticamente en el mundo (principalmente soja, maíz, algodón y colza) asciende a 134 millones de hectáreas, de las que el 47,8% corresponden a Estados Unidos, seguido de Brasil y Argentina.

Sostenible del CSIC. Su comportamiento agronómico es similar al trigo pero posee además unas propiedades funcionales de forma natural muy destacadas como son un elevado índice de carotenoides, fibra soluble y antioxidantes. Es panificable y, por tanto, una alternativa clara al trigo convencional. La empresa *Agrasys* ha participado en su desarrollo y va a conseguir la autorización de la administración europea para su comercialización internacional bajo la marca *Vivagrán*. Es todo un hito en la alimentación moderna, y sin reticencias posibles ya que carece del calificativo "transgénico".

Otra área de negocio lo forman las fibras textiles y las especies forestales. En 1996 se introdujo por primera vez el **algodón transgénico** en Estados Unidos, generando un espectacular aumento de beneficios en el sector. Los recursos forestales procedentes de la **silvicultura** (se excluyen los árboles frutales) también son susceptibles de mejorar su rendimiento maderero (mayor contenido de lignina), o dar lugar a variedades con un crecimiento más rápido, conferirles mejor adaptación contra la sequía, o mayor tolerancia a herbicidas y pesticidas.

En cualquier caso, la obtención de estos **árboles modificados** se encuentra en un estado de desarrollo muy retrasado con relación a los cultivos. Salvo China, en donde existen algunas variedades ya comercializadas, en el resto de países la mayoría de los proyectos está en fase de investigación incipiente. Esto es comprensible si tenemos en cuenta que las características deseables en los árboles suelen aparecer al cabo de varios años y puede tardarse entre quince y veinte años en lograr una nueva variedad arbórea modificada genéticamente, en comparación con los ocho años que se necesita para desarrollar un cultivo herbáceo modificado.

Lo cierto es que el modelo de negocio basado en la explotación forestal en general se ubica idealmente en zonas templadas tropicales y subtropicales, donde la tasa de crecimiento es muy superior al resto de regiones más frías y secas. También es verdad que hoy por hoy Europa es autosuficiente en madera y celulosa, y todo ello hace que cualquier innovación en el sector, aunque proceda del ámbito biotecnológico, será recibida con mucho recelo. Empresas como *Bosques Naturales S.A.* basa su

negocio en la obtención de maderas nobles o de alto valor económico (nogal y cerezo) acortando el periodo de crecimiento de cuarenta a veinte años en el caso del nogal, pero sin modificar genéticamente la planta.

Sin llegar al final de este largo proceso, la Biotecnología tiene mucho trabajo por hacer mientras tanto. La *Fundación Genoma España* y la *Junta de Andalucía* están financiando un proyecto muy interesante (*Oleagen 2008-2010*) para caracterizar desde el punto de vista genético el olivo (variedades Picual y Arbequina) con vistas a identificar aquellos rasgos que pueden incidir más en la calidad de la aceituna y el aceite, así como sus factores agronómicos. En este proyecto están involucrados casi sesenta investigadores y tiene un presupuesto de tres millones de euros.

2_4 Medioambiente y procesos industriales

En este tipo de aplicaciones se incluyen desde procesos industriales de todo tipo que utilizan microorganismos en alguna de sus etapas, hasta la obtención de biocarburantes, pasando por las técnicas de descontaminación de aguas y suelos. Es decir, hablamos de la Biotecnología blanca y gris.

Esta área de aplicaciones no es ni mucho menos la más antigua de todas las aplicaciones biotecnológicas y de hecho es muy difícil separar la frontera entre Biotecnología Moderna y tradicional cuando hablamos de procesos industriales. La razón es clara: las fermentaciones son procesos biotecnológicos típicamente tradicionales, propios de industrias tradicionales como las bodegas, panaderías, malterías, queserías, antibióticos, etc. Sin embargo, la optimización de esa fermentación mediante técnicas biotecnológicas, o la introducción de una levadura modificada genéticamente como catalizador biológico, por poner dos ejemplos, dará lugar a procesos que podrían considerarse modernos.

Si tenemos en cuenta que un proceso industrial no es más que el conjunto de etapas por las que unas entradas (*inputs*, materias primas) se transforman en unas salidas

(*outputs*, productos), la participación de cualquiera de las herramientas biotecnológicas a lo largo de esta cadena nos permitirá afirmar que nuestro proceso es en cierto modo un proceso biotecnológico.

Comenzando por las materias primas, podemos partir de productos vegetales modificados genéticamente con el fin de lograr alcohol o aceites aptos como biocombustible con mejor rendimiento o propiedades.

El **bioetanol** de primera generación es sencillamente el alcohol (etanol o alcohol etílico) obtenido a partir de la fermentación de azúcares procedentes de productos vegetales destinado a su uso como combustible. De entre los productos de partida se pueden utilizar los procedentes de cultivos ricos en azúcares como la caña de azúcar o la remolacha, pero también de cualquier otro que aporte *almidón*, como los cereales, patatas, etc., ya que el almidón contiene subunidades de azúcar (glucosa). En este caso se requiere una etapa adicional de hidrólisis (con ácido o mediante enzimas) por la cual el almidón se va rompiendo en fragmentos hasta llegar a unidades de *glucosa*, aptas para la etapa de fermentación subsiguiente. En todo caso se trata de procesos cuya tecnología se conoce perfectamente. Estados Unidos y Brasil vienen siendo los principales productores mundiales, partiendo de maíz y caña de azúcar respectivamente.

La fermentación del maíz para obtener alcohol se conoce desde hace mucho tiempo, y ya hemos visto que la mayor parte del maíz que se cosecha en la actualidad es modificado genéticamente. ¿Querría esto decir que la fábrica que produce bioetanol realiza un proceso realmente biotecnológico? Tengamos la precaución de especificar antes si el maíz de partida, aunque sea modificado genéticamente, es el mismo que se vende para forraje o alimentación humana. Si es así, estamos ante un proceso tradicional que no difiere del de una fábrica de whisky americano. En cambio, si el maíz de partida fue modificado con el fin de lograr una variedad con más contenido en almidón, entonces la modificación genética tendría finalidad industrial; es típicamente biotecnológica.

Lo mismo podríamos decir del **biodiésel**. La colza y el girasol son dos plantas oleaginosas cuyas semillas dan

lugar a aceites que son la materia prima del biodiésel en la mayor parte de Europa, aunque también se consumen como aceite alimentario. En el resto de países predominan el aceite de palma y la jatrofa como materias primas para el biodiésel.

El propio biodiésel se obtiene mediante transesterificación de los *triglicéridos* (componente principal de los aceites en general) con *metanol* (alcohol de madera) dando lugar a esteres metílicos. Se genera como subproducto *glicerina*. Pues bien, si la planta transformadora utilizara, por ejemplo, un aceite procedente de variedades modificadas genéticamente con propiedades interesantes para el proceso, éste se consideraría biotecnológico en términos modernos. De igual forma si considerásemos una fábrica en la que la materia prima fueran algas microscópicas modificadas para rendir mayores tasas de aceite. De no ser así, estaríamos ante una planta de química convencional cuyo proceso consiste en una única reacción química (transesterificación).

En cuanto al proceso de transformación, muchos procesos biotecnológicos incorporan microorganismos transgénicos para obtener mejores propiedades en el producto final. Así por ejemplo la utilización de **biomasa** lignocelulósica (restos de podas, paja, virutas, etc.) como materia de partida puede rendir también bioetanol gracias a la elección de unos enzimas adecuados que medien la transformación de la celulosa vegetal en unidades de glucosa y ésta a su vez en alcohol.

Pues bien, todos aquellos biocarburantes (bioetanol y biodiésel) obtenidos biotecnológicamente como hemos comentado se denominan **biocarburantes de segunda generación** y en la actualidad se están desarrollando como alternativa a los de primera generación, que atraían por serios problemas debido a:

- Elevados costes de producción, muy superiores a sus equivalentes derivados del petróleo (gasolina y diésel).
- Competencia con materias primas de carácter alimentario (cereales, azúcares, oleaginosas) que provoca grandes fluctuaciones de precios.
- Producción masiva de residuos y subproductos difíciles de valorizar debido a la gran cantidad generada por kilo de biocarburante.

Sin embargo, la segunda generación de biocarburantes está todavía en fase de desarrollo y existen sólo unas pocas plantas industriales en todo el mundo a modo de demostración, pues se necesita continuar con la investigación de los procesos con el fin de abaratar los costes.

Cambiamos de propósito y pasamos de la energía a los **materiales**. Existen otros microorganismos y enzimas convenientemente obtenidos mediante Biotecnología que, partiendo de biomasa, consiguen obtener en lugar de alcohol para automoción, otras moléculas más complejas aptas para su venta como productos químicos e incluso polímeros a partir de materia orgánica vegetal. La imperiosa necesidad de sustituir las bolsas de plástico de *polietileno* (obtenido a partir del petróleo) ha dado un empuje espectacular a un enorme conjunto de tecnologías de obtención de **polímeros vegetales**, biodegradables, manejables y con resistencia mecánica suficiente para reemplazar los plásticos.

El *ácido poliláctico* (PLA en inglés) se conoce desde hace tiempo como material que se obtiene por polimerización del ácido láctico, pero tiene el inconveniente de no ser estable en condiciones de humedad elevada. Por eso, las aplicaciones actuales del PLA se dirigen a integrarlo junto con otros polímeros y fibras para mejorar sus propiedades en plásticos para embalaje, ropa y carcasas de equipos electrónicos. Desde el punto de vista biotecnológico la aportación fundamental proviene de la obtención del ácido láctico de partida haciendo uso de maíz hidrolizado y fermentado con bacterias. El PLA es el producto estrella de la empresa *Naturworks*, quien en su página web lo publicita como el primer biopolímero que reduce la emisión de gases de efecto invernadero (porque no se obtiene del petróleo, sino de azúcares y cereales procedentes de la agricultura). La contribución de la Biotecnología Moderna a este material parece más bien escasa.

La **Industria Farmacéutica** y la **Química Fina** han visto también cómo algunos de sus productos (aminoácidos, vitaminas, antibióticos y otros productos intermedios) que eran obtenidos por síntesis química tradicionalmente, se han comenzado a obtener por medio de procesos en los que intervienen microorganismos, enzimas, etc. Las ventajas de la vía biotecnológica son claras: se trata de

procesos que transcurren en condiciones muy suaves de temperatura (poco gasto energético) y generan menos residuos peligrosos.

Algunas **vitaminas** se empezaron a obtener utilizando microorganismos desde principios del siglo XX. En el año 1949, una patente americana (US 715,804) describe la obtención de vitamina B12 mediante fermentación con organismos del género *Streptomyces*, aunque anteriormente ya se había descrito la obtención de *Riboflavina* o vitamina B2. De igual forma han ido apareciendo poco a poco nuevos procedimientos de obtención de otras vitaminas mediante procesos en los que intervienen microorganismos conocidos.

Una de las últimas vitaminas en tener alternativa biotecnológica moderna ha sido la *vitamina K3* o *menadiona*. Esta vitamina se utiliza como antihemorrágico y precursor de otros derivados. Su obtención tradicional se realizaba mediante oxidación controlada del 2-metilnaftaleno con sales de cromo hexavalente en medio ácido. Aunque el rendimiento en lotes pequeños no es especialmente bueno, industrialmente es un procedimiento rentable porque se realizaba de forma continua dando un rendimiento mejor y una calidad más homogénea. Además, el subproducto generado (licor de cromo) se utilizaba a su vez como materia prima en la industria de curtidos por su elevado contenido en sulfato de cromo trivalente.

En el año 2004, un centro tecnológico catalán, el IUCT, presentó dos patentes sobre la obtención de esta vitamina mediante bacterias modificadas genéticamente, en un caso, y mediante *Bacillus cereus*, en otro. Los rendimientos son bajos pero el proceso es sencillo y limpio a pequeña escala.

Al igual que con las vitaminas, los **antibióticos** han sido objeto de un desarrollo paralelo. La obtención por vía química de muchos de ellos ha dado paso a procesos de fermentación y enzimáticos más cortos y limpios, como el caso de la *Amoxicilina*.

Es verdad que el mundo de los **enzimas** revolucionó muchos procesos industriales tradicionales ya que sustituyó a los tradicionales catalizadores químicos, más caros y contaminantes. Pero el uso de los enzimas no sólo se limita a los procesos de transformación industriales, sino

que llega como producto final a las estanterías de los supermercados, como es el caso de los quitamanchas enzimáticos y algunos productos cosméticos.

Todos estos procesos comentados tienen un reto actual que consiste en ser optimizados gracias al conocimiento genético de los microorganismos implicados y sus rutas metabólicas. Esta es la única vía para lograr que los costes resulten lo suficientemente moderados como para que supongan una alternativa real a los procesos químicos tradicionales.

En otros sectores, la imperiosa necesidad de reducir las cargas contaminantes ha conseguido la introducción con éxito de microorganismos y enzimas. Los tratamientos previos de la **industria textil** se realizan en la actualidad con enzimas para desengrasar y blanquear. También en los acabados, incluyendo la pigmentación de los tejidos, efectos brillantes en otros tejidos, cambios de textura, etc. La industria del algodón utiliza pectinasas, hemicelulasas, proteasas y lipasas para limpiar el algodón recolectado. En el **sector de curtidos** el uso de microorganismos es habitual en fases como el desengrasado y desbastado. La **industria papelera**, que venía utilizando microorganismos en sus instalaciones de depuración, ha ampliado su uso en los procesos de blanqueado, limpieza de la pasta, mejora de sus propiedades físicas y aspecto, etc. lo cual se traduce en una reducción de consumo de carbón activo, productos químicos detergentes y cloro. Todos estos son procesos biotecnológicos pero, como indicamos anteriormente, con un marcado carácter tradicional.

Y como colofón hablemos de cómo la Biotecnología sirve para resolver algunos problemas ambientales: la biorremediación y el tratamiento de residuos.

Una de las fuentes de contaminación a nivel global consiste en la presencia de una enorme cantidad de nuevas sustancias en la naturaleza que han sido sintetizadas por el ser humano (**compuestos xenobióticos**). La Biotecnología ha venido utilizando microorganismos del género *Pseudomonas* y otros semejantes (*Rhizobium*, *Rhodobacter*, *Arthrobacter*, *Xanthomonas*, etc.) caracterizados por adaptarse con facilidad a medios muy contaminantes y ser a la vez de manipulación genética

sencilla. Así, por ejemplo, cepas modificadas de *Pseudomonas putida* permiten degradar de forma selectiva *tolueno* y *xilenos* oxidándolos hasta los correspondientes *benzoatos* y *catecoles*. De igual manera se han utilizado *Pseudomonas* modificadas juntamente con detergentes para la dispersión de manchas de petróleo en el mar ocasionadas por vertidos accidentales. En este caso, los hidrocarburos del petróleo sufren también oxidación hasta ácidos de cadena corta por acción de los microorganismos.

Pero son los **metales pesados** quienes superan en magnitud al resto de contaminantes, y por eso es necesario un abordaje más eficiente. De nuevo la Biotecnología dispone de un arsenal de mutantes de *Pseudomonas* resistente a sales de diversos metales, que permiten inmovilizarlas y, en consecuencia, evitan su dispersión. Es decir, funcionan como absorbentes de estos metales.

El azufre presente en los combustibles fósiles (carbón, petróleo) es una fuente contaminante, ya que los procesos de combustión originan óxidos de azufre que, al liberarse a la atmósfera, son responsables de la conocida lluvia ácida. Hoy se pueden diseñar cepas de bacterias modificadas capaces de desulfurar los hidrocarburos, evitando así el impacto de este elemento tras la combustión.

Precisamente la afinidad de determinadas bacterias hacia los metales y el azufre se está aprovechando en la actualidad en muchas empresas de minería, especialmente para extraer con un rendimiento aceptable metales como el cobre, zinc o cobalto de suspensiones minerales acuosas.

Y, finalmente, mencionaremos que la **biorremediación** constituye un conjunto de procesos que, utilizando microorganismos o enzimas, se destinan a la descontaminación de flujos procedentes de la industria o de lugares contaminados por algún componente concreto. De acuerdo con esto puede hablarse de biorremediación *in situ* cuando la tecnología de descontaminación se aplica sobre el lugar en el que se produce (un suelo, por ejemplo), pero también existe una biorremediación *ex situ* por la cual se eliminan los materiales contaminados para ser tratados en otro lugar.

La descontaminación utilizando procesos biológicos no es nueva. Es bien conocida la depuración de aguas residuales de todo tipo mediante bacterias en condiciones aerobias y anaerobias, según interese. De hecho, la producción del llamado **biogás** (cuya composición mayoritaria es metano, CH_4) se viene realizando en tanques de vertidos con elevada carga orgánica, vertederos de residuos urbanos, etc. aprovechando las propias bacterias presentes en el medio y manteniendo una ausencia de oxígeno para favorecer su crecimiento y los procesos fermentativos anaerobios.

También las técnicas de **filtración biológica** de gases permiten eliminar aquellos componentes más contaminantes de una corriente de aire al hacerlos pasar, por ejemplo, a través de un lecho de bacterias capaces de fijar esos contaminantes (biofiltración) o a través de una torre por la que circula en contracorriente una suspensión de microorganismos en agua.

El uso de bacterias para descontaminar suelos es también conocido hace tiempo y de aplicación idónea a aquellos espacios que resultan del abandono de fábricas, plantas petrolíferas, gasolineras, etc.

Todas estas técnicas biológicas de descontaminación son realmente tradicionales en su concepto, pues no implican ni el uso de microorganismos especialmente modificados para esa función, ni el de sistemas de detección o control basados en herramientas biotecnológicas modernas.

Un ejemplo reciente de esta técnica tradicional pero innovadora se debe a la descomposición de cadáveres animales y humanos acelerada por bacterias y microorganismos. La empresa *Biointegral S.L.* ha desarrollado comercialmente un producto a base de *Pseudomonas* y coadyuvantes físicos capaces de degradar las partes blandas de animales de granja (cerdos, pollos, ovejas, etc.) previamente enterrados dejando únicamente los huesos en cuestión de semanas, lo cual resuelve un grave problema en las explotaciones ganaderas. Curiosamente este producto, el *Bioenzimex*[®], mejorado recientemente con ayuda del CSIC, se utiliza también por normativa en numerosos cementerios de toda España, Portugal y otros países para evitar la contaminación producida por

la descomposición de cadáveres humanos. Para ello se coloca una bolsa de unos doscientos gramos de producto (cuesta entre diez y doce euros) entre las piernas del difunto, garantizando que su descomposición no generará líquidos contaminantes ni proliferación de insectos o roedores. No es ciencia ficción; se lleva haciendo durante más de una década.

Siguiendo con los temas ambientales, pero desde el punto de vista de la Biotecnología Moderna, debemos indicar que la eliminación de manchas de petróleo mediante microorganismos data de hace cuarenta años cuando A. Chakrabarty patentó en Estados Unidos una bacteria modificada genéticamente para consumir petróleo. Desde entonces las bacterias se han utilizado junto con espumantes para tratar vertidos provocados por accidentes.

Como otro ejemplo de herramientas biotecnológicas modernas para su uso ambiental destacamos los **biosensores**. Se trata de sistemas de detección de contaminantes *in situ*, o de vertidos, muy sensibles y específicos, ya que se basan en la interacción entre una sustancia contaminante dada y un elemento como enzimas, anticuerpos, ADN o incluso microorganismos modificados expresamente para producir esa interacción.



3_Situación actual del sector biotecnológico



3_1 Qué sentido tiene analizar el sector

Una vez visto a grandes rasgos todo lo que comprende la Biotecnología desde el punto de vista científico, sus aplicaciones y tecnologías, vamos a reflexionar sobre la relevancia mundial de este conocimiento: ¿dónde se produce?, ¿qué repercusión tiene?, ¿cuáles son sus dimensiones, su importancia?

Tendremos que hablar por tanto de los siguientes puntos:

- ▼ Dónde se realiza la investigación más avanzada en Biotecnología.
- ▼ Dónde se ubican las empresas biotecnológicas más importantes.
- ▼ Cuál es el perfil de las empresas biotecnológicas (tamaño, antigüedad, etc.).
- ▼ Qué valor económico genera el sector biotecnológico (empleo, facturación, etc.).
- ▼ Qué otros beneficios produce la Biotecnología.

La OCDE publica periódicamente informes globales sobre el número de empresas biotecnológicas de cada país, los gastos en investigación y otros indicadores como el empleo generado.

A nivel de España los datos sobre Biotecnología los proporciona la *Fundación Genoma España*³, una entidad pública en la que participan varios ministerios. Por la parte privada, *ASEBIO*⁴ es la asociación española que agrupa a las empresas más importantes del sector y realiza informes muy completos sobre las empresas biotecnológicas de nuestro país.

Normalmente, para diagnosticar la situación de un sector se hace uso de indicadores de diversos tipos. La Biotecnología Moderna, en cuanto sector económico, no dispone de un juego de indicadores universalmente aceptados, homogéneos y validados. La razón está en que, por ser un sector relativamente nuevo, cada país ha venido generando sus propios sistemas de indicadores, lo cual hace imposible en muchos casos la comparación internacional. Así, por ejemplo, una de las divergencias

³www.gen-es.org.

⁴www.asebio.com.

más importantes entre países está en lo que se entiende por empresa biotecnológica.

Dicho esto, hay que decir que la OCDE⁵ ha hecho un esfuerzo para intentar comparar datos de los países más desarrollados. De su informe del año 2009 podemos sacar conclusiones importantes en cuanto a aspectos tales como el número de empresas del sector, gastos en investigación biotecnológica y datos de empleo. Existen también empresas consultoras como *Ernst & Young* que realizan informes periódicos sobre Biotecnología a nivel mundial y universidades que elaboran estudios sobre indicadores diversos. Nosotros daremos aquí una visión general sin dar excesiva importancia a la cifras en términos absolutos, pero sí como medio para establecer comparaciones y saber en qué situación se encuentra el sector.

3_2 Número de empresas biotecnológicas

Ya hemos visto en el Capítulo 1 que la OCDE utiliza en sus estudios las categorías de “Empresa dedicada a la Biotecnología” (llamémoslas ahora EDB) y “Empresa que realiza I+D en Biotecnología” (EIB). La razón de ello es que algunos de los países desarrollados disponen de datos de las EDB gracias a encuestas específicas de Biotecnología y otros sólo disponen de datos de las EIB obtenidos a partir de encuestas generales de investigación y desarrollo. Se trata, por tanto, de dos categorías un tanto artificiales.

Las disparidades entre la forma de obtener datos en cada país son tan grandes que es imposible conocer cuántas empresas biotecnológicas hay realmente en el mundo. Los datos parciales de **empresas dedicadas a la Biotecnología** (EDB) del informe del año 2009 de la OCDE indican que Estados Unidos es el país que más empresas tiene de este tipo (2.744) seguido de Canadá (532). Por el contrario, los catorce países europeos de los que se tienen datos suman un total de 2.075 empresas, con Alemania y Francia a la cabeza (496 y 461 EDB, respectivamente). **España** ocupa un respetable lugar

⁵ www.oecd.org/dataoecd/4/23/42833898.pdf.

con 211 empresas dedicadas a la Biotecnología. De ellas, dieciocho superan los 250 trabajadores.

Entre los indicadores mundiales destaca el crecimiento en el número de empresas de España en el periodo 2004-2006, con una tasa total del 59%, ya que pasó de 83 empresas en 2004 a las 211 EDB de 2006.

España es uno de los pocos países que dispone también de datos de **empresas que realizan investigación en Biotecnología** (las que hemos denominado EIB). Los datos de la OCDE de 2006 revelan que existen 467 empresas de este tipo en España, la mayoría de ellas muy intensivas o dedicadas a la investigación (337). Con relación a otros países, España ocupa un lugar destacado en el número de EIB.

Los últimos estudios publicados por la Fundación Genoma España revelan que en el año 2008 existían 275 **empresas de Biotecnología** y otras 394 empresas industriales o de servicios con alguna actividad en Biotecnología. Su número puede parecer ridículo frente al total de más de un millón y medio de empresas del país (la mayoría pymes), veremos no obstante en el siguiente apartado su repercusión social y económica.

Lo que sí puede afirmarse es que el perfil medio de las empresas dedicadas a Biotecnología es común a todos los países. Se trata de empresas con pocos años de existencia, una plantilla reducida (menos de cincuenta trabajadores) pero muy cualificada y un gasto en I+D superior al que realizan el resto de sectores.

3_3 Impacto socioeconómico de las empresas biotecnológicas

3_3_1 El gasto científico

Es difícil valorar el impacto que estas empresas tienen en la sociedad cuando hablamos en términos de impacto sobre la salud o la alimentación. A nivel objetivo sabemos que gran parte del gasto de investigación y desarrollo que realiza el sector privado es ejecutado por estas empresas, pero este despliegue de recursos muchas veces no se traduce en resultados concretos ni inmediatos.

A partir de las encuestas nacionales de investigación sabemos que, por ejemplo, las empresas biotecnológicas dedicadas a I+D en Estados Unidos gastan al año una media de casi ocho millones de dólares en investigación y desarrollo, mientras que en Suecia, Francia o Bélgica este concepto apenas supera los cuatro millones de dólares. **España** queda a la cola con 0,77 millones de dólares de media. Estos datos hablan por sí mismos.

Ya hemos comentado que una de las características de las empresas biotecnológicas modernas es su pequeño tamaño; la mayoría tienen menos de cincuenta trabajadores. Sin embargo, cuando hablamos de **gasto en I+D realizado por empresas**, la sorpresa es que en el sector biotecnológico la mayor parte de la investigación (en términos de gasto) se realiza en grandes empresas (más de 250 empleados). Por ejemplo, en Francia y Estados Unidos las bioempresas de más de 250 trabajadores gastan el 75% de todo el gasto en I+D del sector. **España**, junto con Alemania y Canadá, se salen de esta tendencia puesto que son las empresas de mediano tamaño (50-250 trabajadores) las que realizan mayor gasto en investigación según datos de la OCDE (2009).

Como vemos, al intentar describir las bioempresas que forman parte del sector biotecnológico de un país estamos haciendo alusión constantemente al concepto de I+D⁶. Lo uno y lo otro van unidos íntimamente. Tal es así que uno de los indicadores más claros para medir la vocación o empuje biotecnológico de un país es el **cociente entre el gasto en I+D biotecnológico de las empresas y el gasto en I+D empresarial total**. Este cociente oscila entre el 10% en países como Estados Unidos, Francia, Bélgica, Canadá, Suiza, etc. y otros en la cola como Corea, Finlandia, Chequia, Italia, etc. con un 2-3%. **España** ocuparía un lugar modesto con una tasa del 4,5%.

Sin embargo, la I+D en Biotecnología no la realizan solamente las empresas. Al igual que otros tipos de investigación, las **entidades públicas** (universidades,

⁶La investigación y el desarrollo experimental (I+D), en inglés R&D, comprende el trabajo creativo llevado a cabo de forma sistemática con el fin de aumentar el volumen de conocimientos, incluido el conocimiento del ser humano, su cultura y sociedad, así como el uso de todo ese conocimiento para idear nuevas aplicaciones (*Manual de Frascati*, OCDE, 2002).

organismos públicos de investigación), **entidades sin ánimo de lucro y asociaciones** (fundaciones) juegan un papel decisivo en el desarrollo biotecnológico de un país. A modo de ejemplo podemos decir que en nuestro país tan solo el 35% del gasto en I+D biotecnológico lo realizan las empresas.

Siguiendo con los datos de la OCDE, en 2006 España y Corea fueron los países con mayor **gasto público en I+D biotecnológico**, entendiendo como tal el gasto realizado por universidades y organismos públicos de investigación, superando los mil millones de dólares. Entre un 15-18% del gasto público en investigación y desarrollo de estos países se dedica a Biotecnología.

Aunque la OCDE apenas dispone de datos de otros países, sabemos por otras fuentes que las instituciones académicas de Estados Unidos dedicaron en 2006 más de 29.000 millones de dólares a la investigación. Esto representa un 60% de toda la investigación promovida por estas instituciones.

Desgraciadamente no disponemos de más datos para hacer comparaciones, pero la conclusión provisional que sacamos es que la investigación pública en España no está focalizada hacia la Biotecnología, aunque disponga de "muchos" centros de investigación y recursos.

3_3_2 Efectos sobre el empleo

Junto a la investigación en Biotecnología, bien pública o privada, el otro gran indicador que nos ayuda a conocer la fortaleza del sector es la cantidad de empleo generado. La OCDE ha recogido datos sobre cuatro indicadores concretos para cada país:

- ▼ Total de trabajadores en empresas que realizan alguna actividad en Biotecnología.
- ▼ Total de trabajadores en empresas biotecnológicas de investigación y desarrollo.
- ▼ Trabajadores cuyas funciones tienen que ver con la Biotecnología.
- ▼ Personal científico y técnico implicado en investigación biotecnológica.

El primero de ellos es el más sencillo de localizar y el que permite establecer mejores comparaciones. Es evidente que Estados Unidos, habida cuenta de su

población, es el país con más trabajadores en empresas que realizan alguna actividad en Biotecnología (más de 1,3 millones). Le sigue a gran distancia Francia (240.000) y Corea (130.000). Las cifras de este indicador para **España** son modestas (65.000 trabajadores).

Es verdad que el tipo de empleo que genera la Biotecnología es un tanto peculiar. Suelen ser trabajadores muy cualificados, generalmente jóvenes o con poca trayectoria empresarial, y mejor pagados que el resto de trabajadores. Este perfil es muy distinto al del empleado medio de un país, y de hecho se calcula que apenas supone el 1% de todos los empleos generados por los distintos sectores empresariales de un país.

A pesar de ello, algunos analistas americanos han encontrado que una colectividad de trabajadores tan escasa como ésta tiene un poder de influencia mayor que lo que sugieren las cifras estadísticas.

Se habla, por tanto, de que los empleos en Biotecnología tienen un efecto "multiplicador", ya que la interacción con proveedores de bienes y servicios es tan fuerte que la creación de un puesto de trabajo en el sector biotecnológico tiene un impacto en el resto de sectores económicos del país equivalente a casi seis empleos directos o indirectos adicionales.

Otros estudios indican también que en Estados Unidos de cada cien empleos directos creados en empresas dedicadas a la Biotecnología se generan otros treinta en empresas de sectores proveedores o de clientes.

Sea cual sea su cuantificación, y dejando a un lado la bondad de las cifras absolutas, lo cierto es que este efecto es justamente uno de los rasgos característicos de la Biotecnología. De hecho, la repercusión o impacto real del sector biotecnológico sobre la economía de un país es difícil de cuantificar por dos motivos. Primero, porque existen relaciones complejas a lo largo de la cadena de valor del sector tal y como acabamos de ver y, segundo, porque los datos agregados de comunidades o regiones no dan idea del comportamiento del conjunto del país;

es decir, la repercusión de la Biotecnología en un país no es la suma de la repercusión o impacto de cada una de sus regiones, estados o comunidades.

De igual modo que hablamos del efecto multiplicador de las empresas biotecnológicas sobre el empleo, lo podemos decir de otros aspectos concretos como la facturación. En definitiva, la repercusión de la Biotecnología sobre la riqueza de un país (medida a través del PIB) permanece siempre infravalorada porque existen sinergias que somos incapaces de ponderar.

En nuestro país, la *Fundación Genoma España* ha publicado que las empresas biotecnológicas (considerando sólo las dedicadas mayoritariamente a Biotecnología) emplean a una media de quince personas y facturan un promedio anual de 2,57 millones de euros. Según este retrato robot, el conjunto de estas empresas representan un 0,06% del PIB nacional. En términos de empleo directo apenas cuentan con 4.240 trabajadores.

La repercusión real del sector biotecnológico sobre la riqueza nacional española no es evidentemente la que parece a la vista de estas cifras. Es preciso construirla pieza a pieza, agregando cada uno de los siguientes datos:

- ▼ Empleo y facturación generados por empresas que realizan alguna actividad biotecnológica (no mayoritaria).
- ▼ Empleo y facturación indirectos en empresas (proveedores, clientes, etc.) relacionadas con las empresas biotecnológicas.
- ▼ Empleo y facturación inducidos en otras empresas (y que suelen proceder de compras de bienes y servicios de empleados que dependen de actividades biotecnológicas).
- ▼ Empleo y facturación producidos por las entidades públicas que realizan investigación biotecnológica (universidades, CSIC, otros centros de investigación, etc.).

Pues bien, si vamos sumando cada uno de estos efectos llegaríamos a cifras más próximas a la realidad. La *Fundación Genoma España* estima en uno de sus estudios que la cifra de empleo total (directo + indirecto + inducido, público y privado) generado por la Biotecnología en España (con datos de 2007) es del orden de 63.000 personas y la facturación ronda los 8.200 millones de euros, lo cual equivale al 0,8% del PIB. Estos valores dan una idea más cierta del impacto real de la Biotecnología en términos macroeconómicos.

Tabla 3.1. Efectos macroeconómicos de la Biotecnología en España.

	Facturación (millones de euros)	Empleo
Efecto directo de empresas con actividades biotecnológicas	2.915	10.846
Efecto directo de entidades públicas de investigación biotecnológica	747	13.916
Efecto indirecto en empresas de otros sectores	3.221	2.5539
Efecto inducido por consumo de bienes y servicios en otras empresas	1.306	13.093
TOTAL	8.189	63.394

Fuente: Elaboración propia con datos de Fundación Genoma España.

En cuanto al empleo la cifra es todavía muy pequeña si la comparamos con la población activa en España, pero debemos tener en cuenta que la mayor parte de estos 63.000 empleos corresponden a titulados universitarios (licenciados, ingenieros y doctores), fundamentalmente.

3_4 Los otros beneficios de la Biotecnología

Acabamos de indicar que desde el punto de vista económico es difícil conocer con precisión la repercusión de las actividades biotecnológicas en el conjunto de la economía de un país y, en consecuencia, será difícil también cuantificar los beneficios económicos que conlleva. La gran pregunta sigue entonces latente: ¿es rentable la Biotecnología? La cuestión sirve para interrogar a un país entero o también a una empresa particular.

En lugar de dedicar esfuerzo a responder a esta pregunta de tipo “político” para justificar una respuesta “políticamente correcta” es preferible analizar los beneficios de la Biotecnología desde otro prisma.

Hace años la preocupación por el medioambiente fue impregnando todas las capas de la sociedad: grupos de presión, consumidores, empresas, y administraciones eran partes interesadas o *stakeholders*. Las empresas fueron poco a poco incorporando las cuestiones ambientales en sus sistemas de decisión, las administraciones continuaron con la regulación cada vez más amplia de los diversos aspectos ambientales y los ciudadanos fueron concienciados para adoptar comportamientos más acordes con el nuevo sistema. La integración de los intereses ambientales en el ámbito de la economía dio lugar al concepto de **sostenibilidad**. Hoy en día, a la sostenibilidad se agrega el compromiso social en el marco de la llamada responsabilidad social corporativa.

Justamente la integración de los aspectos ambientales, económicos y sociales nos da la oportunidad de juzgar la Biotecnología como sector moderno. Su valor, por tanto, debe medirse con respecto a estas tres coordenadas.

A nivel ambiental ya hemos visto que la Biotecnología proporciona soluciones compatibles con el equilibrio de los sistemas ambientales. La Biotecnología blanca, la gris y la llamada Química verde van por este camino. Sus beneficios no son sino la reducción de los efectos ambientales negativos; el reto actual consiste en conseguirlo con unos costes de operación cada vez menores, competitivos.

Queda entonces hablar del tercer pilar de la sostenibilidad, esto es, de los beneficios a la sociedad. ¿Qué es lo que la sociedad espera de la Biotecnología? Hay que partir de la base de que existe un gran desconocimiento de la Biotecnología entre la ciudadanía de los países desarrollados. El desconocimiento genera debate, controversia. Recientes encuestas sobre **percepción** de la Biotecnología en España revelan que casi el 80% de los ciudadanos confían en ella y esperan que traiga nuevas oportunidades en el futuro, pero a la vez reconocen que entraña ciertos riesgos. En cuanto al campo de aplicaciones que los encuestados consideran prioritario en Biotecnología se sitúa en primer lugar la medicina

y salud, seguido de la agricultura y el medioambiente. En resumidas cuentas parece que en el mundo desarrollado se considera que los potenciales beneficios de la Biotecnología para la sociedad son superiores a los riesgos que pueden ocasionar.

En el campo de la salud, los datos aportados recientemente por una muestra de hospitales públicos españoles confirman la percepción de la ciudadanía que antes hemos indicado. En España se calcula que unos 350.000 pacientes al año son tratados con fármacos de origen biotecnológico y otros cerca de 400.000 se benefician de vacunas biotecnológicas como la de la hepatitis B, tétanos, triple vírica y papilomavirus. En la Tabla 3.2 se recogen algunos de los principios activos o moléculas más ampliamente utilizados por la población, sin contar la insulina recombinante (*Apidra*) con la que se trata a más de 150.000 enfermos de diabetes insulino-dependientes. Los cinco primeros son anticuerpos monoclonales y los dos siguientes proteínas recombinantes.

Tabla 3.2. Medicamentos de origen biotecnológico más prescritos en España.

Principio activo (nombre comercial)	Tratamiento
Trastuzumab (Herceptin)	Cáncer de mama metastático Her2+.
Ranibizumab (Lucentis)	Degeneración macular asociada a la edad.
Rituximab (Mabthera)	Linfoma no-Hodgkin folicular.
Etanercept (Enbrel)	Artritis reumatoide, psoriasis infantil.
Abatacept (Orencia)	Artritis reumatoide activa.
Peginterferón alfa-2b (PegIntron)	Hepatitis B y C.
Darbepoetina (Aranesp)	Anemia asociada a insuficiencia renal infantil.

Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Fundación Genoma España (2008).

Los expertos facultativos consideran que en la mayoría de los casos los tratamientos con fármacos biotecnológicos mejoran bien la **esperanza de vida**, bien la **calidad de vida** o bien el **control de la propia enfermedad** en comparación con los tratamientos tradicionales. A estos beneficios innegables se le une la reducción del periodo de estancia en hospital derivando al ambulatorio gran parte de los tratamientos con el consiguiente ahorro de costes para el sistema de Sanidad Pública. No olvidemos que los fármacos de origen biotecnológico son más caros que los convencionales y, por lo tanto, deben hacerse análisis de coste-efectividad para demostrar la sostenibilidad de su uso dentro del sistema sanitario público.

Hasta ahora hemos visto los beneficios que la sociedad atribuye a la Biotecnología, haciendo especial mención a lo relativo a la salud. La pregunta que en un contexto global debemos plantearnos es: ¿qué ocurre con los países menos desarrollados?, ¿qué dicen esas otras sociedades con respecto a la Biotecnología?

Antes de descender de niveles bruscamente debemos fijarnos en aquellos países que quedan fuera de la zona de Europa, Estados Unidos y Japón. Pensemos en países como **Brasil, Cuba, Chile, Argentina, México, etc.** Se trata de economías con un grado suficiente de desarrollo como para emprender actividades biotecnológicas en el marco de la investigación académica y, naturalmente, con el acompañamiento del sector industrial.

En estos países la población percibe los beneficios y riesgos de la Biotecnología de modo similar a Europa o Estados Unidos. Se trata de países con una biodiversidad mayor que la zona europea y, en consecuencia, los riesgos percibidos acentúan este aspecto como crítico. La producción agrícola sostenible es, por tanto, una de las cuestiones clave para la sociedad en Brasil y Argentina. La obtención de alimentos más saludables y los avances en la medicina y salud son también valorados positivamente en el resto de países del continente americano. Tengamos en cuenta que, por ejemplo, Centroamérica y los países del Caribe están además recibiendo apoyo internacional para desarrollar diagnósticos y tratamientos de enfermedades tropicales, en los que la Biotecnología juega un papel importante⁷.

⁷ La Organización Mundial de la Salud (OMS) promueve un programa de investigación y formación en enfermedades tropicales; la UNESCO desarrolla un programa específico de Biotecnología para los países de Latinoamérica y el Caribe; la Organización de Estados Americanos OEA, el programa CYTED, etc. En España se están llevando a cabo proyectos de carácter biotecnológico a través de la Agencia de Cooperación Internacional AECID.

Descendiendo un escalón más, se encuentra un amplio grupo de **países orientales** cuya preocupación básica desde el punto de vista de la Biotecnología se dirige fundamentalmente al cultivo y consumo de arroz.

Asia es el continente en donde se cultiva y se consume casi el 90% del arroz mundial. Si tenemos en cuenta que de este producto depende la alimentación de más de dos mil millones de seres humanos, se comprende que las aplicaciones biotecnológicas dirigidas a este cultivo ocupan un lugar prioritario con respecto a otras.

Tengamos en cuenta además que la diversidad genética natural del arroz como cultivo ancestral es tan grande que se calcula que existen más de 140.000 variedades distintas de arroz en el mundo. El reto biotecnológico en estos países consiste en lograr la aceptación, oficial y pública, de nuevas variedades modificadas genéticamente con claros beneficios tanto para su cultivo (resistencia a inundaciones, control biológico sin necesidad de pesticidas, etc.) como a sus propiedades nutritivas (aporte de provitamina A, aminoácidos, etc.). El debate en estos países entre ONG, gobiernos e instituciones científicas está servido.

3_5 Dónde se genera la Biotecnología: Las biorregiones

La Biotecnología crea cultura, no sólo porque da origen a una infinidad de términos nuevos que empiezan por las letras BIO- y se ponen de moda determinados productos y tecnologías, sino porque la tecnología en sí misma forma parte de la cultura y viceversa. La Biotecnología posee esta dimensión cultural gracias a sus objetivos propios, valores, códigos éticos, confianza en el progreso y capacidad creativa. Y, como toda cultura, tiene también su componente territorial, su espacio físico en el cual se desarrolla como cultura.

El concepto de **biorregión** nos sugiere la idea de territorio en el que la Biotecnología existe como cultura.

Pero la cosa no está en tener muchos ladrillos juntos o muchos laboratorios biotecnológicos de universidades o empresas especializadas sino más bien en los activos inmateriales que propician el que la Biotecnología sea realmente una cultura en ese territorio. Esos activos no son sino el conocimiento técnico y organizativo.

¿En qué se traduce ese **conocimiento técnico**? Fundamentalmente en dos fuentes documentales: las publicaciones científicas y las patentes. Ambos sirven para dar cuenta de la fortaleza de la investigación en Biotecnología en un área geográfica determinada.

En cuanto a publicaciones, las áreas científicas o disciplinas cubiertas por la investigación biotecnológica pueden agruparse en ocho ya que no existe un área científica que por sí sola cubra toda la Biotecnología:

1. Biología.
2. Microbiología aplicada y biotecnología.
3. Áreas multidisciplinarias.
4. Bioquímica y biofísica.
5. Biología experimental.
6. Microbiología.
7. Biología celular.
8. Biología molecular y genética.

La suma de todas las publicaciones científicas en estas áreas puede dar una idea de la intensidad de la actividad investigadora relacionada con la Biotecnología. Estudios internacionales muestran que las universidades americanas copan todas las listas de centros de investigación con mayor número de publicaciones o con mayor impacto en estas áreas. Tradicionalmente, Europa se ha especializado más en publicaciones del área de bioquímica y biofísica, mientras que, por el contrario, Estados Unidos ha venido mostrando más diversificación. En todo caso Estados Unidos agrupa año tras año a casi el 50% de todas las publicaciones de tipo biotecnológico del mundo, seguido de Europa (35%) y Japón (9%).

El otro indicador clave para caracterizar una zona geográfica activa en Biotecnología desde el punto de vista del conocimiento es el **número de patentes** solicitadas. Algunos estudios americanos sugieren la idea de que cuanto más próxima es la distancia física de una universidad a la oficina gubernamental de patentes y marcas

americana (USPTO) de Washington, mayor es la influencia en cuanto a probabilidad de presentación de patentes. Del mismo modo, la capacidad de "atracción" que ejerce el sistema americano de patentes es tan fuerte que este mismo criterio se aplica también a países extranjeros, tomando como referencia el logaritmo de la distancia en millas entre la capital de ese país y Washington.

De una forma o de otra lo cierto es que nueve de las diez universidades más activas en patentes a nivel mundial son americanas (*Texas, San Francisco, John Hopkins, Stanford, Cornell, Columbia, Berkeley, San Diego y Wisconsin*). El estado de California es especialmente relevante con cuatro de estas universidades.

Con índices más o menos sofisticados se pone de manifiesto que las regiones más activas en Biotecnología son también las que más conocimiento científico generan en esas áreas. Si a ello se unen buenas prácticas en protección de resultados (a través de patentes), se tiene un conocimiento técnico sólido y disponible para recorrer el largo camino de la comercialización de nuevos productos y la generación de riqueza.

A una región biotecnológica le falta, cómo no, el componente empresarial. Poniendo un símil diríamos que una vez abonado el terreno del conocimiento y sembrada la semilla de los recursos para investigación, al producirse el florecimiento de la misma llegan las abejas, empresarias eficientes, que se encargan de buscar las flores y transformar el polen en miel. Sin lo uno no existe lo otro. Sin conocimiento floreciente no existen mieles, sin flores no hay abejas. Las empresas biotecnológicas se nutren del conocimiento del terreno y, por supuesto, aportan el suyo propio pero aunque tengan que ir a buscar lejos ese conocimiento, en algún momento se tienen que aproximar a la flor, nutrirse físicamente, transformar, producir. Por eso, la proximidad física es importante, aunque no decisiva.

Las biorregiones son una campiña llena de flores y abejas, no es un solar asfaltado lleno de cemento. Este concepto llevado a pequeña escala es lo que se conoce como **clúster biotecnológico**. Un clúster no es más que

una agrupación, formal o informal, de entidades académicas (universidades, centros de investigación) y empresas transformadoras de conocimiento cuyo principal objetivo es generar productos de valor añadido en el mercado (siguiendo con el ejemplo pensemos en la miel, pero también en la jalea real, propóleo, etc.).

En el plano territorial, existen en el mundo numerosas regiones o comarcas en la cuales se produce una acumulación de centros de investigación prestigiosos (frecuentemente con varios premios Nobel conviviendo, literalmente) y empresas biotecnológicas de todo tipo y tamaño que, estableciendo lazos de cooperación tipo flor-abeja, están generando desarrollo y riqueza para sus economías nacionales. Se las designa como Tecnopolos, biopolos y similares, ya que el término biorregión parece arrastrar connotaciones de tipo ambiental sobre flora, fauna, etc. que no vienen al caso.

Huyendo de tópicos vamos a intentar hacer una vista panorámica de los lugares del planeta en los que cobra importancia la Biotecnología.

En Europa podemos agrupar los diferentes núcleos biotecnológicos en tres grandes zonas:

- ▼ El **este de Inglaterra**: aunque globalmente el Reino Unido cuenta con unos diez polos tecnológicos o biorregiones, es en torno a *Cambridge* donde se concentra el número más elevado de empresas con actividad biotecnológica y grupos de investigación universitarios.
- ▼ **Alemania**: posee tres zonas diferenciadas en torno a *Colonia-Bonn*, por un lado, el triángulo de *Manheim-Ludwigshafen-Heidelberg*, por otro, y, por último, *Baviera* (Munich y alrededores). Otros *lander* tienen actividad biotecnológica destacable por lo que, en conjunto, Alemania contaría con un total de veinticinco biorregiones.
- ▼ El denominado *Medicon Valley*: agrupa al entorno de **Copenhague y sur de Suecia**, es un punto de referencia en aplicaciones biomédicas. Por su proximidad relativa debemos considerar también a Finlandia con varios polos importantes.

Existen otras regiones con actividad biotecnológica muy fuerte en Bélgica-Países Bajos, Suiza, Francia y norte de Italia. En la Tabla 3.3. intentamos resumir todas estas regiones. Hemos dejado de lado a España por dedicarle un apartado más adelante.

Tabla 3.3. Biorregiones.

Europa		Entidades de referencia y especialización
Pais	Polos biotecnológicos	
Bélgica	Flandes, Valonia, Bruselas.	Flanders Interuniversity Institute for Biotechnology (VIB).
Países Bajos	Bio-cinturón (<i>Bio-belt region</i>): Amsterdam, Delft, Eindhoven, Rotterdam, Groningen, Leiden, Maastricht, Nijmegen, Twente, Utrecht y Wageningen.	University of Amsterdam/Academic Medical Center Hospital, the Netherlands Cancer Institute/Sanquin (Red Cross Laboratory for Blood Research), the Amsterdam Science and Technology Center, Free (Vrije) University of Amsterdam, Leiden University, Delft University of Technology; BIOMAC. <i>Empresas:</i> AstraZeneca, Centocor, Crucell, Genecor International y Toshiba Medical Systems.
Dinamarca	Medicon Valley: Copenhage, en el lado danés, y Skåne, en el lado sueco.	University of Copenhagen, Technical University of Denmark. <i>EMPRESAS:</i> Novo Nordisk, H. Lundbeck, Leo Pharma y AstraZeneca. Hospitales De Aarhus, Odense y Aalborg.
Suecia	Medicon Valley: región Stockholm-Uppsala.	Karolinska Institute, Göteborg University, Chalmers University of Technology, Linköping University.
Finlandia	Helsinki, Kuopio, Tampere, Oulu, Turku.	Institute of Biotechnology; Biocentrum Helsinki.
Francia	Genopolos: Lille, Strasbourg, Montpellier, Toulouse, Marseille-Nice, Lyon-Grenoble, Rennes-Nantes, e Ile-de-France-Paris. Nanobiopolo en Lyon y Grenoble.	Institut Pasteur, Montagne Sainte Geneviève laboratories, Center for Human Genomics of Paris V University.

Continúa

Europa		
País	Polos biotecnológicos	Entidades de referencia y especialización
Alemania	Munich y su entorno, Triángulo de Rhein/Neckar (Mannheim, Ludwigshafen, Heidelberg), región del Rin (Aachen, Colonia, Bonn).	
Suiza	BioValley Bailea, área de Zurich, Biopolo Ticino, BioAlps.	ETH Zürich, University of Zürich, Biozentrum institute (Basilea). <i>Empresas:</i> Novartis, Roche, Serono y Syngenta.
Reino Unido	Escocia (Edinburgo, Dundee y Aberdeen), Cambridge, Oxford, área de Londres.	Cambridge University, Addenbrooke's Hospital, Medical Research Council Laboratory Of Molecular Biology, Sangre Centre, Babraham Institute, European Bioinformatics Institute. <i>Empresas:</i> más de 250 biotech.
Hungría	Budapest, Szeged, Debrecen y Pécs.	
Rusia	Moscú, Novosibirsk, Nizhny Novgorod.	Lomonosov Moscow State University, Pushchino center of the Russian Academy of Sciences, Moscow Institute of Epidemiology and Microbiology, State Scientific Center of Virology and Biotechnology (Koltsovo), Novosibirsk (Vektor), Moscow State University of Applied Biotechnology.
Italia	Lombardía, Venecia y alrededores.	San Raffaele Biomedical Science Park (Milan), Canavese Bioindustry Park (Turin), AREA Science Park (Trieste), Veneto nanocluster.

Continúa

Israel

País Polos biotecnológicos

Entidades de referencia y especialización

Israel Kinyat Weizmann, Jerusalem, Haifa, Ramat Gan, Tel Aviv, Be'er Sheva y Herzliya.

- ▶ Weizmann Institute of Science (Rehevot), Kinyat Weizmann Science Park.
- ▶ Hebrew University in Jerusalem.
- ▶ Technion, Israel Institute of Technology, Technion R&D Foundation, Dimotech (Haifa).
- ▶ Bar Ilan University (Ramat Gan).
- ▶ Ben Gurion University, Institute of Applied-Life Sciences (Negev, Be'er Sheva).
- ▶ Tel Aviv University (Department of Microbiology and Biotechnology).

Empresas: más de 50.

Pacífico

País Polos biotecnológicos

Entidades de referencia y especialización

Australia Victoria, Nueva Gales del Sur (Melbourne, Adelaide, Perth, Brisbane, Sydney, Canberra y Hobart/Launceston).

- ▶ University of Melbourne, Monash University, AGSM, Macquarie University, Queensland University of Technology, Griffith University, University of Western Australia, Curtin University, Murdoch University, University of Adelaide, Australian National University, University of Canberra, Australian Maritime College, University of Tasmania.

Continúa

Pacífico

País	Polos biotecnológicos	Entidades de referencia y especialización
Singapur		National University of Singapore, Tuas Biomedical Park, The National University of Singapore, National University Hospital, Nanyang Technological University (NTU). <i>Empresas:</i> Merck, Novartis, Pfizer, Wyeth, CIBA Vision, etc.
Taiwán	Hsinchu, Distrito de Neihu, Taipei.	Hsinchu Science Park, National Health Research Institute, Animal Technology Institute of Taiwan. National Hsing Hua University, National Chao Tong University, Academia Sinica, Development Center for Biotechnology.
China	Shanghai, Pekin, Guangzhou.	
Hong Kong		Hong Kong Science and Technology Parks Corporation (HKSTPC). <i>Empresas:</i> más de 200 compañías biotech instaladas en Kamataka y en Bangalore.
India	Andhra Pradesh, Karnataka, Maharashtra, Punjab, Uttar Pradesh, Rajasthan, Gujarat, Tamil Nadu y Kerala.	
Japón	Hokkaido, Tokyo, Kobe.	Tsukuba Science Park, Tokyo Genome-Bay Project, Chiba Kazusa Academia Park, Lifescience City Yokohama, Shizuoka Pharma Valley Plan, Kobe Medical Industry City, Osaka Bio-Information Highway Plan, Saito Biomedical Cluster Plan, Nagahama Science Park, Toyama Bio-Valley Plan, Hiroshima Center Bio Cluster Plan, Fukuoka Bio-Valley Plan.
Korea	Taejon.	Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology, Bio Venture Center, Seoul National University (SNU), Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST).

Continúa

Norteamérica

País	Polos biotecnológicos	Entidades de referencia y especialización
Canadá	Vancouver, Toronto, Montréal y Ottawa.	Université de Montréal, McGill University, Université du Québec (Montréal), Concordia University, University of Alberta, National Institute for Nanotechnology, University of British Columbia.
Estados Unidos	Boston-Cambridge-Quincy, MA-NH, Boulder, CO. Buffalo-Niagara Falls, NY. Durham, NC. Indianapolis, IN. Kalamazoo-Portage, MI. Knoxville, TN. Lincoln, NE. New Haven-Milford, CT. San Diego-Carlsbad-San Marcos, CA. San Francisco-Oakland-Fremont, CA. St. Joseph, MO-KS. Syracuse, NY. Worcester, MA. Madison, Wisconsin.	Scripps Research Institute, Salk Institute for Biomedical Studies, Burnham Institute, Universidades de Texas, San Francisco, John Hopkins, Stanford, Cornell, Columbia, Berkeley, San Diego, Wisconsin, Washington, Fred Hutchinson Center, Whitehead Institute, Massachusetts Institute of Technology.

Fuente: Elaboración propia.

Girando el globo terráqueo llegamos a **Israel**. Este pequeño país tiene una capacidad biotecnológica muy destacable tanto desde el punto de vista de la investigación como de las empresas vinculadas a resultados biotecnológicos. Su éxito procede de unas estructuras muy ágiles y eficientes de transferencia de tecnología.

Al llegar a Asia y países del Pacífico y Oceanía merece especial mención, en primer lugar, India como una de las potencias más activas en Biotecnología dentro de la zona, con sus peculiaridades en cuanto al elevado capital humano existente en sus empresas y centros de formación. **China** y los estados satélites están emergiendo siguiendo paso a paso las mismas huellas que otros países más avanzados. Las inversiones en grandes parques científicos e instalaciones se han disparado en estos años. Por último, quedan **Japón** y, en menor medida, **Korea** y **Australia** como países de referencia en esta región.

En América, ya hemos hecho mención a los países latinos y cómo Brasil, por ejemplo, está desplegando capacidades biotecnológicas impensables hace años, pero sin lugar a dudas la primacía también la ostentan **Canadá** y **Estados Unidos**, no sólo en el continente sino también a nivel mundial.

3_6 El caso de España

Madrid y **Cataluña** pueden considerarse polos biotecnológicos modestos en comparación con las regiones biotecnológicas punteras de Europa. Si bien es cierto que en términos globales el **número de publicaciones** científicas españolas en las áreas biotecnológicas, especialmente en Biología molecular y bioquímica, está en los primeros puestos de Europa, sólo superado por Alemania, Francia y Reino Unido, el carácter básico o fundamental de la investigación que se realiza no facilita su aplicación en el ámbito industrial o clínico. Por esta misma razón, el **número de patentes** que se solicitan o conceden es ridículo en comparación con los valores medios de los países de nuestro entorno más avanzados.

Estos y otros males endémicos son la causa de que no exista ningún núcleo biotecnológico de primer nivel

en nuestro país, contentándonos con ver cómo algunos escasos grupos de investigación públicos gozan de reconocido prestigio internacional, pero nada más. El tejido bioempresarial asociado al conocimiento es escaso y la creación de nuevas empresas biotecnológicas no está dando los frutos que cabía esperar tras años de andadura. Pero esa es otra historia que no vamos a contar aquí.

Quedémonos con la pregunta que nos ocupa: ¿dónde se hace Biotecnología en España? La respuesta puede parecer simple e inmediata. Tenemos, por un lado, en la parte pública, un importante número de **universidades** con departamentos y laboratorios en los que se desarrollan proyectos biotecnológicos de carácter básico financiados con dinero público en régimen de concurrencia competitiva. Contamos también con un conjunto de **organismos públicos** especializados en investigación en los cuales trabajan científicos con dedicación completa realizando proyectos competitivos de forma similar a las universidades. Y, por la parte privada, disponemos de un elenco empresarial muy variopinto que desarrolla proyectos propios y otros en cooperación con universidades y organismos públicos, cofinanciados con fondos públicos. Hasta aquí el panorama es muy similar al de otros países y regiones.

Es cierto que en el caso español el número de *charities* u **organizaciones sin fines lucrativos** que investigan o apoyan proyectos de investigación es más reducido que en Estados Unidos u otros países, pero en sí mismo esto no constituye un obstáculo. Entidades privadas no lucrativas como la *Asociación Española contra el Cáncer*, la *Fundación Marcelino Botín* y otras más, están apostando por el apoyo financiero a proyectos de investigación aplicada en Biomedicina y Biotecnología.

Tampoco hemos mencionado los **centros tecnológicos**, como entidades que suelen carecer de fines lucrativos pero que se dedican a la realización de proyectos con un claro carácter aplicado y trabajan de manera próxima a las empresas. Ni tampoco los **parques científicos y tecnológicos** como entidades que proveen de espacios y servicios a empresas, universidades y organismos en una determinada localidad o área. Y no hemos hecho mención a las entidades crediticias y similares que utilizan

sus recursos para invertir y desinvertir en proyectos de investigación aplicada (entidades de **capital riesgo**).

El panorama que inicialmente parecía simple en torno al par público-privado se va complicando con la aparición de nuevos tipos de entidades, de diversa índole jurídica, con diversas funciones, misiones, cometidos, que muchas veces se superponen o incluso compiten entre sí. Sea, pues, el lector bienvenido al complejo mundo de los sistemas de innovación nacionales.

La Biotecnología está inmersa en esta maraña que llamamos **sistema de innovación** y en la que participan todos los agentes que hemos indicado y otros más. Esto es común a todos los países, pero en la medida en que esta red de apoyos, contactos, ayudas, etc. sea dinámica y equilibrada, los resultados culminarán en éxitos y todos saldrán ganando.

Para el caso de España esta red está muy desequilibrada hacia lo público. En otras palabras, la parte privada empresarial no tiene masa crítica suficiente para desarrollarse por sí misma. Como botón de muestra consideremos las estadísticas de **gasto en actividades de I+D en Biotecnología** del Instituto Nacional de Estadística (INE) por regiones. Atendiendo a las cifras

Tabla 3.4. Gasto en investigación y desarrollo por comunidades autónomas.

	Gasto total en I+D (público y privado) en miles de euros	Gasto en I+D ejecutado por las empresas, miles de euros
Andalucía	103.836	26.205
Comunidad Valenciana	103.940	15.365
Cataluña	300.259	115.153
Comunidad de Madrid	369.510	120.566

Fuente: INE, 2009.

globales destacan cuatro comunidades autónomas: Andalucía, Comunidad Valenciana, Cataluña y Madrid. Si desagregamos las cifras y consideramos el gasto en I+D biotecnológico ejecutado por las empresas nos quedan solamente Cataluña y Madrid como relevantes (véase la Tabla 3.4). Quiere ello decir que en Andalucía, Valencia y el resto de las comunidades autónomas son las entidades públicas las responsables principales del gasto en investigación biotecnológica ya que no hay un sector empresarial de dimensiones comparables.

A pesar de estas cifras, algunas comunidades como País Vasco, a través de la iniciativa BIOBASK, y Andalucía con ATLANTIS reivindican el papel de Biorregión comparándose con Cataluña y su programa BIO-REGIÓN.

Dejando los regionalismos a un lado, la pregunta objetiva que debe plantearse el lector es: ¿quiénes son las empresas privadas, fundaciones, centros tecnológicos que trabajan en Biotecnología en España?, ¿dónde trabajan los investigadores públicos más sobresalientes?, ¿en qué universidades, en qué organismos? Esto es más fácil de responder. ASEBIO, la asociación que agrupa a las **empresas** biotecnológicas más importantes del país, ha recopilado información sobre las empresas del sector. Con datos del 2008 se puede afirmar que existen 764 empresas que usan Biotecnología, si bien las que pueden considerarse estrictamente **biotecnológicas** (por ser la Biotecnología su actividad principal) son solamente 257, ubicadas fundamentalmente en la Comunidad de Madrid (35%), Cataluña (15%) y Andalucía (15%). Las cifras son orientativas porque otros estudios dan números distintos pero la aproximación es suficientemente válida a efectos de lo que estamos tratando.

El perfil de estas empresas es una foto fija que no cambia desde hace años. Cerca del 40% de las empresas trabajan en aplicaciones relativas a la salud humana (diagnóstico y tratamiento, principalmente), casi otro 40% se dedica a aplicaciones alimentarias mientras que un 20% trabajan en sanidad animal, otro 20% en agricultura y producción forestal y un 12% en aplicaciones industriales diversas (obsérvese que los porcentajes no suman el 100% ya que muchas empresas se ocupan de varios campos de aplicación).

Tabla 3.5. Algunas empresas biotecnológicas destacadas de España y sectores de actividad.

Sector de aplicación	Algunas empresas destacadas
Salud humana	<i>Gendiag, Immunostep, Operon, Genómica, Biomedal, Proteomika, Progenika, Brainco, Fina Biotech, Oryzon, Biotherapix, Digna Biotech, Pharmakine, Histocell, Neuroscience Technologies.</i>
Sanidad animal	<i>Ingenasa, Palau Pharma, Operon, Biopolis, Laboratorios Ovejero, Pevesa.</i>
Alimentación	<i>Puleva Biotech, Natraceutical, Pevesa, Neuron, Natac, Agrasys, Biopolis.</i>

Fuente: Elaboración propia.

En la Tabla 3.5 recogemos una selección de algunas empresas biotecnológicas españolas distribuidas por sectores de aplicación.

Por su parte, el panorama biotecnológico público, tal y como hemos apuntado, está más dimensionado. Fundamentalmente incluye a grupos de investigación en **universidades públicas** y organismos públicos de investigación de ámbito estatal y algunos autonómicos.

La mayor parte de las cerca de setenta universidades españolas cuentan con departamentos de investigación e institutos que realizan investigación científica en áreas o disciplinas biotecnológicas, tales como la Biología molecular, Microbiología, etc.

Es difícil hacer una selección de universidades sin caer en agravios comparativos, pero atendiendo, por ejemplo, a la participación en proyectos de investigación financiados por el Plan Nacional de I+D+i destacan algunas universidades como las siguientes:

- Universidad de Barcelona.
- Universidad Autónoma de Barcelona.
- Universidad Complutense de Madrid.
- Universidad Autónoma de Barcelona.
- Universidad de Sevilla.
- Universidad de Oviedo.

- Universidad de Salamanca.
- Universidad de Granada.
- Universidad Politécnica de Madrid.
- Universidad de Málaga.

La investigación pública española en Biotecnología no sólo se realiza en universidades. El *Consejo Superior de Investigaciones Científicas* (CSIC)⁸ es el organismo público de investigación más grande del país en cuanto a recursos humanos, presupuesto, resultados científicos, patentes, proyectos, etc. En él trabajan casi 6.000 investigadores de todas las áreas científicas repartidos en casi 130 centros de investigación a lo largo de toda la geografía nacional. El CSIC por sí solo genera el 20% de las publicaciones científicas en España y es responsable del 45% de todas las patentes del sector público.

En las disciplinas de Biotecnología, el CSIC cuenta con institutos o centros especializados en Biología y Biomedicina, Agrobiología, Sanidad animal y Tecnología de alimentos. Algunos centros más destacados en Biotecnología del CSIC se recogen en la Tabla 3.6 que está en la siguiente página.

Además de las universidades y el CSIC, existen grupos de investigación que trabajan en Biotecnología en otros organismos públicos estatales como el *Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias y Agroalimentarias* (INIA) y el *Centro de Investigaciones Energéticas Medioambientales y Tecnológicas* (CIEMAT), así como en laboratorios de centros dependientes de las comunidades autónomas que suelen especializarse en campos muy concretos y aplicados como los cereales, la carne, etc. La mayoría de estos grupos trabajan en colaboración con grupos universitarios o del CSIC, ya que no disponen de masa crítica suficiente para abordar proyectos de gran envergadura.

Este es el panorama de la investigación pública de áreas biotecnológicas en España. Existen otras muchas estructuras, como plataformas, redes, fundaciones, etc., con sus nombres y siglas propios, pero que no añaden grupos de investigación nuevos, sino que se limitan a facilitar la interacción entre los ya existentes o a agruparlos para acudir a convocatorias de proyectos de carácter nacional o internacional.

⁸ www.csic.es.

Tabla 3.6. Algunos centros e institutos del CSIC con actividad biotecnológica.

Nombre	Siglas	Localización	Líneas de investigación
Centro Nacional de Biotecnología	CNB	Madrid	Microorganismos, macromoléculas, inmunología, oncología.
Centro de Investigaciones Biológicas	CIB	Madrid	Genómica, biomedicina, biología celular.
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa	CBM	Madrid	Proteómica, terapia génica, inflamación, cáncer.
Instituto de Fermentaciones Industriales	IFI	Madrid	Ingredientes funcionales, procesos.
Estación Experimental del Zaidín	EEZ	Granada	Biorremediación, metabolismo animal.
Instituto de Biología Molecular de Barcelona	IBMB	Barcelona	Genómica, proteómica.
Instituto de Microbiología Bioquímica (Biología Funcional y Genómica)	IMB (IBFG)	Salamanca	Levaduras, expresión de proteínas, enzimas.
Instituto de Agricultura Sostenible	IAS	Córdoba	Mejora de cereales, olivo.
Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas	IBMCP	Valencia	Genética de plantas.
Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología de Sevilla	IRNASE	Sevilla	Plantas modificadas, residuos.
Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología de Salamanca	IRNASA	Salamanca	Sanidad animal, diagnóstico de parásitos.
Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos	IATA	Valencia	Levaduras, carne, vino, ingredientes funcionales.

Fuente: Elaboración propia.

3_7 Una reflexión final

Es difícil extraer conclusiones que gocen de consenso sobre el tema de la Biotecnología. Pienso que el autor de este último apartado del libro tiene que ser el propio lector. Busque diligentemente la información, escuche a los protagonistas, juzgue los datos. Porque, como está escrito: *“el que posee entendimiento ama su alma; el que guarda la inteligencia hallará el bien”* (Proverbios 19:8).

Anexo_
Tecnologías clave



Siguiendo la clasificación de la OCDE vamos a reseñar algunas tecnologías consideradas clave dentro de la definición de Biotecnología (lista complementaria de la OCDE).

A_1 Código genético y tecnologías relacionadas

A_1_1 Secuenciación de ADN

Ya hemos visto en el Capítulo 1 que tanto el ADN como el ARN (es decir, los ácidos nucleicos) constan de una cadena de nucleótidos. Cada nucleótido consta de una molécula de azúcar, una de fosfato y una base nitrogenada. Cuando se habla de la “secuencia de ADN” se refiere a la secuencia de nucleótidos y, por consiguiente, al orden de las bases nitrogenadas, ya que el resto de la estructura de los nucleótidos es fija para cada ácido nucleico.

La secuenciación, por tanto, es la técnica que permite determinar el orden de las bases nitrogenadas en el material genético, entendiéndose como tal un fragmento de ADN, de ARN, un gen o incluso el genoma completo de un organismo. El número de bases nitrogenadas determina el tamaño de un fragmento de ADN o de ARN y de hecho se mide en miles de bases. La unidad empleada es Kb (Kilobase).

El área de la Biotecnología que estudia el genoma de un organismo y toda la información que contiene es la Genómica (no confundir con la genética, ciencia que trata de la reproducción, la herencia biológica y los problemas relativos a la descendencia de los seres vivos). Los genes son fragmentos de ADN de los organismos responsables de la herencia de las características, rasgos e incluso enfermedades de un individuo. El genoma de un organismo está formado por toda la información hereditaria comprendida en los genes. El *Proyecto Genoma Humano*, finalizado en 2003, ha permitido obtener la secuencia completa de casi 30.000 genes del ser humano repartidos en los veintitrés pares de cromosomas (en total se secuenciaron más de tres mil millones de bases).

La secuenciación de ADN sirve no sólo para identificar la estructura del genoma sino para realizar análisis comparativos de secuencias de genes. Para ello se utilizan moléculas fluorescentes que se unen a fragmentos de ADN y posteriormente se analiza la fluorescencia a diferentes longitudes de onda. El procedimiento puede automatizarse actualmente mediante el uso de *microarrays*, y fue precisamente este hecho lo que permitió finalizar el Proyecto Genoma Humano dos años antes de lo esperado. De forma similar se llevan a cabo hoy en día pruebas rutinarias de diagnóstico genético basadas en la comparación de genes para detectar la existencia de alteraciones en determinados cromosomas como, por ejemplo, la amniocentesis.

A_1_2 Síntesis y amplificación de ADN

La síntesis de ADN consiste en reproducir o copiar una secuencia conocida de nucleótidos e insertarla en genes o fragmentos de genes. Para sintetizar ADN se utiliza la técnica estándar de la PCR (*Polymerase Chain Reaction*).

Esta técnica separa, en primer lugar, las dos hebras de la hélice de un fragmento de ADN por medio del calor (90-95°C) y, a partir de cada una de ellas, mediante acción del enzima ADN polimerasa a una temperatura más baja (72°C), se obtiene la correspondiente hebra complementaria dando lugar a dos cadenas dobles completas de ADN exactamente iguales. La repetición de este proceso sobre las dos cadenas dobles idénticas da lugar a otras $2 \times 4 = 8$ nuevas cadenas dobles idénticas, y así sucesivamente. Esta amplificación permite obtener cantidades detectables de ADN que de otro modo no se podrían manejar.

Hoy en día el proceso está automatizado mediante el uso de termocicladores para conseguir unos cambios rápidos de temperatura. Numerosas aplicaciones se basan en esta técnica, entre ellas la identificación de personas a partir de muestras que contengan muy pequeñas cantidades de ADN, pero también en la mejora de especies vegetales, la detección del virus de la hepatitis B y el VIH en la sangre, etc. La técnica se descubrió hacia 1985 por el americano *Karys Mullis*, quien recibió el premio Nobel en 1993 por este hallazgo tan trascendental.

A_1_3 Ingeniería genética

La ingeniería genética, manipulación genética o tecnología de ADN recombinante consiste en modificar el genotipo y, por tanto, el fenotipo o caracteres externos, mediante transgénesis.

La transgénesis es la introducción de uno o varios genes en células animales o vegetales o microorganismos, de modo que el gen introducido (llamado *heterólogo*) sea capaz de pasar a las generaciones siguientes. Normalmente se incorporan genes que producen nuevas características con alguna utilidad práctica tal y como hemos visto en el Capítulo 1.

El resultado práctico que se obtiene con la manipulación de los genes es la producción en última instancia de una proteína; de ahí proviene su interés. Normalmente se emplean para ello vectores o entidades huésped tipo bacterias o virus, aprovechando que sus genomas son sencillos y perfectamente conocidos en muchos casos. El mecanismo por el cual un gen (modificado o no) desencadena las reacciones conducentes a una proteína se llama expresión y comprende dos etapas. En primer lugar, la transcripción o síntesis de una molécula de ARN complementaria a una de las hebras de ADN. Y, en segundo lugar, la traducción genética, mediante la cual el *ARN mensajero* (ARNm) obtenido durante la transcripción ordena la producción de los aminoácidos que integrarán la futura proteína.

A_1_4 Tecnologías *anti-sense*

En la transcripción de ADN, la doble cadena de ADN produce ARNm (ARN mensajero) de una de las hebras. La otra hebra de ADN complementaria se llama *anti-sense*. La tecnología *anti-sense* consiste en bloquear la transcripción de ADN utilizando un ARNm complementario o *anti-sense*. En efecto, las bases nitrogenadas de este ARN complementario se unen de forma específica al ARNm normal con lo cual impiden que realice su función. Este efecto es útil cuando se pretende conocer la función de un gen determinado; basta observar lo que ocurre cuando la ruta se inactiva con el ARNm *anti-sense*.

A_2 Unidades funcionales

A_2_1 Tecnologías *high-throughput* para identificación, cuantificación y secuenciación de proteínas y péptidos

Las **proteínas** son moléculas biológicas formadas por polímeros de aminoácidos o también de polipéptidos. Los **aminoácidos** son moléculas orgánicas pequeñas naturales que contienen un grupo ácido carboxílico (COOH) y un grupo amino (NH₂) adyacente. En las proteínas convencionales se encuentran combinaciones de hasta veinte aminoácidos distintos.

La naturaleza proteica es compartida por enzimas, hormonas, anticuerpos, fibras musculares y otras estructuras funcionales que suelen tener una actividad única e irremplazable.

La **proteómica** es el conjunto de tecnologías que intervienen en el estudio de la estructura y función de las proteínas. Las tres tecnologías fundamentales hoy en día son:

- *Electroforesis bidimensional*. La electroforesis en gel (GE) es una técnica sencilla que permite separar y cuantificar proteínas y péptidos en una mezcla aprovechando sus propiedades eléctricas. La aplicación de un campo eléctrico a una mezcla de proteínas sobre una superficie porosa (gel de poliacrilamida PA o agarosa) permite separar las proteínas de acuerdo con su movilidad en ese medio, la cual depende de sus cargas eléctricas propias. En la versión bidimensional de esta técnica (2-D GE), tras separar en una dimensión, se vuelve a aplicar en la otra dimensión un campo eléctrico esta vez sobre un gel impregnado con detergente (Dodecilsulfato sódico, SDS) el cual desnaturaliza las proteínas y permite hacer una separación más fina de cada una de las bandas obtenidas en la otra dimensión. La tinción de las diversas manchas de proteínas obtenidas se realiza con sulfato de plata o colorantes como el azul de Coomassie. El tratamiento de las imágenes obtenidas permite separar de una sola vez mezclas de hasta 10.000 proteínas!!

- ▾ La *espectrometría de masas* (MS) complementa muy bien la técnica anterior, ya que permite identificar las proteínas separadas previamente por electroforesis, aunque también recientemente se pueden analizar mezclas no muy complejas usando únicamente la espectrometría de masas. Esta técnica se basa en la ruptura controlada de moléculas y posterior separación de sus fragmentos en función de su relación masa/carga dentro de un campo magnético. Así, con relación al análisis de proteínas esta técnica permite conocer no sólo la masa molecular exacta de una proteína, sino también identificar los aminoácidos que la forman a partir de los fragmentos de ruptura. Las bases de datos existentes sobre estos experimentos permiten concluir con absoluta seguridad la identidad de una proteína o caracterizar una nueva.
- ▾ *Resonancia magnética nuclear* (NMR). Para utilizar esta técnica es preciso disolver la muestra de proteína y ponerla bajo la acción de un imán potente. La NMR es la única técnica que permite conocer la estructura dinámica, en disolución, de las proteínas y péptidos. Esto no es ni una ventaja ni un inconveniente sino una fuente de información complementaria a otras técnicas existentes, como la difracción de rayos X. La NMR se basa en la distinta absorción de radiofrecuencias por parte de los núcleos de los átomos de la proteína, ya que cada núcleo absorbe de una forma dependiendo del entorno en el que se encuentre (proximidad a otros núcleos). Esta técnica no puede utilizarse para elucidar la estructura de mezclas muy complejas ni para proteínas de gran tamaño.

A_2_2 Síntesis de péptidos y proteínas

Los péptidos están formados por varios aminoácidos unidos secuencialmente mediante enlace químico entre el grupo ácido de un aminoácido y el grupo amino del siguiente (—COO-NH—).

A su vez las proteínas están formadas por uno o varios péptidos. La síntesis química de un determinado péptido o proteína exige sencillamente conocer previamente el orden mediante el cual los distintos aminoácidos se concatenan y unirlos uno a uno mediante reacción química.

Hoy en día esta operación se realiza sobre un soporte polimérico al cual se van añadiendo reactivos para ir generando la estructura del péptido o proteína paso a paso, aminoácido tras aminoácido. La ventaja de hacer estos procesos químicos sobre un soporte sólido es que puede automatizarse.

A_2_3 Ingeniería de proteínas y biocatálisis

Por ingeniería de proteínas se entiende el diseño específico y síntesis de proteínas para ejecutar funciones concretas, tal y como por ejemplo los enzimas de procesos industriales o los de biorremediación. Existen dos vías para obtener proteínas de nuevo diseño: la primera es inmediata porque consiste en realizar modificaciones concretas sobre una proteína con el fin de conseguir un efecto conocido o deseado aprovechando todo el conocimiento del que se dispone sobre la proteína original. La otra vía consiste en provocar la mutagénesis del gen responsable de esa proteína (alterando aleatoriamente partes del ADN) para que genere una diversidad de proteínas distintas; de todas ellas se seleccionarán aquellas que posean las propiedades deseadas. Una variante de esta última permite dirigir todas las mutaciones hasta encontrar aquella que conduce al resultado deseado.

A_2_4 Tecnologías *high-throughput* para identificación, cuantificación y análisis de metabolitos (Metabolómica)

La Metabolómica se refiere a todas aquellas técnicas cuya finalidad es analizar las moléculas que participan en el metabolismo de un organismo vivo. Los metabolitos son moléculas de tamaño pequeño que proceden de las reacciones bioquímicas que se producen en los seres vivos y que llamamos metabolismo. Aunque los metabolitos forman parte del crecimiento y desarrollo normales de los organismos vivos, muchas veces son indicadores de enfermedades y disfunciones. El metaboloma es el conjunto de todos los metabolitos y las rutas por las cuales se producen.

La Metabolómica comparte con la Proteómica, desde el punto de vista del análisis, algunas técnicas

de identificación y cuantificación, como por ejemplo la espectrometría de masas y la resonancia magnética.

Desde otro punto de vista, se conoce como ingeniería de rutas metabólicas tanto la modificación de una ruta metabólica propia de un microorganismo como la introducción de una nueva ruta en otro. La posibilidad de modificar rutas metabólicas en microorganismos es la base para diseñar aplicaciones industriales, algunas de las cuales hemos visto en el Capítulo 2.

A_3 Tejidos y cultivos celulares

A_3_1 Hibridación y fusión celular

La **fusión celular** consiste en reunir en una sola célula el contenido de dos o más células de organismos generalmente diferentes. Cuando la célula fusionada se divide, cada una de las células hijas contiene en su núcleo un juego de cromosomas mezclado, de acuerdo con los de las células originales.

Lo interesante de la fusión está en la posibilidad de conseguir efectos combinados útiles. Así, por ejemplo, mediante esta técnica se pueden obtener anticuerpos monoclonales. Si fusionamos el plasma de células de linfocitos B con células cancerosas, conseguiremos que la nueva célula fusionada sea capaz de secretar anticuerpos gracias al contenido genético de los linfocitos y lo haga de forma indefinida, ya que esto es propio de las células tumorales. A estas células híbridas se les llama **hibridomas**.

A_3_2 Ingeniería y cultivo de células y tejidos

El crecimiento *in vitro* de células aisladas procedentes de organismos multicelulares es una técnica convencional. La ingeniería de tejidos es un conjunto de técnicas avanzadas y consiste en conseguir el crecimiento de determinadas células animales o humanas hasta dar lugar a tejidos completos capaces de ser implantados en el cuerpo humano o bien hacerlas crecer en el propio cuerpo humano para regenerar el tejido. Las células troncales multipotentes son también buenos ejemplos de estas tecnologías con clara aplicación en la medicina regenerativa.

A_3_3 Tecnologías de embriones

Las tecnologías de embriones más simples van desde la extracción de un embrión procedente de un mamífero hembra donante para transferirlo posteriormente a otra madre, hasta la transferencia embrionaria propiamente dicha en la que el embrión se obtiene *in vitro* a partir de un ovocito fecundado que posteriormente se transfiere a una hembra receptora. Antes de la transferencia se pueden haber realizado operaciones de microcirugía si fuera preciso. La transferencia embrionaria se utiliza con frecuencia en animales de granja y de laboratorio.

La **clonación** es una tecnología de embriones más avanzada, y consiste en generar un organismo idéntico genéticamente a otro mediante un proceso asexual y, por tanto, sin necesidad de combinar material genético de progenitores. Para ello se puede transferir el núcleo de una célula somática cualquiera a una ovocito en lugar de la clásica fecundación del ovocito con una célula espermática. El resultado es un embrión que mantiene el material genético de la célula somática y que, al dividirse, generará un organismo completo. La clonación se ha utilizado para generar organismos completos "clónicos" cuyo material genético es idéntico a otro (desde ovejas, conejos, cerdos o gatos, hasta el reciente intento del toro de lidia en España) pero también con fines de investigación para producir embriones que, al dividirse, generen células madre embrionarias o totipotentes sobre las que la medicina regenerativa tiene puestas esperanzas a largo plazo. Mientras tanto queda un largo camino por recorrer a nivel científico utilizando las células madre no embrionarias, las cuales no plantean tantos problemas éticos.

A_3_4 Células madre y tecnologías afines

Las **células madre o troncales** se encuentran en todos los seres vivos adultos. Son aquellas que tienen capacidad de multiplicarse y diferenciarse para generar de forma natural órganos y tejidos. El ejemplo más conocido es la médula ósea, cuyas células son capaces de proliferar y diferenciarse hasta formar el llamado sistema hematopoyético. Pero también existen células madre en los músculos, glándulas, sangre periférica e incluso en la

piel. Estas células se consideran “multipotentes” porque en los organismos adultos son capaces de regenerar diversos tipos de células. La investigación con este tipo de células está en fases tempranas pero ya existen algunos resultados interesantes.

Debemos distinguir este tipo de investigación de la que se realiza con células troncales embrionarias, cuyas implicaciones éticas son evidentes. Las células presentes en los embriones se consideran “totipotentes” durante los primeros momentos del desarrollo (en los embriones humanos que consten de sólo dieciséis células en total) porque a partir de cualquiera de ellas es posible generar un ser vivo completo. Transcurridos catorce días después de la fecundación las células del embrión pierden el carácter “totipotente” y pasan a ser “pluripotentes” porque son capaces de generar cualquier tipo de célula del organismo adulto, pero no el organismo completo. Las posibilidades terapéuticas que ofrecen todas estas células pueden ser grandes, tanto como los problemas éticos subyacentes. En todo caso, los expertos recomiendan centrarse en el trabajo con las células troncales de adultos y aparcar la generación y manipulación de embriones para el futuro.

A_4 Procesos industriales

A_4_1 Fermentaciones y bioprocesos

Clásicamente las fermentaciones son un tipo concreto de bioproceso mediante el cual los microorganismos (usualmente bacterias y levaduras) obtienen la energía necesaria para su crecimiento a partir de la degradación de azúcares o carbohidratos presentes en el medio. Como resultado se liberan al medio sustancias procedentes del metabolismo de estos microorganismos (alcohol, ácido láctico, etc.), que suelen tener interés industrial y que se aíslan tras las correspondientes etapas de concentración y purificación.

Los **bioprocesos** en un sentido más general pueden utilizar microorganismos, pero también enzimas, para llevar a cabo procesos de transformación biológica que rinden un producto de valor añadido determinado. Los enzimas son proteínas que actúan de catalizadores, muy

específicos, y en condiciones muy suaves de temperatura y pH. No generan residuos peligrosos. Procesos industriales como el blanqueo de la pasta de papel, la eliminación del azufre en hidrocarburos, etc. son ejemplos clásicos. La Biotecnología Moderna va más lejos, utilizando microorganismos modificados genéticamente o realizando mejoras de proceso con el apoyo de otras técnicas biotecnológicas modernas, tal y como hemos analizado en el Capítulo 2.

A_5 Técnicas de apoyo

A_5_1 Bioinformática

La matemática aplicada, la estadística y la informática disponen de herramientas muy útiles en Biotecnología. La llamada **bioinformática** aglutina todas esas técnicas al servicio de las tecnologías propiamente biotecnológicas. Así, por ejemplo, la gestión de bases de datos de proteínas o de genes desde la recopilación de datos hasta el lenguaje de almacenamiento, etc. constituye una herramienta imprescindible en el dominio de la Genómica y de la proteómica. Otros ejemplos son la búsqueda de relaciones entre la actividad de una sustancia biológica y su estructura, el estudio de las interacciones entre proteínas (el “interactoma”), el diseño de dianas terapéuticas, la predicción de propiedades fisiológicas, etc.

Aunque inicialmente surgió como una herramienta de soporte para las otras tecnologías, en la actualidad la bioinformática comienza a tener peso como área con identidad propia dentro de la Biotecnología Moderna.

A_5_2 Nanobiotecnología

Este nuevo campo de trabajo y de negocio tiene dos vertientes muy diferenciadas actualmente. Por un lado, comprende la utilización potencial de todas las herramientas propias de la fabricación a pequeña escala para la obtención de dispositivos de diagnóstico, aparatos para dosificación, microsensores para detección, etc. en combinación con otras técnicas biotecnológicas. En otro sentido, se utiliza también para referirse a la reformulación de fármacos ya existentes y conocidos que unidos

a partículas de pequeño tamaño compatibles con el organismo humano (aerosoles, liposomas, etc.) producen efectos terapéuticos más intensos y selectivos. Sin duda las nuevas formas de administración de fármacos es uno de los retos de la medicina moderna para el sistema sanitario occidental.

La frontera entre lo que se considera nanomedicina y nanobiotecnología es un tanto difusa, aunque la Comisión Europea considera que la nanomedicina está comprendida dentro de la nanobiotecnología.

Bibliografía



- Asociación Española de Bioempresas (ASEBIO): www.asebio.com. Recomendamos especialmente la descarga de los documentos: *Comunicación de la Biotecnología: Guía para bioempresarios y bioemprendedores* (2003) e *Informe ASEBIO 2008*.
- Asociación Europea de Bioempresas: www.europabio.org (en inglés).
- Comunicación de la Comisión "Ciencias de la vida y biotecnología-Una estrategia para Europa", COM(2002) 27 final, de 23.01.2002.
- Comunicación de la Comisión "sobre el informe intermedio relativo a la estrategia en el ámbito de las ciencias de la vida y la biotecnología", COM(2007) 175 final, de 104.2007.
- Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT): www.fecyt.es. Consultar *Informe sobre organismos modificados genéticamente en agricultura y alimentación* (2005).
- Federación Europea de Biotecnología (EFB): www.efb-central.org (en inglés).
- Fundación COTEC para la innovación tecnológica: www.cotec.es. Consultar el Capítulo II del *Informe COTEC 2010: Tecnología e Innovación en España*.
- Fundación Española para el Desarrollo de la Investigación en Genómica y Proteómica (conocida como Genoma España): www.gen-es.org. Es una entidad pública específicamente dedicada a la promoción de la Biotecnología. Consultar los siguientes documentos e informes: *Genoma y Medicina* (2004); *Documento de divulgación: Biotecnología en el Sector Alimentario* (2005) y *Relevancia de la Biotecnología en España* (2009).
- Instituto Nacional de Estadística (INE). *Encuesta sobre innovación tecnológica en las empresas 2007*. Módulo de uso de la Biotecnología.
- Organización de Industrias Biotecnológicas (BIO): <http://bio.org> (en inglés).
- Organización para la cooperación económica y el desarrollo (OCDE): www.oecd.org. Hay pocos documentos en español. Recomendamos la consulta de los documentos sobre el futuro de la Biotecnología, especialmente *The Bioeconomy to 2030: Designing a Policy Agenda* (2009) y el informe *Biotechnology Statistics 2009*.

Thieman, W. J. y Palladino, M. A. (2010), *Introducción a la Biotecnología*. 2ª ed., Pearson Educación.

www.bio-link.org/home. Portal educativo en inglés.

www.biotechknowledge.com. Portal en inglés y español.

www.biotecnologiaaldia.es. Portal español de noticias sobre el sector.

www.biotecnologica.com. Blog en español.

www.eibe.info es una iniciativa europea sobre formación en biotecnología en varios idiomas, salvo el español.

www.porquebiotecnologia.com. Portal educativo en español.

Recomendamos también el portal de la consultora *Ernst & Young*, disponible en español en www.ey.com/Industries/Life-Sciences.

Un conjunto interesante de estudios sobre las oportunidades de la Biotecnología en Europa se encuentra en el portal de la iniciativa BIO4EU, de la Comisión Europea: <http://bio4eu.jrc.ec.europa.eu/documents.html>.

Pocket Innova

Títulos ya publicados

Gestión de la innovación

AUTOR: Juan Vicente García Manjón
ISBN: 978-84-9745-477-3

Gestión del conocimiento

AUTOR: Monserrat Santillán de la Peña
ISBN: 978-84-9745-481-0

Web 2.0

AUTOR: José Luis Marín de la Iglesia
ISBN: 978-84-9745-483-4

Próximas publicaciones

Hazlo distinto: Emprender e innovar

AUTOR: Santiago Sousa Carreira
ISBN: 978-84-9745-484-1

Guía del cazador de tendencias

AUTOR: Prudencio Herrero Acebo
ISBN: 978-84-9745-458-2

Proveedores de conocimiento

AUTOR: Javier González Sabater
ISBN: 978-84-9745-489-6

Para más información visite:
www.netbiblo.com

