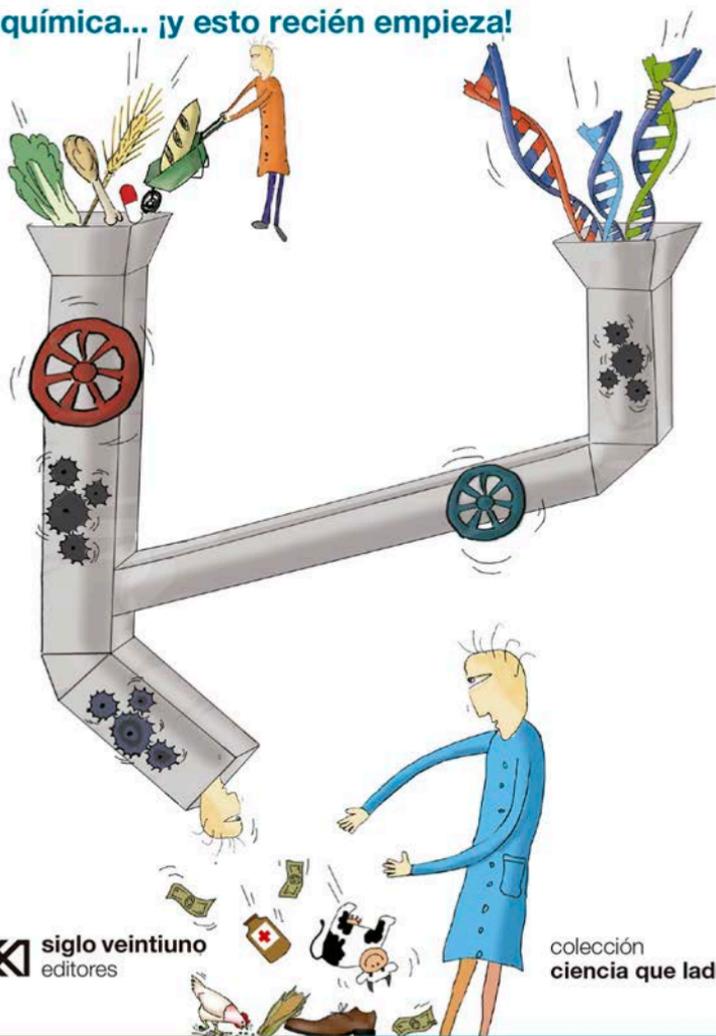


alberto díaz

biotecnología en todos lados

en los alimentos, la medicina, la agricultura,
la química... ¡y esto recién empieza!



 **siglo veintiuno**
editores

colección
ciencia que ladra...

colección
ciencia que ladra...

Dirigida por Diego Golombek

alberto díaz

biotecnología en todos lados

en los alimentos, la medicina,
la agricultura, la química...
¡y esto recién empieza!



siglo veintiuno
editores

siglo xxi editores, méxico

CERRO DEL AGUA 248, ROMERO DE TERREROS
04310 MÉXICO, D.F.
www.sigloxxieditores.com.mx

siglo xxi editores, argentina

GUATEMALA 4824, C1425BUP
BUENOS AIRES, ARGENTINA
www.sigloxxieditores.com.ar

salto de página

ALMAGRO 38
28010 MADRID, ESPAÑA
www.saltodepagina.com

biblioteca nueva

ALMAGRO 38
28010 MADRID, ESPAÑA
www.bibliotecanueva.es

anthropos

CALEPANT 241
08013 BARCELONA, ESPAÑA
www.anthropos-editorial.com

Díaz, Alberto

Biotecnología en todos lados: en los alimentos, la medicina, la agricultura, la química... ¡y esto recién empieza! - 1ª ed.- Buenos Aires: Siglo Veintiuno Editores, 2014.

176 p.: il.; 19x14 cm.- (Ciencia que ladra... // dirigida por Diego Golombek)

ISBN 978-987-629-435-5

1. Biotecnología.

CDD 664

Una primera versión de este libro fue publicada en 2005 con el título Bío... ¿qué? La presente es una edición revisada y actualizada por el autor.

© 2005, Siglo Veintiuno Editores S.A.

Ilustración de portada: Mariana Nemitz
Diseño original de portada: Claudio Puglia
Adaptación: Peter Tjebbes

1ª edición: 2005

2ª edición, revisada y actualizada: 2014

ISBN 978-987-629-435-5

Impreso en Elías Porter Talleres Gráficos // Plaza 1202, Buenos Aires
en el mes de agosto de 2014

Hecho el depósito que marca la ley 11.723
Impreso en Argentina // Made in Argentina

Índice

Este libro (y esta colección)	9
Acerca del autor	12
Aclaración	15
Introducción	17
1. De qué hablamos cuando hablamos de biotecnología	21
Para recordar a mi abuelito y a mi gatito, 21; ¿Biotecnología?, 24; Los inicios de la biotecnología moderna, 28; Las herramientas: ingeniería genética y biotecnología, 29	
2. De la idea y la motivación al proyecto biotecnológico	35
Nuevas empresas y biofármacos, 37; La importancia de leer los diarios el domingo, de tener buenos periodistas y mejores abogados, 38; Todo nuevo: ideas, tecnologías, empresas, empresarios y productos, 40; ¿Qué producto elegir para tener éxito médico y de negocios?, 42; Moléculas e historias biotecnológicas, 43	

- 3. Bio: biofármacos y biodiagnósticos** 47
Más productos, más historias, 50; Una fábrica de glóbulos rojos para combatir la anemia, 56; Más glóbulos rojos, más oxígeno, 56; Del César (Milstein) al tratamiento del cáncer, 59; Diseñando moléculas: biotecnología y química nuevamente unidas, 62; En el Sur también se fabrican y venden, 64; Es mejor prevenir que curar: investigadores, biochips y mercados, 67; ¿Y el sector académico del Estado?, 69
- 4. Industrias, economía (bioeconomía) y política** 71
Bionegocios: de la idea al mercado, 73; Empresas de biotecnología: sus características, 76; Los fierros al poder (o cómo aprendimos a necesitar y amar la parte “tecnología” de la “biotecnología”), 77; Contribuciones económicas de la biotecnología, 81
- 5. Proyecto Genoma Humano: *genomics*, *proteomics*, *metabolomics*... y otras “omics”** 85
- 6. Biotecnología industrial blanca. Biorrefinerías: de los genomas a las nuevas bioindustrias** 95
Biosíntesis de vitaminas, 97; Enzimas para procesos en varias industrias, 97; Biopolímeros, 98; “BioCouture, la piel del té”, 99; Bioeconomía y biorrefinerías: microbiología industrial, nuevamente, 100
- 7. ¿Pampas genómicas? (Panorama sobre agrobiotecnología o biotecnología verde)** 107
Agricultura, 108; Historias del tomate..., 111; Ganadería para todos los gustos: vacunas y vacas no tan locas, 117; Genómica y no tanto, 118

8. Universidades, empresas y política	121
Universidades y sociedad, 123; De la investigación a una droga contra el cáncer, 125; La política en ciencia y tecnología, 128; Patentar o no patentar, esa es la cuestión, 133	
9. Desde el Sur... canción con todos	137
Dialogar, dialogar..., 140	
Anexo. Cuarenta años que conmovieron al mundo	145
Antecedentes, 146; Los impactos: treinta años, 147	
Bibliografía comentada	151
Glosario	159

Este libro (y esta colección)

Según el *Emporio celestial de conocimientos benévolos*, enciclopedia china imaginada por Borges, los animales se clasifican, entre otros grupos, en los pertenecientes al emperador, los lechones, las sirenas, los que se agitan como locos y los que de lejos parecen moscas. La poeta Olga Orozco decía amar “el ocio donde crecen animales extraños y plantas fabulosas”. Pero la biotecnología ha llegado para hacer realidad los más fantasiosos sueños de *construir* seres vivos con las más diversas características. Así, desde nuestras sojas y vacas transgénicas autóctonas hasta la creación de animales de colores extraños con fines artísticos, los científicos se han convertido en pequeños dioses que sólo tienen la imaginación (y la ética) como límite.

“Bio... ¿qué?”, podría haberse preguntado un investigador de hace algunas décadas. Pero en muy poco tiempo la tecnología –y, por supuesto, el conocimiento íntimo de los genes y de su funcionamiento– ha logrado la manipulación de organismos vivos con variados fines: plantas más nutritivas o resistentes a las plagas, bacterias limpiadoras de contaminantes y fabricantes de antibióticos, vacas en cuya leche se producen remedios y vitaminas.

Desde los titulares de los diarios solemos ser invadidos por noticias que hacen temblar lo que alguna vez creíamos futuro: los misterios del genoma humano, la clonación, los negocios transgénicos. Se trata de la biotecnología, que con bastante ruido viene cabalgando desde los laboratorios hasta nuestras alacenas. Pero no viene sola: trae consigo una catarata de nuevas industrias, nue-

vas profesiones, cuestiones morales y relaciones entre actores que hasta ahora se saludaban desde lejos, como los científicos y los empresarios. Alberto Díaz, un pionero en las investigaciones biotecnológicas, nos lleva de paseo en un tren de maravillas y de fantasmas en el que se asoman el ADN y sus rollos, los supertomates, los nuevos biofármacos, los milagros y los miedos con los que toda nueva tecnología promete y amenaza.

El futuro llegó hace rato, y la biotecnología es una de las máquinas que nos ha trasladado en el tiempo; será mejor conocerla de cerca y aprovecharla en todo lo que tiene para ofrecernos.

Y hoy estamos en *el futuro* de la primera edición de este libro de Alberto Díaz. Hace nada más que diez años valía la pena preguntarse “Bio... ¿qué?”, pero en una década la biotecnología no sólo ha avanzado a pasos de gigante (y de bacteria, y de virus), sino que se nos ha metido en la vida cotidiana, en las noticias, en las aulas. Diez años más tarde existe la biología sintética, se consolidan las tecnologías de distintos colores (con mil distintos tonos de blanco y de verde), pasamos del proyecto genoma humano y la genómica a una biblioteca de “ómicas” (proteómica, metabolómica y siguen los *ommm*), las vacas prometen darnos la leche y los remedios, las plantas resisten las sequías y las papas a los virus. En definitiva: ya sabemos el *qué*, por lo que esta nueva edición recoge lo clásico y anuncia las novedades. De esta manera, entre los muchos cambios introducidos tal vez se destaque uno: el título actual responde a la pregunta original (“Bio... ¿qué?”): acaso te llamaras, simplemente, *Biotecnología*.

Esta colección de divulgación científica está escrita por científicos que creen que ya es hora de asomar la cabeza por fuera del laboratorio y contar las maravillas, grandezas y miserias de la profesión. Porque de eso se trata: de contar, de compartir un saber que, si sigue encerrado, puede volverse inútil.

Ciencia que ladra... no muerde, sólo da señales de que cabalga.

A Diana, siempre.

A Nicolás, Luciana y Ana Laura, por la alegría de todos los días.

A Joaquín, Camila, Santiago, Bruno y Federico, por el constante descubrimiento.

Acerca del autor

Alberto Díaz

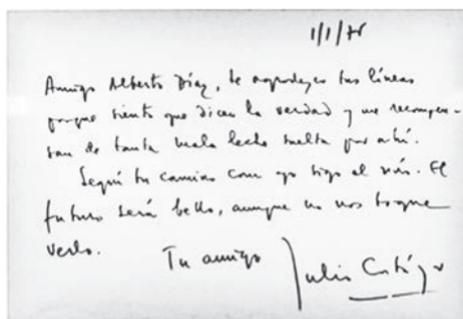
adiaz@inti.gov.ar

Licenciado en Ciencias Químicas por la Facultad de Ciencias Exactas (Universidad de Buenos Aires, 1967), fue director de la carrera de Licenciatura en Biotecnología, del Programa de Transferencia e Innovación Tecnológica de la Universidad Nacional de Quilmes (UNQ) y del Centro de Biotecnología Industrial del INTI.

Miembro de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica y creador y director de empresas de biotecnología, obtuvo el Premio Innovación en Biotecnología (Banco de la Provincia de Buenos Aires, 1987) y de la Academia Nacional de Medicina (1977).

Es autor del libro *La revolución silenciosa* (2010), coautor de *Biotecnología y desarrollo* (2006), compilador junto a Diego Golombek de *ADN: 50 años no es nada* (Siglo XXI Editores, 2004) y con Paulo Maffia de *Biotecnología en Argentina* (2011).

El ganador del Premio Nobel de Medicina en 1985, Joseph Goldstein, sostenía que los biotecnólogos habían asumido “un estilo que recuerda una temprana revolución en el arte llamada surrealismo”, un estilo que sin duda también rememora un tal Julio Cortázar. El pensamiento del padre de los cronopios tiene mucho que ver con las ideas de este libro, por ejemplo cuando nos recuerda que “en estos años lo que cuenta no es ser un escritor latinoamericano sino ser, por sobre todo, un latinoamericano escritor”. Por eso, en el año “cortazariano”, un recuerdo y homenaje a Julio, el Gran Cronopio.



1/1/75

Amigo Alberto Díaz, te agradezco tus líneas porque siento que dicen la verdad y me recompensan de tanta mala leche suelta por ahí.

Seguí tu camino como yo sigo el mío. El futuro será bello, aunque no nos toque verlo.

Tu amigo | Julio Cortázar

1/1/75

Amigo Alberto Díaz, te agradezco tus líneas porque siento que dicen la verdad y me recompensan de tanta mala leche suelta por ahí.

Seguí tu camino como yo sigo el mío. El futuro será bello, aunque no nos toque verlo.

Tu amigo, **Julio Cortázar**

Aclaración

Este libro tiene por intención mostrar, de manera general, los cambios que las ciencias biológicas están provocando, a través de sus aplicaciones tecnológicas (biotecnología), en la sociedad en general y en especial en la producción industrial y agropecuaria. Cuatro son los temas que deseo resaltar en el libro: a) la íntima (casi inseparable) relación entre investigación (ciencia) e industria; b) la necesaria aparición de nuevas empresas innovadoras con, es de esperar, características más “democráticas” y sociales; c) los cambios casi constantes que se dan en los conocimientos, y d) temas sociales, éticos y legales con los que la biotecnología desafía a investigadores y funcionarios pero, sobre todo, a las empresas.

Luego de diez años de su primera edición decidimos hacer una nueva publicación, ya que los avances casi cotidianos en las ciencias biológicas llevan a constantes aplicaciones nuevas a través de la biotecnología en todos los sectores productivos, como se podrá ver durante su lectura, en cualquier país del mundo. El tiempo transcurrido desde la primera edición ha permitido ir conociendo de qué trata la Biotecnología; por esa razón, decidimos reemplazar el clásico título *Bio... ¿qué?* por el actual, mucho más preciso.

Todo libro relacionado con la ciencia y la tecnología que se precie debe estar precedido por una sesuda y solemne introducción, que además servirá al lector, que en general cuenta con poco tiempo, para, luego de haber revisado esas pocas páginas, poder alardear de haber leído el libro completo. Como no po-

día ser de otra manera, el nuestro cuenta con tal introducción, pero no es para nada sesuda, sino que pensamos que facilita y motiva la lectura posterior y ayuda a meterse en terreno desde el comienzo.

Un deseo final sería que los científicos y la ciencia (el conocimiento en general) fueran convocados, tanto por los partidos políticos como por los gobiernos, a colaborar con ellos, y viceversa, es decir que, además de apoyar a la ciencia y la tecnología, los partidos y los gobiernos SE APOYASEN EN ELLAS... para así beneficiar a toda la sociedad. ¿Será mucho pedir?

Introducción

Las “aventuras biotecnológicas” (nuevas empresas de biotecnología), con sus características únicas, hacen irreemplazables contribuciones a la ciencia y al crecimiento de las naciones.

Arthur Kornberg, *La hélice de oro*

Las ciencias biológicas han llegado recientemente –hace tan sólo treinta años– a la industria y a la producción en general, imponiendo nuevas características. Las universidades y los investigadores han salido de su castillo protector para mezclarse rápidamente con la industria, los negocios, los gobiernos, las sociedades (a veces) y el comercio internacional. En otras palabras, lo novedoso fue que comenzaron a crear empresas o a trabajar con ellas. Esto viene acompañado de riesgos y buenos resultados, sobre todo en los sectores académicos de la Argentina y de los países en vías de desarrollo.

La biotecnología está comenzando su etapa “de joven maduración”: si consideramos su nacimiento en 1982 con la presencia en el mercado internacional de la insulina humana, el primer medicamento fabricado por las técnicas de ADN recombinante (ADNr, véase el Glosario), podríamos decir que ya salió de la adolescencia y está llegando a su madurez, innovando todo el tiempo. En fin, los científicos y tecnólogos se han mezclado con el poder, ya que cada vez que hablamos de tecnología hablamos también de política y de economía.

La biotecnología aplica muy rápidamente los resultados de las investigaciones de la biología molecular, de la genética mole-

cular y de las ciencias biológicas en general. De ahí la gran importancia que tiene contar con muy buenos investigadores, con excelente personal para desarrollar la producción, la industria, la riqueza y el bienestar de una (nuestra) sociedad.

Estamos viviendo una nueva revolución industrial, pero la mayoría de la gente (incluidos los gobernantes y los funcionarios) todavía no ha cobrado conciencia de esto. Esta revolución no está basada ni en el hierro ni el petróleo (en la actualidad se avanza para reemplazarlo por procesos biológicos), sino en la capacidad humana para manejar la información genética e introducirla en células animales o microorganismos (que son las “fábricas verdaderas”), en plantas o en animales para producir proteínas humanas, u otras macromoléculas que se usan como medicamentos, o crear nuevos compuestos químicos, alimentos o combustibles. La biotecnología es también manejo de información y por eso se aproxima a la informática, de modo que en la actualidad constituyen las dos principales tecnologías de la información (TI). Es más, ya trabajan de manera muy unida generando una nueva especialidad, la bioinformática, que es la aplicación de la informática en las ciencias de la vida.

La biotecnología es, a la vez, un conocimiento científico intensivo íntimamente relacionado con lo comercial y lo industrial, como sucede con toda tecnología. Mirar estos dos aspectos en forma separada es parcializar o empobrecer esta importante y creciente disciplina. Es cierto que en la Argentina (¿en casi todo el mundo?) lo comercial no tiene buena prensa en los sectores académicos y sociales en general. Las bases científicas de la biotecnología llaman poderosamente la atención de biólogos, médicos, químicos, ingenieros y, en general, de todos aquellos que tienen una predisposición por los temas técnicos. Pero por su alto valor en lo industrial y comercial, atrae, inevitablemente, a los industriales y hombres de negocios, aunque también a los gobernantes de los países centrales que la consideran una prioridad para sus desarrollos. Por último, debido a sus aplicaciones y repercusiones éticas y sociales, interesa a

abogados, filósofos, sociólogos, economistas o políticos y, en especial, a la gente en general (el pueblo), porque tiene que ver cada vez más con nuestra vida cotidiana.

Desde los primeros productos fabricados con las nuevas tecnologías de ADN a comienzos de la década de 1980 hasta la actualidad son numerosos los nuevos medicamentos, diagnósticos, semillas o materiales que ya están en el mercado, y son casi innumerables los que están en desarrollo. Esto ha provocado que se estén reformando las estructuras industriales, las economías, la medicina, la fabricación de alimentos, de combustibles y sustancias químicas. La bioeconomía está marcando su presencia.

En este diálogo entre el conocimiento, la investigación, y la industria, ¿cómo se hace, partiendo desde una molécula básica, para poder fabricar un nuevo medicamento, una vacuna, un material parecido al nailon u otros plásticos pero biodegradables? ¿Y cómo lograr la producción de maíces con todos los aminoácidos esenciales, o girasoles con determinado contenido de ácidos grasos? Esto es lo que, en parte, relataremos en las páginas que siguen.

Las ideas y los desarrollos de las moléculas originales surgen en general en las facultades, en los laboratorios de investigación y desarrollo (I+D) de las empresas, en los hospitales y en distintos sectores sociales ante las necesarias demandas comerciales o sociales (por ejemplo, la demanda de investigación genética impulsada por la asociación Abuelas de Plaza de Mayo, véase el capítulo 9). Entonces, las universidades no sólo sirven para enseñar y formar buenos profesionales; son los principales centros de investigación y, además, interactúan con el sector productivo y los gobiernos para transferir conocimientos.

Esto genera preguntas inevitables: ¿las universidades realizan actividades emprendedoras? ¿Las empresas innovadoras hacen cosas parecidas a las que se hacen en la academia? ¿No son estructuras rígidas que sólo piensan en ganar dinero? En este libro nos referiremos en particular a la relación entre biotecnología y salud humana (sobre todo en lo que se refiere a la industria

farmacéutica) por haber sido el sector que más rápido se ha desarrollado, particularmente debido a las inversiones y a los resultados de la investigación biomédica en los Estados Unidos (se podría poner la fecha 1953 como piedra fundamental de esta tecnología por la caracterización de la estructura molecular del ADN que realizaron James Watson y Francis Crick).

Este sector presenta con más claridad los aspectos que hacen a la biotecnología actual: conocimiento intensivo, relación universidad-empresa, creación de nuevas empresas, importancia industrial, impactos en la medicina, en los mercados, en la ética, en lo social, en lo legal, en los negocios, etc. No obstante, dedicaremos también un capítulo al sector agroalimentario (biotecnología vegetal) por su crecimiento e importancia, sobre todo en la Argentina, y también debido a sus aplicaciones en la industria de combustibles, química, de materiales, en veterinaria y en medio ambiente.

El libro se dirige principalmente a todos aquellos que, sin tener un conocimiento especial de química o biología, están interesados en sus aplicaciones y usos. Trataremos de explicar las promesas y realizaciones concretas del uso de organismos vivos y sus productos en la industria y las características de estas nuevas industrias, siguiendo los pasos para obtener un medicamento (y otros productos) “desde la idea hasta el mercado”. Haremos breves referencias a las limitaciones o riesgos que presentan sus aplicaciones y a la necesaria participación de la sociedad para tener un desarrollo bioindustrial adecuado (sustentable) porque, fundamentalmente, creemos que lo que producen las empresas debería estar destinado beneficiarla y no sólo a aumentar las ganancias de unos pocos.

1. De qué hablamos cuando hablamos de biotecnología

Cada hombre, por lo tanto, es un mundo entero y alberga en sus propios genes un decálogo de toda la humanidad.

Paul Auster

Para recordar a mi abuelito y a mi gatito

En 2004 dos jóvenes alumnos del Departamento de Diseño Interactivo del Royal College of Art de Gran Bretaña ganaron el premio de 70 000 dólares que otorgaba la Agencia Financiera Nacional Inglesa de la Ciencia, la Tecnología y el Arte (NESTA) por su propuesta de producir semillas de árboles de manzano que contuvieran genes humanos. ¿El propósito de este invento? Poder tener en el jardín “recuerdos” de familiares que hubieran muerto (o “*living memorials*”). Gracias a estas novedosas plantas transgénicas, traerlos de nuevo a la vida sería una realidad, al menos en algún sentido.

¿Una locura? El éxito que tuvieron los llevó a crear su propia empresa (Biopresence), que ofrecía plantar en los jardines de las casas inglesas manzanos u otros árboles florales con genes de mascotas (gatos o perros) fallecidas. La sorpresa llegó cuando efectivamente comenzaron a recibir solicitudes de esta clase de plantas pero con genes de parientes muertos incluidos: el abuelo, el tío, los padres, los amantes. Así, sin ir a los cementerios, sería posible recordar a los familiares o las mascotas fallecidos mirando un limonero o regando una planta de claveles... claro

que eso después de pagar 40 000 dólares por unidad. Sin contar con que sería mucho más fácil cuidar al abuelito... perdón, al arbolito. Cabe aclarar que diseñaban sus originales productos con los llamados “genes basura”, es decir, con genes que no expresan (producen) proteínas humanas. Quiere decir que al no haber en juego esta clase de proteínas no se trataría de organismos genéticamente modificados (OGM).

Pero no sólo de familiares se nutren las extravagantes noticias biotecnológicas. Por ejemplo, en la sección deportes del diario *El País* de España hace unos años podía leerse a propósito del uso de drogas en competencias deportivas:

En el pelotón se cuentan muchas cosas. Hace un año una de las historias que circulaba hablaba del chasco de unos corredores. “No uséis la EPO¹ nacional”, cuentan que les dijeron unos compañeros, “no uséis la nacional y pasaros a la rusa, que es indetectable”. “En efecto, no se detecta”, comprobaron aliviados los nuevos consumidores de la rusa después de pasar sin problemas algunos controles. “Pero, de todas maneras, tampoco andamos mucho mejor con ella”, se percataron. Poco tiempo después les llegó la verdad: les habían cobrado a precio de EPO unas estupendas ampollas de agua destilada.

Para no ser menos, los ingleses tienen sus historias de fútbol, según revela el diario *The Independent*:

Lo que era una charla tranquila sobre el aporte del fútbol a la integración europea devino en escándalo. Arsène Wenger, entrenador del Arsenal, aseguró el miércoles que algunos de sus futbolistas extranjeros –no citó nombre alguno– habrían podido doparse antes de incorporarse al conjunto inglés.

1 Se refiere a la eritropoyetina, de la cual hablaremos más adelante.

“Hemos tenido jugadores que llegaron al Arsenal de otros equipos y sus glóbulos rojos en la sangre eran anormalmente elevados”, explicó el técnico galo, sin decir abiertamente que presentaban síntomas de haber utilizado EPO, hormona que estimula la producción de glóbulos rojos, que son los que transportan el oxígeno.

A principios de octubre de 2013, la compañía de análisis genéticos 23andMe de los Estados Unidos obtuvo una patente por un método para predecir, a partir del ADN, la probabilidad de que un hijo pudiera tener ciertas características. La patente también describía cómo las clínicas de fertilidad podrían utilizar esta herramienta para elegir caracteres deseados por los padres. ¿El horóscopo del nuevo milenio? Sin duda, esto representaba el uso y abuso del secuenciamiento de ADN y no pasó inadvertido: un mes después la Food and Drug Administration (FDA), que regula todo lo relacionado con medicamentos, diagnósticos y alimentos en ese país, ordenó a la empresa dejar de comercializar ese test genético económico, dado que incluía resultados todavía no confiables que podían llevar a interpretaciones erróneas y riesgosas para el paciente (o posible paciente) y también en relación con sus ancestros.

Ingenierizar los sistemas biológicos a partir de sus componentes llevó a la aparición artesanal de la biología sintética. Unos años más tarde la firma Amyris anunciaba la producción de una droga contra la malaria. Habían logrado *ingenierizar* un microorganismo y su sistema metabólico para usos prácticos industriales. Amyris, una nueva empresa de biotecnología (*biotech*) sintetizó una levadura para producir ácido artemisínico (y otras moléculas químicas), un precursor de la artemisina que se extrae de plantas y se utiliza en el tratamiento de esa enfermedad. Introdujeron un sistema enzimático de la planta original en una levadura y con un biorreactor lograron pasar de 1,6 gr/litro a 25 gr/litro de producción. Una ONG, OneWorldHealth, licenció el procedimiento a Sanofi Inc., quien produce actualmente 40 Tn del

ácido, y pronto llegará a las 60 Tn, que alcanzarán aproximadamente para ciento veinte millones de tratamientos

Estos son sólo unos pocos ejemplos de cómo la biotecnología se va “introduciendo” en nuestras vidas. En el deporte (con el buen y mal uso); en la aparición de los mismos “biofármacos” que tenemos en nuestros cuerpos; en nuestras casas y jardines, con los recuerdos de los familiares y su perpetuación a través de algunos de sus genes (ya no serán necesarias las pequeñas urnas con sus cenizas); con enzimas para la pasta dentífrica o para lavar la ropa; con los diagnósticos presuntivos y de descendencia (¿pitonisas moleculares?) y con la producción industrial de moléculas químicas.

¿Biotecnología?

La biotecnología existe “desde siempre” (al menos, desde que existen registros históricos), dijo un experto en microbiología industrial. Efectivamente, los egipcios del siglo IV a. C. –o VI a. D. (antes de Darwin), o VII a. G. (antes de la era genómica)– ya la usaban. También se ha dicho que es la tecnología de “la frontera cambiante”: nunca terminamos de alcanzarla ni de dominarla.

En realidad, la biotecnología a la que nos estamos refiriendo existe desde hace menos de cuarenta años, aunque tal vez haya comenzado a gestarse en el momento en que Watson y Crick describieron la estructura del ADN y, más audaces aún, arriesgaron hipótesis sobre cómo se duplicarían nuestras células o las de todo organismo vivo. Muchos años después, en 2005, Watson declaró: “En 1953, con F. Crick, creíamos que estábamos contribuyendo a una mejor comprensión de la realidad. No sabíamos que *estábamos contribuyendo a su transformación*”.

Esta joven tecnología se basa en “manejar” la información genética (IG), es decir, se puede tomar un fragmento de ADN (gen) de los cromosomas de un organismo, eligiendo el que tiene los datos para fabricar una determinada proteína (por ejemplo, insulina humana), y colocarlo en otra especie (bacterias,

levaduras, células vegetales, etc.) para reproducirlo y obtener dicha proteína y, fundamentalmente, *producirla de manera industrial*. “Manejar” la IG, además, significa controlar que un gen no funcione o que funcione, se “exprese” o no se “exprese”.

Este conocimiento básico beneficia a la sociedad, a nosotros, en forma de nuevos medicamentos y alimentos, aplicaciones para control del ambiente, nuevos materiales, etc., a través de empresas industriales muy cercanas a las universidades y a los centros de investigación. Es más, no se puede pensar en la biotecnología (o, más en general, en las nuevas tecnologías como la nanotecnología, la informática y la de los materiales) sin considerar los programas de investigación, sin una política nacional en ciencia y tecnología integrada a las políticas económicas e industriales, y sin un financiamiento y gestión adecuados que permitan realizar investigación y formar científicos. Sin embargo, siempre es bueno prestarle atención al gran profesor de física y uno de los padres del desarrollo tecnológico argentino, Jorge Sabato: “¡Atenti! La investigación científico-tecnológica –y los investigadores, que son su subproducto más valioso– servirá para muy poco si el país no define e implementa una política económica que utilice plenamente esa capacidad autónoma”.

Lo esencial es preocuparse por que los resultados de la “investigación básica” sean transferidos a la sociedad, en especial al sector productivo.

No obstante, este camino no siempre es lineal (de una investigación “básica” o de una idea muy pura hasta el producto final). Los derroteros de los desarrollos tecnológicos tienen varios orígenes, pero sin lugar a duda cada vez más se fundan en los resultados de la ciencia y de la generación de conocimiento. Por eso las empresas de alta tecnología se ubican cerca de los conglomerados universitarios: Silicon Valley, en California, para la informática; alrededor de Boston o de Stanford o en Seattle, para la biotecnología (véase la tabla 12, en el capítulo 8) o, también en esta disciplina, en el Valle del Rin o en las cercanías de Estocolmo y Copenhague (en el denominado “Medicon Valley”).

Los pocos ejemplos argentinos se concentran en Buenos Aires, Córdoba y Santa Fe.

A la biotecnología suele llamársela “tecnología de ciencia intensiva”, porque está fuertemente ligada a la investigación básica. Aunque no hay una frontera clara entre la investigación “básica” y el uso o la aplicación de esos resultados, tal vez los podamos diferenciar según las miradas: una es la del investigador que, por ejemplo, estudia el código o posible código de plegamiento o de formación de la estructura terciaria de las proteínas, y otra es la del tecnólogo o investigador de una empresa de productos biológicos que observa el mismo proyecto considerando si le va a permitir expresar mejor proteínas para usarlas como fármacos o vacunas, aumentar la producción o el control de calidad y sus mercados y ventas.

Vale la pena consultar el libro de Arthur Kornberg, Premio Nobel de Medicina en 1959 por sus trabajos acerca de las enzimas que intervienen en la síntesis de ADN, en el que cuenta su experiencia para formar e integrar empresas de biotecnología y describe el papel de los científicos, su calidad y formación, la importancia del gerenciamiento, la integración de las dos “culturas” (la de los científicos y la de los empresarios), el rol social de las empresas y su centralidad en el desarrollo económico. (En otros capítulos volveremos sobre este tema.)

Pero la biotecnología no es sólo genética o genética aplicada, sino que se extiende a toda producción que use materiales biológicos para elaborar productos o servicios. No hay que confundirla con la biología molecular o la genética molecular. Como su nombre lo indica, tiene que ver, por un lado, con la ciencia (“bio”) y, por otro, con la ingeniería (“tecnología”). Es un conjunto de técnicas para hacer cosas prácticas que tendrán implicancias en el comercio o en el sector público: los precios de sus productos y servicios serán pagados por el mercado. Por eso no tiene la supuesta neutralidad de la ciencia (aunque la ciencia ya hace rato que ha perdido su virginidad...) respecto de la industria y el comercio, ¡y bienvenido que así sea!, siempre y

cuando entendamos que la industria, el comercio, la producción agropecuaria o los servicios son la base para que un país crezca, genere riqueza y pueda ofrecerle una buena calidad de vida a su pueblo. La deformación de estas palabras en el mundo en general es la causa del alejamiento de muchos científicos del universo de la producción.

Hay varias definiciones bastante elaboradas de biotecnología, pero básicamente consiste en el uso de los sistemas biológicos y sus partes para producir bienes y servicios. Algunas personas, con menos sutileza, dicen que es la manera de hacer dinero con la biología.

Al hablar de tecnología, estamos hablando de industrias, negocios, política, economía... es decir, de *poder* y, si bien no desarrollaremos estos aspectos (que en uno de sus extremos nos lleva a temas de defensa y guerra biológica), hay que tenerlos muy en cuenta. La ciencia también ha comenzado a presentar algunas de estas “patologías” no sólo por su relación con la tecnología o por su aplicación sino, también, porque es una creación humana.

En el cuadro 1 se muestra la clasificación que han hecho los analistas del sector en relación con colores para su rápida identificación.

Cuadro 1. Clasificación y caracterización de las biotecnologías

Nombre	Sector	Características
Roja	Salud/industria farmacéutica	Medicamentos, vacunas, diagnósticos
Verde	Agroalimentos	Semillas, enzimas, vacunas animales
Blanca	Industria general	Energía, procesos, productos químicos
Azul	Explotación marina	Productos a partir de organismos y microorganismos
Gris	Todos, especialmente salud y agro	Bioinformática

Los inicios de la biotecnología moderna

Hasta fines de la década de 1970 la palabra “biotecnología” era casi desconocida. Es obvio que se trata de la biología, pero ¿qué tiene que ver la biología con la tecnología, con la ingeniería o con las máquinas?

Desde la época de Pasteur y, más cercanamente, a partir de la producción industrial de antibióticos y vacunas, se habla de “producciones biológicas” o “microbiología industrial” (fermentaciones para producir alimentos y bebidas, por ejemplo). Sus productos y sus tecnologías no son para nada despreciables: pensemos en las vacunas contra el sarampión, la poliomielitis o la meningitis; en todos los antibióticos que usamos; las gamma globulinas en general y las específicas (antiRh, antihepatitis, etc.); los diagnósticos para detectar portadores del virus del sida o de la enfermedad de Chagas u otras enfermedades infecciosas, o los test de embarazo. No sólo son de gran utilidad médica, sino que permitieron crear una muy fuerte industria biológico-farmacéutica.

Pero ¿qué tiene que ver la biología, o, más concretamente, la biología molecular, con las máquinas y la ingeniería? Hacia fines de los años setenta, aparece *biotecnología* como la palabra que da nombre a una nueva industria que adquiere una popularidad inmediata –se reflejó en las tapas de los principales diarios y revistas del mundo: *Times*, *Newsweek*, *Business Week*, *New York Times*, *Le Monde* y en fuertes cotizaciones en las bolsas, sobre todo en Wall Street–, asociada a los espectaculares avances de la biología y de la genética moleculares.

La genética es el estudio de la herencia y sus mecanismos; fue utilizada de manera empírica a lo largo de la historia para obtener mejores “razas” de animales y variedades vegetales para la alimentación humana. Pero desde la década de 1950 las investigaciones en ciencias de la vida fueron muy intensas y llegaron a desentrañar los mecanismos moleculares de replicación o duplicación de macromoléculas, y a determinar estructuras de proteí-

nas, sus biosíntesis y el código genético, lo que llevó a entender y poder dominar la información genética.

Con estos antecedentes, el nacimiento de la ingeniería genética, a principios de la década de 1970, permitió transferir “genes” (información genética contenida en una secuencia de moléculas químicas perfectamente conocidas) de una especie a otra, sobre todo a bacterias, pero también a células animales y plantas, para ser usados en la fabricación de nuevos productos para la salud o la alimentación, o en nuevos materiales, lo que sentó las bases de una nueva industria.

Las herramientas: ingeniería genética y biotecnología

Como dijimos, la biotecnología moderna empezó en los años setenta, de manera conjunta con la aparición de la ingeniería genética. A partir de ese momento es posible insertar genes de una especie en otra y, por lo tanto, “programar” organismos vivos para que realicen un sinnúmero de tareas. Para entender esto es necesaria una pequeña introducción a la ingeniería genética.

El hoy muy famoso y mediático ADN (véase el Glosario), el material genético que se encuentra en los cromosomas, es el encargado de transmitir la información de una generación a otra. Está compuesto solamente por una sucesión de cuatro moléculas químicas, denominadas “nucleótidos” (o bases) y simbolizadas por las siguientes letras: A (adenina), C (citosina), G (guanina) y T (timina). El ADN consiste en una doble cadena complementaria de bases, donde a cada A de una cadena le corresponde una T de la otra (o, en clave popular rioplatense, Aníbal Troilo)² y a

2 Este año se cumplen cien años del nacimiento del gran Aníbal Troilo, porteño típico, músico genial, riverplatense, cuyo aporte a la biología molecular se puede ver en esta página.

cada C de una cadena le corresponde una G en la otra (Carlos Gardel) (véase la figura 1).

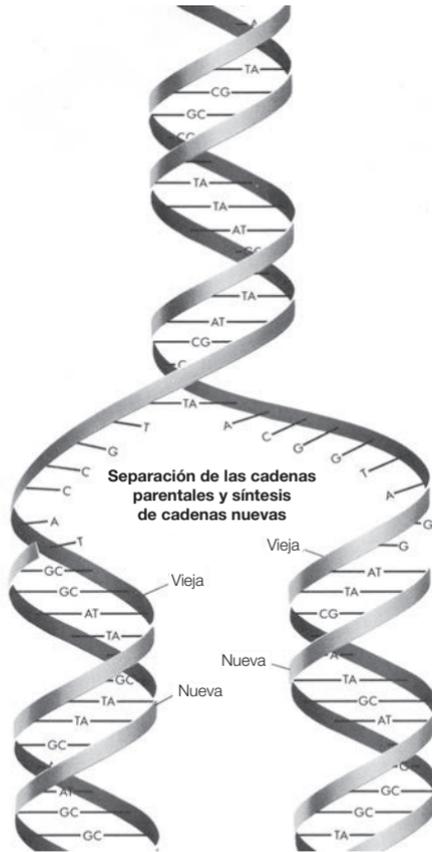


Figura 1. Estructura de doble hélice del ADN y esquema de su duplicación (síntesis de una nueva molécula)

Dado que las cadenas de ADN son complementarias, se garantiza que cada una de ellas posea la información completa, de manera que el mecanismo de duplicación de la información hace que las cadenas se separen y cada una sirva como templado (“molde”)

para la formación de su complementaria (así se constituyen dos nuevas cadenas). Cuando las células se dividen, una copia idéntica del material genético va con cada célula, manteniendo la información original.

Al mismo tiempo que los Beatles y las revoluciones estudiantiles de Mayo del 68 se globalizaban, los biólogos moleculares descifraban, entre otras cosas, el código genético. Luego demostraron que ese código era *universal*, esto es, que desde las bacterias hasta los seres humanos, pasando por las levaduras, los hongos, los insectos, las plantas y los animales, todos los seres vivos poseen las mismas letras (A, C, G y T) y las mismas moléculas químicas, gracias a las cuales conservan la información genética (es decir, aseguran su continuidad como especie). De esta manera, como afirmó Jacques Monod (Premio Nobel de Fisiología o Medicina), se introdujo a los elefantes en la biología molecular, porque lo que se da en la bacteria *Escherichia coli* (*E. coli*) se cumple para todas las especies vivas, incluyendo los elefantes, los lobos marinos, los camellos y, por supuesto, los humanos.

En la década de 1970 se realizaron dos descubrimientos esenciales: el primero fue caracterizar la existencia de estructuras de ADN circulares que se encuentran fuera de los cromosomas de las bacterias, llamados “plásmidos”, que son utilizados por esos microorganismos para “pasarse” información, por ejemplo, su resistencia a los antibióticos. El otro fue el de las “enzimas de restricción” (véase el Glosario), que cortan el ADN en lugares puntuales, ya que reconocen secuencias (letras) muy específicas (por ejemplo, la enzima EcoRI reconoce y corta sólo la secuencia GAATTC). Son mediáticamente llamadas “tijeras moleculares”.

Al contar con sistemas sencillos de transferencia de material genético (plásmidos) y “tijeras” que cortan el ADN en sitios específicos, fue relativamente sencillo sacar genes de un organismo y pasarlos a otro, lo que se denomina “pasaje de genes heterólogos” (véase la figura 2).

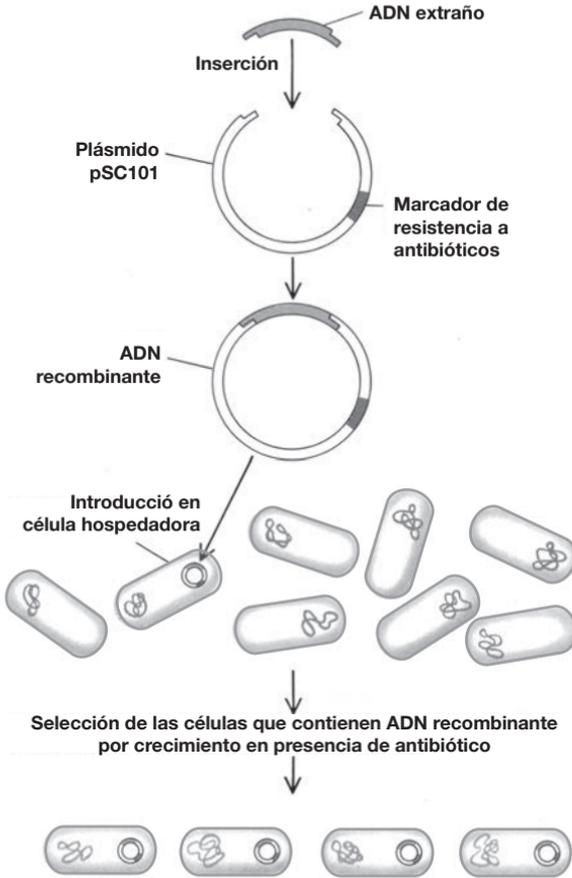


Figura 2. Clonación de ADN en un plásmido

Para facilitar su trabajo en el laboratorio, los biólogos moleculares le agregaron al gen heterólogo que les interesaba (por ejemplo, el de la insulina humana) otro gen que hacía que las bacterias fuesen resistentes a cierto antibiótico (como la ampicilina). De esta forma, pudieron trabajar de manera rápida y específica.

En la figura 2 también se representa la bacteria que lleva el gen que nos interesa (en este caso, el que tiene la información para formar insulina humana). Pero al incorporar ese gen, la bacteria misma se vuelve resistente a un determinado antibiótico. Así, esta crece y se multiplica (es seleccionada y “clonada” –véase el Glosario–). Cuando se las cultiva en presencia del antibiótico, las bacterias que no cuentan con el plásmido, o sea, aquellas que no tienen el gen ni la resistencia al antibiótico, mueren.

La importancia de esta tecnología es que permite modificar organismos, células o tejidos insertando o sacando los genes que se desea usar. Como los genes tienen la información para las diversas proteínas que se encuentran en las células, es posible hacer que un organismo seleccionado produzca una determinada proteína o metabolito (molécula) y que adquiera una característica deseada.

Si se compara la manipulación genética que los criadores de animales y de plantas vienen realizando desde hace miles de años, la diferencia más importante que esa modificación tiene con la ingeniería genética es que esta última permite *el pasaje de genes específicos* (los que se han seleccionado) en menor tiempo y, también, posibilita la transmisión de información de una especie a otra (inserción de genes de microorganismos en plantas, de humanos en animales, de humanos en bacterias, etc.).

Básicamente, esta última característica es la que hace que sea tan apreciada por algunos y muy rechazada por otros.

2. De la idea y la motivación al proyecto biotecnológico

“Medicamentos del futuro. Las nuevas medicinas estarán basadas en el ADN”

***Times*, 15 de enero de 2000**

“Vinchucas: modelo para armar”

***Página/12*, 8 de marzo de 2003**

“Microbios pueden producir medicamentos en escala industrial contra la malaria. Un ejemplo exitoso de la biología sintética”

***MIT Tech Review*, abril de 2013**

Investigadores de los Estados Unidos transformaron células madre embrionarias humanas en neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal, cuya destrucción es el primer estadio de la enfermedad de Alzheimer.

***MIT Tech Review*, marzo de 2011**

“Comunicación química de resistencia a antibióticos por una subpoblación altamente resistente de células bacterianas”

***PLOS*, septiembre de 2013**

Cada vez que leía este tipo de noticias, Oliverio pensaba cómo hacer para saber si eran ciertas, si eran fantasías o exageraciones de los medios. ¿Podrían ser realizadas en universidades o en fábricas y empresas de la Argentina?

Oliverio había terminado sus estudios de biología y soñaba con desarrollar una vacuna para el mal de Chagas. O, tal vez, un tratamiento genético para la hemofilia B o para el cáncer. También deseaba ayudar a diagnosticar y tratar la enfermedad de su amigo Ricardo, que tenía dificultades respiratorias, un tipo de enfisema pulmonar. Sabía que esta enfermedad era genética: Ricardo no producía alfa-1-antitripsina, una proteína que inhibe la acción de la tripsina (una enzima con actividad de proteasa, que corta proteínas, de la que había escuchado hablar en sus clases de biología y de bioquímica clínica).

También se podría pensar en una “supervaca” libre de enfermedades o productora de leche con alto contenido de anticuerpos contra infecciones intestinales. ¿Y por qué no cultivar maíz de gran tamaño y con propiedades nutritivas especiales, que contuviera los aminoácidos esenciales? Oliverio también imaginaba diseñar una “bioseda”... ¡y chau gusanitos de seda! Incluso se podrían reemplazar los plásticos duros con un “bioacero” (*biosteel*) fabricado a partir de la proteína de la tela de araña...

Pero, se preguntaba Oliverio, ¿no tendrán razón los ambientalistas cuando afirman que vamos a modificar el ambiente y también a las personas? El profesor había citado a un prestigioso investigador, Lee Silver, quien planteaba nuestra posible “reprogramación” como especie. ¿Hacer otro Maradona? ¿Una fábrica de Maradonas? ¿O de Messis? ¿Se podrán “fabricar” seres humanos en serie? El politólogo del “fin de la historia” Francis Fukuyama decía que, en el fondo de todos estos intentos, está el hecho de que “nos sentimos superiores y dominantes”.

Pero ¿y la insulina humana? ¿Y la vacuna recombinante (véase el Glosario) contra la hepatitis B y contra el virus del papiloma (el que causa las verrugas pero también puede producir un tipo de cáncer)? ¿Qué hay con los diagnósticos moleculares o el Proyecto Genoma Humano (PGH)? ¿O las nuevas vacunas y los nuevos materiales? ¿Y la quimosina para fabricar quesos y otras enzimas para la industria de la alimentación? ¿Y el maíz y el algodón resistentes a insectos y herbicidas? Parecería que tenemos

lo bueno y lo malo al mismo tiempo ¿No sucede lo mismo con otras tecnologías, como las TIC (que permiten espiar a todo el mundo), la automotriz, etc.?

¿Cómo avanzar, entonces? ¿Qué hicieron otros investigadores en el mundo para fabricar nuevos medicamentos? ¿Cómo crearon nuevas empresas o fueron empleados por las ya existentes? ¿Qué fabricaban o fabrican esas empresas?

Nuevas empresas y biofármacos

Los congresos científicos sirven para muchas cosas, además de su objetivo principal de presentar y discutir trabajos y resultados originales. Por ejemplo, para que los científicos, los tecnólogos y los empresarios conversen, se reúnan (también beban, coman y bailen...) e imaginen nuevos proyectos o investigaciones.

Hace poco más de cuarenta años, dos biólogos moleculares de los Estados Unidos, cansados de las salas de conferencias, se fueron a caminar por las playas de Hawái y allí, en un bar frente a Waikiki Beach, imaginaron un experimento que aprovechaba las recientemente caracterizadas enzimas de restricción (véase el Glosario): estaban elaborando la receta de los primeros experimentos de la ingeniería genética, que iba a convertirse en una de las bases de una nueva industria.

De regreso en el continente lograron realizar el primero de estos, que permitió obtener una bacteria recombinante. Así, Stanley Cohen (de la Universidad de Stanford) y Herbert Boyer (de la Universidad de California) dieron el primer paso firme para el surgimiento de la nueva biotecnología: nacía la tecnología del ADN_r.

Ni bien surgieron estas técnicas de laboratorio, los centros de investigación quedaron convulsionados: se podían producir en bacterias, en unas pocas horas, miligramos o gramos de proteínas humanas o de otras especies, para luego estudiar sus estructuras, mecanismos moleculares y su fisiología. ¡Increíble!

Dos años más tarde (1975) nuestro compatriota César Milstein, junto a su colega Georges Köhler, daba el segundo paso logrando estabilizar la producción de los anticuerpos monoclonales (AcMc): en la base de esta tecnología también están el ADN_r y la ingeniería genética, a través de fusiones celulares.

Revolución entre los inmunólogos: se terminaban los tiempos de tener que estar inyectando conejos, cabras y cobayos para obtener “antisueros”, mezcla de numerosas proteínas donde se encuentran los anticuerpos policlonales (que detectan varias estructuras químicas llamadas, colectivamente, “antígenos”). Ahora se podía fabricar la cantidad necesaria de AcMc en el laboratorio y, además, con la ventaja de que esos anticuerpos reaccionaban contra una sola estructura química de los antígenos (véase el Glosario).

Pero hay que atreverse a salir del ámbito académico, donde los investigadores suelen moverse y saben cómo lograr resultados, progresar en sus carreras académicas, producir *papers*, ganar concursos y obtener subsidios... Tener éxito con un producto que cure o diagnostique enfermedades y que sirva a millones de personas (y no sólo poner contentos a cientos o, con suerte, a unos pocos miles de científicos) es otro tema.

La importancia de leer los diarios el domingo, de tener buenos periodistas y mejores abogados

En la segunda mitad de la década de 1970, los científicos de los Estados Unidos podían hablar y trabajar libremente, leer y escribir en diarios y revistas de circulación masiva sin censura previa y sin posteriores consecuencias sobre sus vidas personales. Algo muy distinto era lo que les pasaba a sus colegas argentinos... y no sólo a los investigadores.

Lo cierto es que en uno de los principales diarios de los Estados Unidos (*The New York Times*) salió publicado un reportaje a Herbert Boyer donde explicaba qué era la ingeniería genética y cuáles eran sus procedimientos. Boyer ejemplificaba estos temas,

casi como una fantasía, como suelen hacer los investigadores al final de sus publicaciones, sus “*papers*” (como hicieron Watson y Crick en 1953 o César Milstein en 1975). Al final del reportaje, el periodista le preguntó para qué podía servir esa tecnología. Siguiendo con su imaginación, Boyer comentó que era posible llegar a fabricar proteínas terapéuticas humanas, como la insulina humana, que hasta el momento no se podían elaborar industrialmente, y, de esta forma, usarlas como medicamentos.

A unos cuantos kilómetros de la Universidad de California en Los Ángeles, en su jardín típico de película estadounidense, el abogado de la universidad leía este reportaje mientras esperaba que la *barbacoa* se terminara de hacer. Rápido, como suelen ser los abogados norteamericanos para los negocios –propios y ajenos–, llamó a Stanley Cohen y le preguntó si habían hecho una patente de ese método. Todavía estábamos en la edad de la inocencia de las ciencias biológicas. Obviamente la respuesta fue que no. La nueva pregunta del azorado abogado fue: “¿Cuándo publicaron esos resultados?”. “Hace seis meses”, respondió tímidamente Cohen. “Por favor, Stan, ¡ven el lunes a primera hora a la oficina de legales de la universidad!”

Esto les permitió a las universidades de California y de Stanford patentar en 1979 el método de utilizar plásmidos bacterianos para colocar ADN “extraño” en células bacterianas y así producir proteínas humanas: habían fabricado el primer transgénico. De esta manera, ambas universidades ganaron, y siguen ganando (o recuperando) millones de dólares anuales, que se reinvirtieron en la Academia pero que fundamentalmente permitieron cumplir con su responsabilidad de llevar los conocimientos a la sociedad, facilitando su utilización al no dar exclusividades. Moraleja: invertir en ciencia y usar sus resultados (en lugar de no regalarlos o desperdiciarlos) vale la pena y, además, es una fuente de ingresos para las universidades.

Allí comienza también la historia de la industria biotecnológica y una de las discusiones que todavía continúan: cuestiones relacionadas con genes, plantas, animales y el “patentamiento de la vida”.

Todo nuevo: ideas, tecnologías, empresas, empresarios y productos

Para llevar ideas o resultados del laboratorio al mercado, o a la producción industrial, se necesitan empresas bien organizadas capaces de producirlos y comercializarlos. Es decir, organizaciones pensadas para ganar dinero fabricando cosas útiles (bueno, a veces no tanto....), pero preparadas para dirigir un proyecto que deberá esperar entre cinco y diez años para tener comercialización (y generar ganancias). Esto significa trabajar con científicos a los que se suman abogados, contadores y funcionarios de los sistemas de salud y de los regulatorios. Por si esto fuera poco, es fundamental la participación de financistas o sistemas financieros que permitan contar con el dinero necesario en los momentos que hace falta. En su novela *No*, el doctor Carl Djerassi (véase el capítulo 9 de este libro) relata y enseña la aventura de crear una *biotech* a partir de una nueva idea.

A su vez, Arthur Kornberg (véase la sección Bibliografía comentada) afirma que las empresas innovadoras (“aventuras biotecnológicas”) hacen contribuciones de gran valor para la ciencia y para la salud de las naciones. Por eso hay que facilitar la creación de estas nuevas empresas (*start up*) y, muy especialmente, ayudarlas a que crezcan. Un analista (experto en estudiar la biotecnología y sus negocios) dijo alguna vez, a propósito de los inicios de estas tecnologías: “Menos mal que la industria farmacéutica de aquellos años no entendía de biología molecular, porque si no, dado su carácter conservador, nunca se hubiera desarrollado la biotecnología”.

Poco a poco los científicos universitarios decidieron crear sus propias empresas, trabajando junto a empresarios innovadores, es decir, con aquellos que apostaban a los nuevos conocimientos, a mediano y largo plazo, y a trabajar con investigadores. Estas personas y estas formaciones no surgieron espontáneamente: fueron el resultado de la historia, cultura, educación y formación en distintos campos, pero, sobre todo, de las políticas y la cultura de un país.

Hay que saber entender y respetar a los creadores y dirigirlos hacia los fines de la producción industrial y comercial, que es lo que hacen los empresarios en todas las áreas del conocimiento y la producción: agentes literarios, productores cinematográficos, dueños de galerías de arte, representantes de grupos de rock y de futbolistas... ¿Será el momento de pensar en representantes de científicos? ¿Por qué no?

Lo cierto es que se necesitó (o se necesita) una nueva función, la del empresario innovador biólogo molecular. Se trata de un científico decidido a trabajar y entender el mundo productivo-empresarial y, fundamentalmente, de empresarios que entiendan el valor de la ciencia y se preocupen por comprender el nuevo lenguaje de la biología molecular, de manera de llevar a la producción los resultados de la investigación básica.

Herbert Boyer, uno de los copropietarios de la famosa patente Boyer-Cohen, se puso muy contento cuando conoció en 1976 al genial hombre de negocios Robert Swanson y crearon Genentech, empresa paradigmática de biotecnología en los ochenta. Hacia fines de esa década, el 60% de sus acciones fueron compradas por la gigante multinacional Roche (de Suiza) por 2600 millones de dólares (!). A comienzos de 2009, Roche terminó comprando el 40% restante por unos 54 000 millones de dólares, pero retuvo a casi todo el personal de Genentech, sobre todo el gerencial, y mantuvo su cultura de innovación, de manera que siguió siendo una exitosa empresa basada en la ciencia. En otras palabras: ¡el conocimiento tiene valor!

Igualmente contento se puso Kornberg cuando su amigo, ex investigador y luego empresario innovador, el uruguayo Alejandro Zaffaroni,³ le dijo que lo ayudaría a organizar DNAX, a la que le siguieron otras empresas, como Affymetrix.

3 Falleció en marzo de 2014, a los 91 años.

¿Qué producto elegir para tener éxito médico y de negocios?

La insulina es utilizada para el tratamiento de la diabetes desde hace unos ochenta años, pero hasta 1982 se la fabricaba a partir del páncreas de los cerdos y de los bovinos (cosa que se sigue haciendo y no está nada mal). Sería maravilloso poder producir insulina humana en cantidades que no dependieran de la existencia de cabezas de ganado con que cuente un país, con la ventaja de que, al ser humana (la misma especie), la resistencia a los tratamientos será muy baja o inexistente, a lo que se agrega que se trata de un producto más seguro, ya que no se introduce el riesgo de un posible virus o partícula infecciosa animal.

Así, una de las primeras empresas exitosas de biotecnología del mundo, Genentech, desarrolló para Eli Lilly (empresa farmacéutica internacional, una de cuyas especialidades médicas es la diabetes), por primera vez en el mundo, insulina humana producida en bacterias. ¡Tanto trabajó el gran Charles Darwin para comprender y exponer la evolución biológica y ahora los científicos y tecnólogos logran que una célula “primitiva” (la bacteria), salte en el tiempo y fabrique, en pocas horas, proteínas humanas, las más “evolucionadas” de la escala zoológica! (Esto es la base de la discusión sobre las plantas transgénicas y demás.)

Hoy en día cualquier biólogo puede poner un gen heterólogo (de otra especie) en una bacteria o en células animales o vegetales y fabricar un “transgénico” que podrá producir insulina u otra proteína para tratamientos terapéuticos o para estudios e investigaciones. También, obtener proteínas que sirvan para vacunar o para generar enzimas destinadas a fabricar mejores jabones para la limpieza de la ropa o de la vajilla. Pero, en verdad, ¿cualquier biólogo puede hacerlo? Una cosa es hacer un experimento en el laboratorio de enseñanza o de investigación y otra es hacer un medicamento a escala industrial y venderlo en todo el país.

Para que esto fuera exitoso se necesitó una colaboración muy estrecha entre universidades y nuevas empresas de biotecnolo-

gía, las cuales luego tuvieron que negociar con las grandes productoras y comercializadoras de medicamentos, la gran industria farmacéutica internacional. Hoy ese modelo sigue funcionando y siendo exitoso también en la Argentina.

Moléculas e historias biotecnológicas

El primer biofármaco (es decir un fármaco biológico fabricado por la biotecnología) que llegó a venderse en los mercados internacionales fue la insulina humana, que mencionamos más arriba.

Las novedades que trajo la tecnología del ADN_r para su uso en la industria farmacéutica se pueden ver en el cuadro 2, que, con adaptaciones, se aplica al resto de los sectores productivos.

Cuadro 2. Logros e importancia industrial y científica de la biotecnología

Fabricar proteínas humanas para usar como medicamentos.

Fabricar proteínas humanas a escala industrial; para ello, sólo se requiere contar con las estructuras industriales indispensables y con la bacteria (o célula u organismo) que contenga el gen necesario.

Fabricar proteínas humanas con medianos o bajos costos de producción.

Seguridad y/o bioseguridad en la elaboración, es decir, que esté libre de contaminantes (virus, priones).

Recursos humanos: gente educada (no sólo que no insulte) y formada en estas nuevas tecnologías.

Facilita la investigación biomédica con las nuevas moléculas (interleuquinas, células madre, eritropoyetina, AcMc, receptores celulares, etc.).

Un problema de bioseguridad en el producto final es lo que llevó a la producción del segundo biofármaco elaborado por la biotecnología: la hormona de crecimiento humana (HCH).⁴

A comienzos de la década del ochenta se presentaron enfermedades del sistema nervioso en pacientes que eran tratados con la HCH extraída a partir de la hipófisis de cadáveres humanos (luego conocida como enfermedad de la “vaca loca” en los bovinos y como “nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob” –nvCJ– en los humanos). El método extractivo era la forma de producción hasta ese momento, que, entre otros centros públicos, se realizaba en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires (UBA) en los setenta, ejemplo pionero de la “transferencia de tecnología” y de la intervención de los científicos para resolver problemas de la sociedad (en este caso, de salud humana).

En un principio se atribuyeron estas enfermedades, que en algunos casos provocaron la muerte de los pacientes, a la contaminación de las hipófisis humanas por los llamados “virus lentos”. Mucho después se determinó que los priones (péptidos pequeños que modifican la estructura en el espacio de los péptidos o proteínas normales) eran los agentes de esa enfermedad. La FDA prohibió el uso de la hormona extractiva y similar medida tomaron los profesionales de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA, quienes suspendieron la producción de la HCH que entregaban gratuitamente al Hospital de Niños de Buenos Aires.

Para no dejar sin medicamento a los pacientes en los Estados Unidos, la FDA permitió utilizar la hormona fabricada por la

4 Claro que hecha la tecnología, hecha la trampa, o el negocio, a cualquier precio. Se pueden encontrar en internet muy buenas ofertas de HCH recombinante para ser usada como droga antienvjecimiento: aumenta la fuerza de las personas, da más energía, incrementa sus funciones sexuales... Como siempre, el sueño de la juventud eterna.

empresa Genentech por ingeniería genética, a pesar de no haber concluido la certificación de que era apta para humanos. Lamentablemente fue imposible tomar igual medida en la Argentina porque no había empresas de biotecnología en esa época ni se comprendía la importancia de estos desarrollos.

Algunas enseñanzas de esta experiencia: hay que mantener los sistemas de investigación y desarrollo actualizados e innovados, y asegurar un Estado activo y con conocimiento que, ante los problemas de salud de sus ciudadanos recurra a nuevos métodos de producción. Por último, es necesario que existan empresas innovadoras en biotecnología aplicada a la salud para que estén atentas y puedan responder a nuevas y urgentes demandas.

En 1987, aprovechando una de las tantas crisis argentinas, la empresa Eli Lilly, al no conseguir el precio comercial de la insulina que solicitaba, decidió dejar de producirla localmente y abandonar el país. Pero ¿y los enfermos? Por suerte, el gobierno actuó con rapidez y comenzó a importarla y, al mismo tiempo, llamó a una licitación para la fabricación de insulina de manera local. Así nació la empresa Betasint (alianza de dos firmas nacionales, Beta y Sintyal), que incorporó a los profesionales y técnicos argentinos que habían trabajado en Lilly, ganó la licitación y puso en marcha su planta industrial, seguida sólo por laboratorios Beta.

La insulina recombinante humana fue el primer biofármaco que llegó al mercado internacional en 1982. ¿Argentina no tenía científicos para incorporar a ese proyecto tecnológico industrial? Otra oportunidad perdida... Recién quince años más tarde la empresa Beta, junto a investigadores del Instituto de Biología y Medicina Experimental y del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (Conicet), comenzó a llevar adelante un proyecto para obtener bacterias que fabricaran insulina humana, que, aunque tuvo éxito, por diferentes razones no llegó aún a comercializarse.

3. Bio: biofármacos y biodiagnósticos

Como dijimos al comienzo de este libro, el Premio Nobel de Medicina Joseph Goldstein comparó la biotecnología con el surrealismo. Así como esos artistas querían “inventar lo imposible”, de alguna manera los biólogos moleculares imaginan moléculas y procesos para fabricarlas que lo crean: productos antes no conocidos, o que se conocían pero no se podían ensayar por carecer de la masa necesaria para experimentar.

La primera generación de biofármacos surgió con el objetivo de reemplazar a los que ya estaban en el mercado, como la insulina o la HCH, para asegurarse el éxito terapéutico y comercial. Las ventajas técnicas para hacerlo fueron que estas proteínas son de bajo peso molecular (es decir, de tamaño pequeño) y son *humanas*, esto es, no son extractivas. Más tarde se comenzaron a producir aquellas que, si bien eran conocidas (por ejemplo, la eritropoyetina o los interferones), no se podían elaborar a escala industrial. Por último, comenzaron a aparecer nuevas moléculas, como los anticuerpos monoclonales.

En el cuadro 3⁵ figuran algunos de los medicamentos producidos por la biotecnología que se venden y se pueden comprar

5 Colocamos en el cuadro 3 sólo unos pocos biofármacos que se están utilizando. En el texto mencionamos otros, especialmente los que corresponden a los aprobados en los últimos años. En la bibliografía pueden consultarse datos más completos y actualizados.

en las farmacias de todo el mundo si uno cuenta con una muy buena obra social o el dinero suficiente para hacerlo.

Para tener una fotografía de los cambios que introdujo la biotecnología en el sector, basta con ver que las ventas globales de proteínas recombinantes terapéuticas alcanzaron en 2010 un valor estimado de 107 000 millones de dólares; ese mismo año treinta productos biofarmacéuticos tuvieron ventas de más de 1000 millones de dólares cada uno (por ejemplo, sólo el Enebrel, nombre comercial del producto que se utiliza para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, llegó a la cifra de 7300 millones de dólares). El crecimiento del sector es del 14-15% anual y ya ocupa el 15-20% del mercado mundial de medicamentos. Pero estos datos comerciales son sólo la superficie de los impactos provocados en la salud de la población, y de las políticas sanitarias y la aparición de nuevas e innovadoras empresas que trasladan el acelerado avance de las investigaciones en ciencias de la vida, en especial en biomedicina, a la sociedad.

La producción de materias primas farmacéuticas (*active pharmaceuticals ingredients* [API]) elaboradas en 2010 fue de 21 Tn de proteínas puras: dos tercios de esa cantidad (13,5 Tn) se produjeron utilizando bacterias, sobre todo para insulina, y el porcentaje restante fue elaborado con células animales, principalmente AcMc.

De manera resumida, podemos decir que los grandes cambios desde la primera etapa de los biofármacos hasta los producidos en el siglo XXI (en realidad, desde fines de los años noventa) consisten en que predominan las moléculas para tratamiento en oncología, aparecen fuertemente los AcMc y se van *ingenierizando* los biofármacos, con la aparición de AcMc quiméricos (con una parte de ratón y otra humana) y humanizados (casi el 80% humano) o los análogos de la insulina o los interferones, con PEG (polietilenglicol) que le dan una vida media más larga en el organismo. En números, se puede resumir diciendo que en 1989 se comercializaban 13 productos de la biotecnología, mientras que en 2012 ese número llegó a 210.

Cuadro 3. Principales biofármacos en el mercado actual

Producto	Empresa	Indicación	Año de primera venta
HEMODERIVADOS Kogenate (rFactor VIII)	Genentech-Miles	Hemofilia A	1992
TROMBOLÍTICOS Activase (rTPA)	Genentech	Infarto agudo	1987
HORMONAS Humulin (rh insulina)	Eli Lilly	Diabetes mellitus	1982
ERITROPOYETINA (EPO) Epogen (rh EPO)	Amgen-J&J	Anemia	1989
INTERFERONES Roferón A (rh IFN alfa2a)	Roche	Oncología (tricoleucemia)	1986
Intrón A (rh IFN alfa2b)	Schering Plough	Oncología (tricoleucemia)	1986
VACUNAS Recombivax HB	Merck & Co.	Hepatitis B	1986
Gardasil y Cervarix	Glaxo SK y Merck	Cáncer cervical por Papilloma virus	2007
FACTORES Neupogén (rh G-CSF)	Amgen	Inmunode- ficiencias	1991
AcMc OKT3	Ortho Biotech	Trasplantes (evita rechazo)	1986
Herceptín	Genentech	Cáncer de mama metastásico	1999
CD30	Seattle Genetics Inc.	Linfoma de Hodgkin	2011
Inmunoglobulina antiveneno	Rare Disease Therap.	Picadura de escorpión	2011

El precio de los medicamentos forma parte de otra historia, mucho más compleja, que está muy relacionada con la posibilidad de interesar (de hacer negocio) o no a las industrias que puedan encarar estos proyectos innovadores. También es un tema esencial para las políticas sanitarias y de mejora de la salud de la población. Últimamente los economistas se han dado cuenta de que la buena salud de la población está en relación directa con el desarrollo y crecimiento de la nación: el país debe asegurar su salud, no sólo por su responsabilidad social y humana, sino porque mejora su economía. Por lo tanto, *tener capacidad de fabricar medicamentos y vacunas es uno de los temas que los gobiernos deberían encarar de manera estratégica.*

Más productos, más historias

Combatiendo los virus y el cáncer (y favoreciendo al capital, aunque no solamente)

En el año 1957 Alick Isaacs y Jean Lindemann, dos investigadores del célebre Instituto Nacional Británico de Investigaciones Médicas de Londres, en Inglaterra, describieron por primera vez una proteína a la que denominaron “interferón” por su capacidad de inhibir el crecimiento de ciertos virus en experimentos de laboratorio. Casi treinta años después esa misma proteína, producida por las técnicas de ADN_r, llegó en forma masiva al mercado farmacéutico (si bien ya se utilizaba en Finlandia, en Cuba y en Argentina en medicina humana a través de producciones realizadas con cultivos de leucocitos –glóbulos blancos humanos–, lo que limitó tremendamente su uso clínico y su empleo en investigación).

El interferón humano (IFN) es uno de los casos paradigmáticos de la biotecnología. Fue la molécula elegida por varias empresas de biotecnología como primer producto destinado al mercado farmacéutico, y el modelo, y tal vez la base, de los primeros tiempos de la biotecnología industrial y del desarrollo de

la biotecnología en algunos países como Cuba y la Argentina. También es un ejemplo más del paso de la investigación básica a la industria, teniendo en cuenta los tiempos y los dólares necesarios.

Cuando Isaacs y Lindemann estaban estudiando (con los métodos de la época) la acción de ciertos virus en embriones de pollos, observaron que en ciertas circunstancias aparecía un “fenómeno”, que llamaron de “interferencia viral”, que hacía que los virus no mataran a las células. Por eso denominaron “interferón” a la sustancia que lo producía (evidentemente no contaban con el asesoramiento de los creativos publicitarios de épocas posteriores para darle un nombre más sugestivo). Así, apareció por primera vez la posibilidad de contar con un “antibiótico para los virus”.

A partir de ese momento se trató de obtener IFN para realizar estudios clínicos a fin de combatir los virus de la poliomielitis, del resfrío, de la influenza, el herpes, el sincicial respiratorio, el rotavirus (que provoca diarreas), etc. “El” herpes son en realidad varios virus: el denominado “herpes simples”, que aparece en los labios, en los ojos o en los genitales, y el “herpes zóster”, que provoca la famosa “culebrilla”. ¡Los científicos compitiendo con doña María! ¿IFN o tinta china? En realidad, todo tiene sus bemoles; uno es caro (IFN) y, el otro, no funciona, es un poco tóxico y genera falsas creencias.

Los investigadores lograron obtener IFN cultivando en el laboratorio leucocitos humanos. Si, además de ser una fuente para obtener IFN en cantidad, los leucocitos producen estas proteínas, quiere decir que el interferón debe cumplir una función importante en el sistema inmune. Pero ¿cuál? Se necesitaba una masa grande de proteína pura para responder esa pregunta. Nuevamente, la biotecnología presentó, como toda tecnología, su más importante aplicación: facilitar el avance de la ciencia.

Teniendo “moléculas en la mano”, es decir, algunos microgramos de interferón parcialmente puro, se pudo ver que, además

de ser un antiviral, también tenía la propiedad de controlar el crecimiento celular y que, por ende, serviría en la “lucha contra el cáncer”. Pavada de mercados para las empresas... y de entusiasmo para los oncólogos y, sobre todo, para los pacientes.

Estos métodos de producción, bastante artesanales, se desarrollaron en los primeros años de la década de 1960 (hay que tener en cuenta que el IFN recombinante llegó al mercado recién en 1986). Había que conseguir sangre humana, separar los glóbulos blancos, cultivarlos y luego purificar la proteína. Como suele suceder, algunos argentinos, de esa Argentina mítica de los años sesenta y setenta, tuvieron que ver con esas investigaciones: en París, cansado de los avatares nacionales, el doctor Ernesto Falcoff fue uno de los científicos que integró la diáspora argentina y montó este método de producción, dado que necesitaba esa proteína para sus investigaciones experimentales y clínicas. Antes de irse había estado en Buenos Aires (véase el Glosario) en el laboratorio de una de nuestras mejores investigadoras y especialistas en virología, IFN y en oncología: la doctora Eugenia Sacerdote de Lustig, “la” doctora, quien dirigía, en el Instituto Ángel Roffo de la UBA, un grupo muy importante de oncología experimental que fue pionero en la investigación y producción de interferón leucocitario en el país. Escapando de la persecución política y racista del gobierno de Benito Mussolini, Sacerdote de Lustig llegó al país e introdujo las técnicas de cultivo de tejidos que sirvieron de base para estudios, control de calidad y producción de biofármacos.

A fines de los setenta el IFN aparecía tan frecuentemente en la prensa que la famosa revista *Hum*[®] incluyó un artículo titulado “El interferón es plaga”. Sin saberlo, fue uno de los primeros medios en manifestar un tema que preocupa mucho a nuestras

sociedades actuales: la percepción pública de la biotecnología. ¡Éramos tan avanzados a pesar de la época!

Pero quién sistematizó la producción de IFN en leucocitos humanos, usando la inducción de IFN mediante un virus (el Sendai, de la familia de los de la influenza), fue el doctor Kari Cantell en Finlandia: tal vez por el frío, o quizá por vivir en un país muy organizado, en su laboratorio de la Cruz Roja logró realizar la producción nacional que permitió obtener las primeras muestras para hacer estudios clínicos y tratamientos. Copiando lo que hace la naturaleza, desarrolló un método artesanal-industrial de producir IFN a partir de leucocitos humanos. Una “vieja biotecnología”, muy útil en su momento, que fue la base de la producción moderna. Sobre todo sirvió para desarrollar la biotecnología en el mundo y, por esos avatares de la ciencia, fundamentalmente en Cuba y en Argentina, como veremos más adelante.

La capacidad y el esfuerzo del doctor Cantell permitieron obtener unos 50 millones de unidades de IFN (o 250 microgramos de proteína parcialmente purificada) por litro de cultivo de leucocitos. Es decir, con unos 100 000 dadores de sangre se obtenían casi 45 000 litros de sangre (humana, claro), que permitían producir unos 250 000 millones de unidades de IFN, que representaban... un gramo de IFN parcialmente pura.

Esta producción permitía tratar unos 100 000 enfermos con enfermedades virales leves (herpes simple, resfríos), 2000 pacientes con enfermedades virales crónicas y unos 500 con cáncer. En 1980 el valor de un gramo de IFN oscilaba entre 5 y 20 millones de dólares (¡y este sólo era el costo de la materia prima!) (véase el cuadro 4). Para el cálculo de estos costos no se habían considerado los relacionados con la bioseguridad en general (condiciones de producción, normas de calidad) que hoy debe cumplir toda empresa de biológicos, en especial si trabaja con sangre humana.

Cuadro 4. Producción de IFN por cultivo de leucocitos

Necesidad de sangre humana: 45 000 litros

Dadores de sangre: 100 000

Producción: 250 000 millones de unidades de IFN (aproximadamente un gramo con un grado de pureza parcial)

Tratamientos posibles:

100 000 pacientes con enfermedades virales

2000 pacientes con enfermedades virales crónicas

500 pacientes con cáncer

Costos (para producir un gramo): entre 5 y 20 millones de dólares

Un día de marzo de 1978, Cantell estaba en su oficina del Instituto Nacional de Salud Pública de Finlandia y recibió una llamada telefónica de un desconocido: el doctor Charles Weissmann, del Instituto de Biología Molecular de la Universidad de Zúrich, Suiza, uno de los científicos emprendedores de una empresa de los Estados Unidos, Biogen, recientemente creada. Weissmann lo invitó a dar un seminario en Zúrich, típica acción de los centros científicos que tienen dinero, para conocerlo y establecer proyectos en colaboración. Pero Cantell era una persona muy ocupada, muy ordenada, de manera que no podría asistir en el futuro cercano. Weissmann le explicó que quería que lo ayudara a aislar el gen (o los genes) responsables de producir el IFN en los cultivos de glóbulos blancos y le anunció que podía estar en Helsinki al día siguiente. La competencia en ciencia no permite perder tiempo, en especial si está ligada a la tecnología, a las empresas y a los negocios.

Weissmann necesitaba identificar y aislar los genes activados de los glóbulos blancos que producían IFN para colocarlos en bacterias y producirlo. Esto muestra la importancia de saber lo que hace la naturaleza y de usar tecnologías “anteriores/artesanales”, es decir, de contar con cierta tradición (historia, cultura, escuelas) de investigación en biomedicina.

En aproximadamente dieciocho meses las primeras células de *E. coli* ya producían moléculas de IFN. Los resultados fueron publicados en marzo de 1980 en la famosa revista *Nature* de Inglaterra. Era el comienzo de la nueva era para llevar el interferón a la clínica y al mercado, donde llegó seis años después. La aparición de la ingeniería genética en la producción industrial modificó todo el panorama, puesto que permitió solucionar muchos de los problemas que se enfrentaban, sobre todo al bajar los costos de producción.

Como dijimos más arriba, el principal impacto de la biotecnología se produjo en la ciencia. Así, con el aislamiento de genes para IFN y su expresión en bacterias, los investigadores descubrieron que no había un sólo IFN sino tres, y que la clase principal (llamada alfa) contaba con veintitrés tipos diferentes, o sea, con veintitrés moléculas distintas. ¿Cuál elegir para la clínica? Para esto hay que tomar decisiones sobre la base de resultados de investigaciones moleculares y clínicas, pero también teniendo en cuenta el dinero y los mercados potenciales.

De este modo, se trabajó y se clonó, para la producción industrial, el subtipo alfa 2. Las empresas Biogen-Schering Plough y Genentech-Roche comenzaron a comercializarlo en 1986 para el tratamiento de un tipo muy especial de leucemia (la tricoleucemia). Luego su uso se extendió al de otros tipos de enfermedades oncológicas y virales (por ejemplo, en algunos casos de infección con hepatitis C, con herpes o en las provocadas por el Papilloma virus, como las verrugas y los condilomas).

Y la historia ha continuado. Entre los muchos avances, por ejemplo uno no tan conocido, desarrollado por la empresa NautilusBiotech, una *start up* que se fundó dentro de la incubadora de Genopole en Evry (Francia): para superar la dificultad de inyecciones semanales que requieren algunos biofármacos (IFN: Interferón y la HCH: Hormona de Crecimiento Humana), modificaron la estructura de esas proteínas usando las técnicas de ingeniería de proteínas de manera de tener mayor resistencia a las proteasas (enzimas que cortan a las proteínas) de la sangre y del intestino. De esta forma, también se podrían dar esos biomedica-

mentos en comprimidos orales. Así se hizo, y en 2007 presentaron la famosa FDA de Estados Unidos, el permiso para hacer la investigación clínica de la HCH (Vitatropin) y del IFN (Beleroфон).

Una fábrica de glóbulos rojos para combatir la anemia

“¡Muera la eritropoyetina!” se podía leer hace muchos años en una pared de la ciudad de Corrientes. Eran restos de una pintada de los agitados años setenta. Lo que sucedió fue que allí se había instalado un laboratorio, financiado por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (los famosos NIH, por National Institutes of Health), palabra casi prohibida en aquellos tiempos, para aislar EPO parcialmente purificada a partir de la orina de quienes padecían una enfermedad provocada por parásitos que era muy común en la provincia. Ese producto sirvió para establecer el primer estándar internacional de EPO, resultado que refleja el estado de los estudios e investigaciones de la hematología en esa época y, especialmente, de la EPO en la Argentina, donde existían no menos de cinco grupos de investigación de nivel internacional que estaban a la vanguardia del conocimiento mundial en bioquímica, fisiología y biología celular de la EPO, y algunos de ellos fueron necesarios para la producción nacional de EPO a fines de 1980. A principio de esa década, sin embargo, aparecieron las primeras patentes de EPO recombinante en los Estados Unidos –y nada en la Argentina–, una constante en el país (al igual que lo mencionamos sobre la HCH o, posteriormente, con la insulina humana), que por fortuna ha comenzado a revertirse en los últimos años.

Más glóbulos rojos, más oxígeno

Las noticias sobre atletas olímpicos, ciclistas del Giro d'Italia o del Tour de France que tienen un exceso de glóbulos rojos

en su organismo son comunes en todos los diarios (el caso de dopaje de Lance Armstrong que lo llevó a la justicia es bien conocido). La preocupación de las autoridades deportivas en todo el mundo no es menor: ¿cómo detectar un “doping” con productos “naturales”, es decir, con algo que tenemos en el cuerpo, como la EPO? El tema ha llevado a un gran trabajo bioanalítico para poder demostrar si hay fraude o no que ya es de rutina.

La EPO humana es una de las proteínas cuya existencia y, parcialmente, cuya acción fisiológica ya se sabían, pero no podía ser utilizada en medicina terapéutica porque no se podía obtener en la escala necesaria para tratar a los enfermos renales crónicos, primer objetivo de la medicina en relación con ella. Es diferente a los casos de la HCH, que se obtenía a partir de hipófisis de cadáveres humanos, o de la insulina, en la que se usaba (y se usa) la extraída del páncreas de bovinos y porcinos, cuyas propiedades farmacológicas eran bien conocidas.

La EPO no existía en el vademécum de los medicamentos humanos. Los intentos de aislarla y producirla realizados por los investigadores de las décadas del sesenta y setenta no llegaron a buen término: la tecnología todavía no era la adecuada. Pero sus trabajos fueron la base para los éxitos posteriores, a partir de la década de los ochenta, de los biólogos moleculares y de los primeros biotecnólogos. Esto demuestra, una vez más, que el conocimiento es un continuo, y lo que no se aplica hoy sin duda será utilizado años más tarde.

La EPO es una proteína compleja, en el sentido de que casi la mitad de su masa se debe a los azúcares (glúcidos o hidratos de carbono) que la componen; contiene 166 aminoácidos. Entonces, cuando los investigadores de Amgen (*Applied Molecular Genetics*) y del Genetics Institute (GI) de los Estados Unidos pensaron, con el ingenio de las empresas innovadoras “clonemos la EPO, como se hizo con insulina o la HCH, y tendremos un gran mercado por delante”, se encontraron con que no se podía usar la famosa bacteria *E. coli* para su producción. Había que usar

células animales. Y esto, en los primeros años de la década del ochenta, no era una tarea fácil.

Así fueron resolviendo cómo aislar el gen y cómo expresarlo en condiciones de cultivo de células animales (que, en inglés, se denominan con las simpáticas siglas BHK o CHO)⁷ en concentraciones que permitieran pensar en pasar a la industria, un gran desafío para los ingenieros genéticos. Los componentes azucarados no sólo la pueden volver “dulce” (como a la famosa Irma⁸), sino que determinan su solubilidad, su procesamiento por las células y su metabolismo *in vivo*. Llegaron a presentar una solicitud de patente, primer paso para asegurarse seguir exitosamente en el negocio. Esto es otra parte de la historia, inseparable de la biotecnología: los litigios por las patentes. El triunfo de Amgen en la batalla judicial por la patente de la EPO le permitió ganar muchísimo dinero y llegar a convertirse en la principal empresa de biotecnología del mundo, mientras que GI casi se funde al perderla (aunque renació después con otros biofármacos).

Pero lo más importante es que ganaron los pacientes: los que padecen una enfermedad renal crónica no producen EPO (dado que esa proteína se fabrica en el tejido renal), están anémicos (tienen pocos glóbulos rojos) y no pueden llevar una buena vida: deben recurrir a diálisis renales semanales y a múltiples transfusiones sanguíneas con las dificultades y riesgos que estas pueden acarrear. Al contar con EPO humana recombinante, solucionaron su estado de anemia: pueden trabajar, pasear, tener relaciones sexuales, etc., aunque obviamente su enfermedad renal continúa (sólo se soluciona con un trasplante de órganos).

7 BHK (*baby hamster kidney*) y CHO (*chinese hamster ovary*) corresponden a los nombres de las “líneas” celulares que se cultivan en el laboratorio y pueden usarse en la producción biológica.

8 Por *Irma, la dulce*, una película de 1963 dirigida por Billy Wilder.

También ganaron la medicina, la fisiología y la biología de la diferenciación, ya que se pudo demostrar que la EPO estimula la eritropoyesis al llevar a un número mayor de células a diferenciarse en eritrocitos, lo que acelera la velocidad de la diferenciación de esos precursores y la de la síntesis de hemoglobina en las células en desarrollo.

Pero para Amgen no todo fue fácil en sus comienzos. En este caso, fue un empresario de nueva generación y formación (ex investigador en fisicoquímica reconvertido en organizador de negocios y empresas), George Rathmann (“el CEO⁹ favorito”), quien pudo unir el saber con la producción y los negocios y provocar el despegue de la empresa.

Del César (Milstein) al tratamiento del cáncer

En julio de 2001 la revista *Business Week*, anunciaba en su tapa “The Birth of a Cancer Drug” (“El nacimiento de un medicamento para el cáncer”). ¿Por qué una de las revistas de negocios más importantes del mundo hablaba de ciencia, biología y cáncer? La respuesta parece casi obvia: mencionaba un medicamento que, si tenía éxito, sería un *blockbuster*, es decir, una de esas moléculas buscadas por las empresas farmacéuticas porque venden mucho (más de mil millones de dólares por año) y dejan muchas ganancias. Por supuesto que, en general, para que eso se cumpla el tratamiento debe ser efectivo y beneficiar a los enfermos.

Antes de continuar, vale la pena una recomendación para estudiantes e investigadores: hay que leer las revistas económicas y comerciales para saber qué desarrollos se están haciendo en biotecnología (empresas, universidades, productos). Además de las patentes, es bueno también “divertirse” mirando los avisos

9 CEO: *Chief Executive Officer*; presidente de la empresa.

de las revistas científicas internacionales para saber qué investigadores están pidiendo y qué dirección en tecnología están tomando las empresas.

Lo más llamativo es que el artículo cuenta la historia de los veinte años de trabajo del doctor John Mendelsohn, médico y presidente del prestigioso M. D. Anderson Cancer Center de Houston (Estados Unidos), y su esfuerzo por llevar al mercado los resultados de sus investigaciones sobre cómo inhibir el factor de crecimiento epidermal o epidérmico (FCE; EGF por sus siglas en inglés). El resultado fue un AcMc dirigido contra los receptores del FCE: un AcMc “quimerizado” (con estructuras proteicas de humanos y de ratón) que se une al receptor del FCE, de manera que este factor no pueda actuar y, así, detener el proceso oncológico. La empresa ImClone System de los Estados Unidos desarrolló este anticuerpo, que las grandes empresas farmacéuticas (Merck, Bristol Myers, Eli Lilly) comercializaron bajo la marca Erbitux (en 2008 Lilly compró ImClone).

Sin embargo, no todo es tan “sancto” cuando hablamos de productos y negocios. A pesar de que se ocupa de la salud de todos, este es uno de los riesgos que puede generar el paso tan rápido de la biología molecular a los negocios. El fundador de ImClone, Samuel Waksal, tuvo que pagar una alta suma de dólares a la Securities and Exchange Commission (algo así como el organismo que controla las transacciones bursátiles) por vender acciones de su empresa a través de un pariente, jugando en la bolsa de Wall Street, cuando supo por los resultados clínicos que algunos de sus productos no eran buenos y, por lo tanto, que bajarían los valores de las acciones. No siempre la ética va de la mano de los negocios, ni siquiera en los Estados Unidos. Esto no es nada atípico y hay que tenerlo muy en cuenta.

La tecnología para fabricar AcMc fue descrita por primera vez por una gran persona y un genial investigador nacido en Bahía Blanca, Argentina, César Milstein, quien además de un estudiante brillante supo ser dirigente estudiantil y militante político. Uno de los tantos golpes militares y persecuciones ideológicas que su-

frimos en nuestro país lo llevó a renunciar a la jefatura del Centro de Biología Molecular del Instituto Malbrán, uno de los cinco o seis centros de biología molecular existentes en el mundo, para solidarizarse con los científicos despedidos en 1962 (!), y luego a migrar hacia Inglaterra. En esa época, Milstein ya se dedicaba a la inmunogenética (rama que estudia la relación entre la información genética y la fabricación de anticuerpos) y era muy curioso, cualidad que lo incentivaba en sus investigaciones.

La tecnología de AcMc es una de las dos columnas vertebrales de la biotecnología (la otra es la del ADNr, aunque las dos son molecularmente similares), tanto para los tratamientos terapéuticos (sobre todo de cáncer) como para los diagnósticos. Es la base, también, de negocios de miles de millones de dólares, como contó el propio César en una de sus últimas conferencias en la Facultad de Ciencias Exactas de Buenos Aires, en 1999.

El uso más extendido de los AcMc se da en los diagnósticos médicos que usan técnicas inmunoquímicas –los test de embarazo, la detección de enfermedades infecciosas, el control de contaminaciones alimentarias, etc.– pero su mayor repercusión la obtuvo como medicamento. A continuación, daremos algunos ejemplos de los que ya se encuentran en el mercado farmacéutico:

1. Herceptin, nombre comercial, elaborado por Genentech, es un anticuerpo monoclonal “humanizado”, que neutraliza el receptor (sitio de unión) de un factor de crecimiento que favorece el desarrollo del tumor.
2. Enbrel (etanercept), de las empresas Amgen y Wyeth, reduce los signos y síntomas de artritis activas en pacientes con psoriasis artrítica.
3. MyoScint es un fragmento de anticuerpo monoclonal de ratón que reconoce la miosina cardiaca (proteína del corazón). Sirve para hacer diagnóstico por imágenes de infarto de miocardio. En este caso el anticuerpo lleva una sustancia radioactiva que permite saber dónde se fija en el cuerpo humano.

4. Alemtuzumab, medicamento que se usa para tratar la leucemia linfática crónica.
5. Xolair, anticuerpo que bloquea la inmunoglobulina E (IgE), la cual, al liberar histamina, es la responsable de provocar reacciones alérgicas, especialmente asma.
6. Avastin, diseñado para inhibir el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, por sus siglas en inglés), que tiene una función importante en la formación y mantenimiento de los nuevos vasos del tumor (o sea, en la capacidad del tumor de recibir sangre y alimentación).
7. Lucentis (ranibizumab), producido y comercializado por Roche y Novartis, es un fragmento de la inmunoglobulina (Fablg1) diseñado para inhibir el VEGF, pero para tratamiento de la degeneración macular (enfermedad del ojo por deterioro de la mácula, capa que se encuentra en el centro de la retina). (Comenzó su comercialización en 2006, y en 2011 las ventas eran de 3600 millones de dólares.)

En la actualidad hay algo más de treinta AcMc aprobados en los Estados Unidos por la FDA y muchos más en estudios clínicos y desarrollo, con un valor de mercado en el 2011 de entre 50 000 y 56 000 millones de dólares. Dentro de estos hay algunos específicos para más de un blanco (o proteína), los llamados “bifásicos”, y otros conjugados con moléculas chicas (por ejemplo, farmoquímicos) específicas para el tratamiento de un órgano o tejido. También hay que mencionar las investigaciones que se están realizando para lograr mejores formas de que se liberen los AcMc en el cuerpo humano y que sean más estables.

Diseñando moléculas: biotecnología y química nuevamente unidas

Desde los primeros años de este siglo el Imatinib (Gleevec o Glicvec, de la empresa Novartis) presentó nuevas formas de tratamien-

to para la leucemia mieloide crónica y renovó las esperanzas de los pacientes. Actualmente también se utiliza para el tratamiento de tumores gastrointestinales (GIST, por sus siglas en inglés).

El Imatinib es un farmoquímico de bajo peso molecular (589 Da)¹⁰ que se obtiene por síntesis química. Entonces, ¿por qué ponerlo en un texto sobre biotecnología o biología molecular aplicada a la medicina? Existe una familia de enzimas que se denominan “proteínas quinasas”, cuya misión es colocar un grupo fosfato (fósforo con átomos de oxígeno) en ciertas proteínas, lo que lleva a desencadenar una serie de procesos biológicos, por ejemplo, el crecimiento celular.

Estas proteínas están “desreguladas” (no obedecen a los mandos naturales) en un número muy alto de cánceres humanos. Por ejemplo, en la leucemia mieloide crónica se produce una proteína (cuyo apellido compuesto es BCR-ABL) que tiene actividad de tirosina quinasa. Esta enzima fue producida por la biotecnología, lo que permitió estudiar su estructura molecular en el espacio y buscar una molécula pequeña, fácil de producir por los químicos orgánicos, que pudiera inhibirla, detener su actividad e impedir la acción del virus, un valor “secundario” de la biotecnología...

Así se llegó al Imatinib, en esta colaboración entre médicos, biólogos moleculares, biotecnólogos, químicos y, por supuesto, pacientes. Se trata de uno de los ejemplos actuales de terapias dirigidas a blancos moleculares que permite el diseño racional de medicamentos. Otros ejemplos son algunos de los medicamentos que se utilizan como antirretrovirales¹¹ (no por lo de “*vade retro*, Satanás”, sino por el mecanismo de reproducción de estos virus): la producción en escala de ciertas enzi-

10 Da (Dalton): unidad de medida para cuantificar pesos moleculares de proteínas.

11 Retrovirus: son los virus de ARN que, por la acción de una enzima, se pueden pasar a ADN. Se denominan “retro” porque hacen “retroceder” la información genética.

mas del VIH (virus que provoca el sida) permitió estudiar su estructura tridimensional y así sintetizar moléculas pequeñas, los famosos antirretrovirales que con el correr del tiempo formaron un *cocktail*.

En el Sur también se fabrican y venden

“Casas más, casas menos”... o, mejor dicho, con menos dinero, más ideas, más trabajo, menos empresarios especializados en innovación tecnológica, sin capital de riesgo, estas nuevas tecnologías también se aplican en Argentina, y han comenzado a extenderse en otros países.

Las empresas que se generaron en el país copiaron, muy tempranamente, los productos y tecnologías que se desarrollaron en los del norte en materia de medicamentos y diagnósticos. Algunos ejemplos pioneros de la década del ochenta son Biosidus SA y PolyChaco, este último en el campo del diagnóstico médico. En la década siguiente se sumaron PC-Gen, Zelltek, Gema Biotech, en salud humana, y algunas empresas farmacéuticas que comenzaron a desarrollar o vender productos biológicos. Esto permitió contar con producción nacional antes de que las patentes internacionales afectaran la producción de medicamentos de las empresas locales. En la actualidad contamos con tres grupos empresarios con alta capacidad de producción, desarrollo y colaboración con el sector académico que exportan: Biosidus, Amega Biotech e Insud SA.

Como ya señalamos, el interferón fue el modelo para el desarrollo de la biotecnología en medicamentos en el país. La producción artesanal de la molécula comenzó en Inmunoque-
mia SA, empresa formada por ex investigadores del Instituto de Investigaciones Médicas y del Conicet, mediante una transferencia de tecnología de investigadores del Instituto Ángel Roffo. Esa pionera colaboración entre universidad y empresa (entre 1975 y 1980) permitió no sólo desarrollar las técnicas de

producción, sino el diseño de nuevos medicamentos y sus formulaciones para el uso del IFN como antiviral para tratar esos molestos herpes que aparecen en los ojos, en los labios y en los genitales. Posteriormente, Biosidus, que se transformó en casi la única empresa de biotecnología argentina similar a las de los Estados Unidos, realizó con éxito la producción y comercialización industrial y el desarrollo del interferón mediante ingeniería genética (recombinante).

Un rápido panorama de la industria en el país en la actualidad muestra que Biosidus se ha fortalecido como empresa de biotecnología y ha ampliado su campo de acción. También ha incorporado una división vegetal, Tecno Plant, y sus resultados en la clonación de animales la ha llevado a establecer el “tambo farmacéutico”.

Dentro del tema de las vacas clonadas, hay que resaltar lo logrado por los investigadores del Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) de Balcarce y de la Universidad Nacional de San Martín (UNSAM), al obtener una vaca clonada y transgénica cuya leche produce dos proteínas humanas, la lactoferrina y la lisozima. Ese gran éxito permite imaginar que, en el futuro, podemos llegar a tener leche de vaca maternizada.

El laboratorio de biotecnología PC-Gen y la *start up* Zelltek (con base en la Universidad Nacional del Litoral [UNL] de Santa Fe) fueron integrados a Gema Biotech, parte del grupo Ame-ga Biotech, que es el principal productor de materias primas biofarmacéuticas del país y tal vez de América Latina, con una gran capacidad de exportación y nuevos desarrollos.

Desde mediados de los noventa el grupo empresario Chemo, Romikin y Elea venía llevando a cabo una fuerte actividad de I+D entre instituciones académicas de Argentina, Cuba y países europeos, además de comercializar varios de los primeros biofármacos. Entre 2006 y 2007 se constituyó el grupo Insud, que además de las empresas mencionadas sumó a Sinergium, que posee en la provincia de Buenos Aires una planta productora de vacunas y Ac, y a PharmADN, una empresa innovadora en

desarrollo de AcMc. Una característica de este grupo es que está llevando adelante estudios clínicos a nivel internacional de nuevas moléculas biológicas; ya han aprobado la primera (un AcMc para tratamiento del cáncer de pulmón), que fue desarrollada junto con el Centro de Inmunología Molecular de Cuba.

Biogénesis-Bagó se ha fortalecido y expandido en el sector del mercado veterinario y continúa trabajando a través de convenios con investigadores de universidades y exportando su vacuna antiaftosa. Wiener sigue siendo la empresa más importante en la producción e investigación en el sector diagnóstico médico *in vitro* y cumple con normas de calidad que le permiten exportar a casi todo el mundo; además, desde hace unos cuarenta años, posee un centro de investigación y desarrollo, fuente de sus futuros productos.

Por su parte, Craveri, uno de los primeros laboratorios biológicos del país (creado a fines del siglo XIX), ha desarrollado un Departamento de Ingeniería de tejidos especializado en piel humana que está registrando sus primeros productos en el Incucaí.

Un ejemplo exitoso de empresa estatal es el Centro de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba, que produce y comercializa derivados de sangre humana y ahora abrió su planta para procesar otros tipos de tejidos humanos. En el año 2013 creó una nueva empresa de desarrollo especializada en biotecnología, dentro del Programa de Empresas de Base Tecnológica que financia el Fondo Argentino Sectorial (Fonarséc) del Ministerio de Ciencia y Tecnología e Innovación Productiva (MINCyT). Este fondo financia varias empresas nuevas de biotecnología en todo el país que ya están trabajando y conforman la base de la innovación en este campo.

Por otro lado, casi todas las empresas mencionadas han ganado concursos de fondos financiados del fondo sectorial de biotecnología del MINCyT.

Es mejor prevenir que curar: investigadores, biochips y mercados

No sé si comprar la carne picada en esta nueva carnicería... Me la recomendaron por la buena calidad y el buen precio de sus cortes, pero mi miedo es si no estará contaminada con la *Escherichia coli*, que provoca el síndrome urémico hemolítico (SUH). ¿Será cierto lo que dice mi viejo, que esta enfermedad fue descrita por primera vez en el mundo por un pediatra argentino, el doctor Giannantonio, en la década de 1960? ¿Y cómo puede ser que todavía no lo hayamos resuelto ni tengamos formas rápidas de diagnosticarlo? ¡A ver si todavía me agarro una descompostura y no puedo comenzar mañana mis vacaciones en el sur! ¿Y si uso el aparatito que tiene Oliverio en casa? Dice que en 5-10 minutos puede determinar si hay bacterias en la carne, en la sangre y en otros alimentos. Me habló de algo parecido a lo que hace el test de embarazo y comentó algo sobre un biochip, también para algunos casos de diagnósticos preventivos en cáncer.

Las técnicas de la biología molecular (como vimos brevemente en el capítulo 1) nos permiten fabricar pequeños fragmentos de ADN que son específicos para los microorganismos, virus o bacterias. Así podemos tener una plaquita de plástico que tenga este fragmento “sonda” que reconoce el ADN de la bacteria *E. coli* que produce el SUH. Si en el extracto de hamburguesa o en la materia fecal de un paciente está presente la bacteria, los dos fragmentos (el de nuestra sonda y el de la bacteria) se van a unir y la vamos a visualizar mediante una reacción química, a través de equipos especializados que miden el color (espectrofotómetros).

Si la cantidad de bacterias es muy baja y apenas conseguimos unas tres o cuatro moléculas de ADN, cantidad insuficiente para hacer el diagnóstico, podemos recurrir a lo que los periodistas

han bautizado como “la fotocopiadora” de genes: al uso de una enzima que, a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés), nos permite obtener mucha masa de ADN para hacer el diagnóstico con mayor seguridad. Esta técnica fue desarrollada por Kary Mullis en Cetus Inc., en 1985, y le valió el Premio Nobel de Química en 1993.

Hay otras técnicas, como la RT-PCR y la PCR en tiempo real, que se utilizan para detectar posibles contaminantes de ácidos nucleicos en los alimentos. Por ejemplo, se puede determinar la presencia de los genes de resistencia a herbicidas (los famosos transgénicos u OGM) en los productos derivados de la soja.

Al famoso y mediático investigador-empresario Craig Venter, quien dirigió el proyecto privado de secuenciamiento del genoma humano (véase el capítulo 5), no le costó mucho convencer a los dueños de la empresa Applied Biosystems (dedicada a la fabricación de sofisticados equipos para biología molecular) para que crearan Celera Diagnostics. Y no era para menos: se calcula que el mercado mundial de test para ácidos nucleicos (ADN, ARN) está cerca de los mil millones de dólares y crece cerca de un 25% por año.

El mercado del secuenciamiento de ADN ha crecido en los últimos años como consecuencia del mejoramiento de los equipos y la disminución de los costos de los estudios. La empresa Illumina de los Estados Unidos acaba de anunciar (en la conferencia sobre salud de J. P. Morgan realizada en enero de 2014) que pronto saldrá a la venta un nuevo secuenciador que podrá realizar la secuencia total del genoma humano por menos de 1000 dólares. Esto se ha logrado usando técnicas químicas más rápidas y mejoras ópticas como los nucleótidos fluorescentes. Ya es casi de rutina hacer secuenciamientos en los Estados Unidos o, en general, en los países desarrollados, donde los principales clientes de estas técnicas son el sector académico y las empresas farmacéuticas y del agro, que requieren todas las “ómicas” (neologismo que viene del inglés *omics* y que agrupa la genómica, el estudio de los cambios de nucleótidos–, la proteómica –análisis

de proteínas–y la metabolómica –análisis de los metabolitos producidos–). Para todo esto fue necesario el fortalecimiento de la bioinformática y la formación de los especialistas en el área.

Un ejemplo europeo es la empresa española MLP Vision Biotech, que provee nuevas plataformas tecnológicas a las bioindustrias y, por un acuerdo con Metabolon Inc. de los Estados Unidos, ofrece servicios de análisis metabolómicos basados en cromatografía asociada a un espectrómetro de masa con un *software* especialmente diseñado por Metabolon.

Estas son algunas de las técnicas basadas en la estructura de la doble hélice de los ácidos nucleicos que han dado lugar a una verdadera revolución, sobre todo en el diagnóstico médico, pero que además se usan para detectar contaminaciones del ambiente (aguas, suelos, aire) o de alimentos y también para la identificación de personas. Esta tecnología ha generado una importante industria cada vez más relacionada a la de los medicamentos, dado que hay que saber qué “medicar” y durante cuánto tiempo.

Pero no todo es biología molecular: la inmunología también existe (¡y cómo!). Usamos los clásicos conejitos de los laboratorios de investigación, o también cabras y ovejas, que elaboran anticuerpos para fabricar sistemas inmunoquímicos (ELISA [*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* –“ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas”–], RIA –radioinmunoensayo, por su abreviatura en inglés–, etc.). Esto sirve para hacer diagnósticos de enfermedades infecciosas o medir marcadores (moléculas que indican una posible enfermedad). En la actualidad estos Ac están siendo reemplazados por los anticuerpos monoclonales desarrollados por César Milstein.

¿Y el sector académico del Estado?

Hasta ahora nos hemos referido sobre todo a la parte privada (salvo el Centro de Hemoderivados de Córdoba) porque es en

el sector industrial donde se efectiviza la biotecnología, pero, como venimos diciendo, esto se produce mediante una fuerte interacción con los investigadores e institutos. Como señalamos desde el principio, es necesario contar con un fuerte sector científico, que en el caso de las ciencias biológicas en Argentina es notable desde hace muchos años, sobre todo en biomedicina.

Por ejemplo, la ANLIS (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud) Malbrán, dependiente del Ministerio de Salud de la Nación es la base de servicios, investigación y desarrollo que abarca y atiende todo lo relacionado con salud en el país. Y también hay que mencionar a las universidades (varias de ellas cuentan con carreras de biotecnología) que poseen grupos especializados en biología molecular, al Conicet, con sus institutos como la Planta Piloto de Procesos Industriales Microbiológicos (PROIMI) y el Centro de I+D en Fermentaciones Industriales (CINDEFI), o al Centro de Biotecnología Industrial-Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI), como instituciones en las que se está haciendo la biotecnología argentina.

4. Industrias, economía (bioeconomía) y política

Por eso tengo el corazón mirando al sur.

“El corazón al sur”, Eladia Blázquez

Toward a pill to enable celiac patients to eat foods containing gluten (“Hacia una píldora que permita a los pacientes celíacos comer alimentos que contengan gluten”). Este es el título de un comunicado de prensa de la American Chemical Society (ACS) de diciembre de 2012, para anunciar un trabajo publicado en el *Journal of the American Chemical Society*, cuyos resultados pueden llevar a desarrollar una pastilla para tratar la celiaquía, de manera similar a la píldora que contiene la enzima lactasa para las personas que tienen intolerancia a la lactosa (Lactaid es una de las marcas que la comercializan), gracias a la cual pueden ingerir productos lácteos sin posteriores riesgos digestivos. La celiaquía es una enfermedad autoinmune en la que las proteínas del gluten, presentes en el trigo y el centeno, son degradadas en nuestro estómago por enzimas específicas que producen péptidos que desencadenan la respuesta autoinmune y toda la sintomatología. Los investigadores pensaron que, si se lograba obtener una enzima que cortara esos péptidos, los celíacos podrían comer alimentos con gluten. Y fue lo que hicieron. Para lograrlo, *ingenierizaron* (modificaron la estructura) una enzima natural, de manera que la nueva enzima pudiera digerir el 95% de los péptidos que provocaban la enfermedad en las condiciones ácidas del estómago. El diseño de la nueva enzima fue realizado a través del uso de programas de computación para proteínas, de manera de

armarla con especificidad para los elementos inmunogénicos de esos péptidos.

La noticia revela varios temas: el dominio de la tecnología (diseño de proteínas), el uso de programas de computación en biotecnología (bioinformática), la posible solución de un gran problema de salud, el armado de un grupo interdisciplinario de investigación (químicos, biólogos, informáticos, genómicos), y fue publicada en una de las principales revistas de química. La capacidad de modificar enzimas para que realicen nuevas transformaciones químicas es esencial para producir proteínas terapéuticas de nueva generación, pero también se pueden diseñar para la industria química, de alimentos o de limpieza. Esto tendrá fuertes consecuencias en la producción agroalimentaria, la industria farmacéutica y química, la salud humana y para la sociedad en general. Fundamentalmente demuestra el poder de la ciencia y del conocimiento llevados a (compartidos con) la industria.

Pero ¿cómo y cuándo llegarán estos resultados a nosotros, a la gente, al mercado, a la industria?

Tal vez la característica general de las nuevas empresas de biotecnología sea su alta y constante creatividad, típica de aquellas disciplinas “ciencia o cerebro” intensivo. Es muy acertada la imagen que formuló Joseph Goldstein, que ya mencionamos, con la que comparó a los biotecnólogos con los surrealistas: como esos artistas de las décadas de 1930 y 1940, los muy imaginativos científicos contemporáneos “viven y piensan en un mundo de sueños y fantasías”. Los ejemplos y experiencias de las “aventuras biotecnológicas” fueron relatados detalladamente por A. Kornberg (véase la Bibliografía), quien además resaltó la necesidad de que aumentara la interacción entre universidades y empresas de biotecnología para desarrollar nuevos medicamentos y diagnósticos, nuevos bioproductos y bioprocesos en general.

El nacimiento y crecimiento de la industria biotecnológica refleja su dinamismo: en menos de diez años asistimos a la crea-

ción de una industria altamente competitiva. Genentech surgió en 1976 por la iniciativa de dos personas; menos de una década después tenía casi mil empleados. Comenzó a comercializar sus productos y fue vendida a la empresa suiza Roche por más de 60 000 millones de dólares.

El fenómeno sigue con nuevos descubrimientos, nuevas empresas y nuevos empresarios –a veces ricos, otras no tanto–. Se van creando nuevas compañías ligadas a la “proteómica”, al cultivo de las células madre –embrionarias o no–, de bioinformática, genómicas –vinculadas a los usos de los resultados del PGH, y siguen las firmas... Según Jorge Sabato, estas empresas son verdaderas

fábricas de tecnología, donde todo parece igual a las universidades: gente joven, guardapolvos blancos (o grises en el ex Instituto Campomar creado por el doctor Federico Leloir), los mismos equipos, leen las revistas científicas, publican *papers*, pero, a diferencia de las universidades, todos tienen el parámetro dinero y economía en sus cabezas.

Bionegocios: de la idea al mercado

En un cierto sentido, hacer ciencia es fácil (al menos para aquellos investigadores que cuentan con los medios necesarios). Hay una serie de procedimientos pautados, directores de investigación que orientan y reglamentaciones que seguir (sobre todo para evaluar lo que cada investigador produce, con la confianza que la estructura de la “ciencia universal” ha establecido para juzgar los méritos de otros científicos). Para hacer que una nueva idea llegue a convertirse en producto (“vender”), el proceso es bastante más complicado: hay que buscar recursos, convencer a personas, reclutar personal, contratar consultores, desarrollar mercados, etc. (véase el cuadro 5).

Cuadro 5. Historia de la creación de una empresa de biotecnología*

Pasos	Acciones
Estados Unidos	
1. Plan de negocios: tecnología original, productos, mercados, patentes, personal, financiamiento. Elección del gerente (<i>manager</i>) Inversión: 500 000 dólares.	Acuerdo de la empresa con investigadores e inversores.
2. Personal y planta industrial, laboratorios. Inversión: 5-10 millones de dólares.	Múltiples ofertas a inversores, sobre todo de capital de riesgo. Oferta de acciones en la bolsa.
3. Contratos con investigadores, distribución de acciones, registro del producto.	Investigación y desarrollo.
4. Inversiones, construcción de la planta, organización de la comercialización, producción.	Oferta de acciones. Asociación para financiar I+D.
5. Ingreso por ventas.	Exportación.
Argentina	
1. Dominio de tecnología, grupo de investigadores, idea y/o producto seleccionado. Plan de negocios.	Financiamiento: fundamentalmente del Estado. En esta etapa, Fonarsec o Fontar del MINCYT.
2. Elegir empresa para financiar y comercializar, laboratorio de producción.	Financiamiento (Programa Bicentenario, etc.), registros, pruebas de los productos.
3. Ventas, exportación	

* Lo expuesto en este cuadro es un resumen simplificado de los diferentes pasos que en realidad se siguen. Algunas de estas acciones se pueden realizar al mismo tiempo.

Por supuesto, para el caso de una nueva idea de negocio no hay caminos establecidos, como ocurre en la ciencia. La tarea de venderla está abierta a cualquiera que tenga la motivación necesaria para convencer a los inversores externos de que es valiosa como para que use su tiempo, trabajo y dinero.

Entonces, ¿cómo llegar a “comprar” o a desarrollar negocios en una tecnología tan ligada a la ciencia como la biotecnología? Si bien en los países desarrollados es conocida para los empresarios e inversores en alta tecnología (*high tech*), no lo es tanto en los países en desarrollo. Sin embargo, hay que conseguir ese tipo de inversor, ese “nuevo empresario”, y también convencer y “educar” a aquellos de empresas tradicionales para que vean cómo, incorporando la ciencia y a los científicos, pueden diversificar sus productos o seguir siendo competitivos y ganar. Y, fundamentalmente, se debe formar a nuevos empresarios que combinen los mundos de la industria, de los negocios y de la ingeniería con la biología molecular.

La biotecnología ha sido unas de las pioneras de la nueva economía. Se ha gastado mucho dinero de inversores... y todavía se ganó “poco”. Desde la década de 1980 se ha venido luchando por llevar la revolucionaria ciencia biológica al mercado comercial. Una gran diferencia con otras nuevas tecnologías, sobre todo con las TICs, es que las “bio” necesitan *tiempo* para madurar, e inversión. No obstante, desde el siglo XXI el desarrollo, las ganancias y los impactos de estas ciencias, a través de la biotecnología, han llevado a introducir el concepto de “bioeconomía basada en el conocimiento” (*Knowledge Based Bio-Economy*, KBBE por sus siglas en inglés), que comentaremos más adelante.

Pero, nuevamente, ¿qué es lo que la vuelve tan interesante? ¿Acaso ya hay productos desarrollados? ¿No es sólo una rama para las grandes empresas internacionales? ¿No es un área de potencialidades difíciles de concretar?

Empresas de biotecnología: sus características

El estudio y comprensión de la información genética de todos los organismos vivos está permitiendo realizar un nuevo tipo de salto tecnológico. Varios autores y publicaciones ya anunciaron que este será el siglo de la biotecnología, basándose en la revolución silenciosa que el empleo de “lo genómico” está provocando en las diferentes áreas de la producción. Estos cambios se fundan, principalmente, en la posibilidad de aislar e intercambiar genes funcionales, y sus respectivas secuencias regulatorias, entre las diferentes especies, combinada con la necesaria capacidad de fabricación y producción.

El surgimiento de la biotecnología, que aparece con características muy especiales en los Estados Unidos, necesitó contar con una fuerte ciencia básica original e imaginativa en las universidades, con un activo complejo industrial farmacéutico y agroquímico, y con un sector financiero estable y dinámico. El negocio de la biotecnología todavía es joven y su historia es fundamentalmente oral. Por ello, varios gerentes o emprendedores repiten los mismos errores que sus predecesores. Aún en estos días de *management* (gerenciamiento) profesional, varios de los que comienzan empresas comerciales en biotecnología son científicos con muy poca formación en el mundo de los negocios, o familiaridad con él, o viceversa: profesionales de las escuelas de negocios sin formación para comprender el mundo de los conocimientos, de los científicos.

Más importante aún, la biotecnología opera en un mundo donde lo único constante es el cambio: los mercados de la salud y de los agroalimentos evolucionan con rapidez, los negocios se globalizan, el conocimiento crece día a día y, en consecuencia, se transforma. En 2006 había unas 1500 empresas de biotecnología en los Estados Unidos, que empleaban a unas 180 000 personas, un tercio de ellos científicos con grados de doctores o PhD. El mercado de capitalización (MC), es decir, el valor total de lo negociado por las compañías públicas que cotizan en la bolsa fue de 360 000 mi-

llones de dólares en 2008, mientras que los gastos de I+D en 2006 fueron de casi 27 000 millones de dólares. En Europa el número de empresas, entre públicas y privadas, es de casi 1400; tienen 166 000 empleados y un MC de 480 000 millones de dólares.

De esta manera se generan nuevos tipos de empresas dentro de lo que se denomina “nueva economía” o “bioeconomía”, que se diferencian de las tradicionales por una serie de características:

- Se basan en el uso intensivo del conocimiento como factor de competitividad.
- Son dinámicas, de organización y producción flexible, adoptan nuevas tecnologías.
- Basan su producción en la demanda real y potencial.
- Usan intensivamente la información.
- Poseen fuertes relaciones con centros de I+D.

En los países desarrollados suelen agruparse en *clusters* en parques tecnológicos, incubadoras de empresas, “tecnópolis” o ciudades de ciencia.

Para ser exitosas necesitan contar con empresarios que puedan realizar una administración nueva, esto es, que comprendan el valor del recurso humano, lo respete y lo cuide. Entonces, el gerenciamiento es esencial para organizar, elaborar, administrar y obtener productos y, para eso, hacen falta fundamentalmente plantas industriales, sistemas de producción y alguien que las haga funcionar: ingenieros especializados en producciones biológicas, bioingenieros o biotecnólogos.

Los fierros al poder (o cómo aprendimos a necesitar y amar la parte “tecnología” de la “biotecnología”)

No todo es trabajo de mesada, genes volando o insertados en diferente células en el laboratorio; en definitiva, no todo es “casi ciencia ficción”. Para llegar al mercado, a que los pacientes usen

los medicamentos, o para que los alimentos transgénicos lleguen a las verdulerías del barrio y los plásticos biodegradables a los envases del almacén del papá de Manolito (hoy casi en extinción) o de los supermercaditos de los vecinos chinos, hace falta producirlos a escala industrial.

Este fue uno de los principales problemas que encontraron las nuevas empresas de biotecnología del mundo desarrollado: a principios de los ochenta los biorreactores¹² de laboratorio no tenían capacidad para abastecer de insulina humana a todos los diabéticos que la necesitaban. Además, los problemas de escala (producir en las cantidades que la industria requiere) no son menores; no se trata simplemente de tener un recipiente de un litro en donde todo está controlado y multiplicarlo por mil para llegar a los mil litros. Los biólogos moleculares debieron recurrir a los directores de planta de las empresas farmacéuticas, que eran expertos en fermentaciones industriales, para solucionar este “cuello de botella”. Y también aparecieron nuevos problemas: las células transgénicas presentan problemas particulares para expresar la nueva proteína en un ambiente controlado.

Entre los varios ejemplos históricos de esta íntima relación entre descubrir-inventar una molécula y el necesario desarrollo productivo e industrial, conviene recordar el caso de la penicilina, descubierta por Alexander Fleming en 1929, incluidos sus esfuerzos vanos para producir algunos miligramos de la molécula parcialmente pura para poder conocer su estructura y usarla en la clínica. Esto recién se logró en 1941, cuando Florey y Chain (quienes compartieron con Fleming el Premio Nobel de Medicina en 1945), con la colaboración destacada del bioquímico Norman Heatley, encararon la producción desde un punto de vista industrial y bioquímico. Hicieron sus primeros desarrollos

12 Biorreactores: equipos donde se hacen crecer células bacterianas o animales para realizar la producción de una proteína recombinante o de masa celular, o para hacer vacunas.

en Gran Bretaña y luego debieron viajar a los Estados Unidos, donde había plantas industriales y el personal experimentado para la producción en escala, pues en esos años Inglaterra estaba muy absorbida por la Segunda Guerra Mundial.

Sin embargo, el proceso no termina en los biorreactores, sino que sigue “aguas abajo” o, como se dice en inglés, en el *down-stream process*. En particular, el trabajo continúa en la purificación de proteínas, el paso que determina la “cinética de la reacción”, es decir, la economía del proceso. En el cuadro 6 mostramos los diferentes pasos en la producción de un medicamento biológico y los profesionales involucrados, aunque, cabe aclarar, no siempre todo es tan lineal.

Cuadro 6. Etapas en la producción de un biofármaco*

Etapas	Personal**	Operaciones
1. Investigación	Biólogos, químicos	Clonado, expresión
2. Fermentación, cultivos celulares; desarrollo	Biotechnólogos, bioingenieros	Selección de equipos y procesos
3. Cultivos celulares, purificación	Ingenieros, biotecnólogos	Cambio de escala, producción
4. “Bioanalítica”	Químicos, bioquímicos	Caracterización de la proteína
5. Galénica	Farmacéuticos, biofarmacéuticos	Formulación del medicamento
6. Estudios clínicos	Médicos, bioquímicos	Estudios en pacientes
7. Registros, patentes	Abogados, farmacéuticos	Documentación para oficinas legales y regulatorias
8. Mercado	Personal diverso	Ventas

* Esta es una simplificación de las operaciones y del personal involucrado.

** En todas las etapas: biólogo y empresario.

Una línea celular que produzca, por ejemplo, 50 mg/l/día de una proteína deseada en un reactor de laboratorio que pueda elaborar entre 10 y 20 litros por día es suficiente para fabricar AcMc para diagnóstico. Pero si se quiere utilizar ese mismo AcMc para un tratamiento oncológico, deberíamos producir, tal vez, entre 20 000 y 50 000 litros/día. Y mejor aún sería que los ingenieros genéticos, si se pudiera, mejoraran la “expresión” de la proteína a 500 mg/día, y así con 10 000 litros sería suficiente (véase el cuadro 7).

Cuadro 7. Producción de anticuerpos monoclonales

Producción línea celular (mg/l)	Capacidad (volumen/ lt/día)	Mercado
50	10	Diagnóstico
50	20 000-50 000	Oncología
500	10 000	Oncología y otras aplicaciones

Lo que para un científico es gran escala, digamos entre 5 y 20 litros, para un ingeniero bioquímico es sólo “escala de laboratorio”. Cuando los ingenieros hablan de escala industrial piensan en términos de equipamientos industriales, necesidades de infraestructura (calderas, vapor, equipos para el agua, costos de energía, estufas), flujos de materia y energía, y en la logística de todo el proceso.

En paralelo con el diseño de estos procesos de fabricación, se debe tener en cuenta un apropiado diseño de la planta de manera que cumpla con todas las normas de seguridad biológica para la fabricación: áreas limpias, zonas de seguridad o de alta seguridad, cámaras calientes y frías, aire filtrado –que permite pasar determinado tamaño de partícula–, diferentes calidades del agua, capacidad de esterilización, tratamiento de efluentes, etc.

Los bioprocesos y la biofabricación (*biomanufacturing*) en general han cobrado especial importancia en los últimos años, cuando las empresas comprobaron la necesidad de que los sectores de investigación y desarrollo y producción estuvieran íntimamente relacionados. Así surgió la especialidad en ingeniería biológica: la ingeniería basada en la biología que integra las ciencias de la vida con la ingeniería en los avances y aplicaciones de los sistemas biológicos desde lo molecular hasta los ecosistemas.

Contribuciones económicas de la biotecnología

“El acertijo reside en las relaciones entre la obtención de beneficios y las innovaciones tecnológicas”, comenta un experto en desarrollo industrial para explicar cómo se puede avanzar en biotecnología.

Tal vez única entre las industrias, la biotecnología no suele ser definida por sus productos, sino por las tecnologías usadas para hacerlos. Se refiere, entonces, a una serie de tecnologías usadas por un amplio conjunto de empresas para sus I+D y para la fabricación de sus productos. Principalmente ha sido utilizada por la industria farmacéutica y del diagnóstico, pero también fue adoptada fuertemente por la agricultura, desde mediados de los años noventa, y, en los últimos años, por las industrias química, de energía, minera y de los alimentos.

Si bien ha logrado muchos éxitos en las últimas dos décadas, sin embargo, se dice que “lo mejor está por llegar”: la genómica (*genomics*), que ya está en plena carrera; la proteómica (*proteomics*), la bioinformática, la biología sintética, aplicadas a todos los sectores productivos; más la nutrigenómica (relación del genoma humano con la nutrición) o la medicina regenerativa y el trabajo con células madre en salud, todas prometen nuevos medicamentos y productos en general para la industria, ya que la biotecnología sobre todo introduce una nueva manera de

pensar moléculas y formas de producción. Por otro lado, como ya dijimos, es también una TI.

En fin, sería muy largo y difícil hacer un informe, aun incompleto, sobre lo que han hecho y hacen hoy la biotecnología y la biología molecular, pero esta breve descripción nos permite visualizar las soluciones e influencias que ofrecen a la salud, a la alimentación, a los sectores químico y energético, y en las economías de los diferentes países, lo que llevó a introducir el concepto de “bioeconomía” y a generar programas específicos para desarrollarla.

La aplicación de la biotecnología a la producción primaria, la salud y la industria podría resultar en una “bioeconomía” emergente, donde la biotecnología tenga una significativa participación en los resultados de la economía. La bioeconomía, en 2030, involucrará tres elementos: un avanzado conocimiento sobre genes, sus funciones y los procesos celulares complejos, la biomasa renovable [y] la integración de las aplicaciones de la biotecnología a través de los sectores productivos,

dice el informe de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), organismo formado principalmente por los países desarrollados. Así, esta ciencia es un actor importante en la bioeconomía, al igual que un nuevo concepto, la “biorrefinería” (véase el Glosario), que desarrollaremos en el capítulo 6.

Como el futuro ya llegó, mencionemos algunos datos de ese informe para 2030: la biotecnología contribuirá con el 35% de todas las sustancias químicas y otros productos industriales producidos, el 80% de los farmacéuticos y diagnósticos para salud humana y aproximadamente el 50% de los resultados de la agricultura. Hay que aclarar que estos datos no consideran los biocombustibles ni los efectos “indirectos” sobre la salud, la calidad de vida y el ambiente.

De estas estimaciones resultaría que las contribuciones económicas de la biotecnología serían potencialmente mayores en las aplicaciones industriales (biotecnología blanca), con el 39% del total de lo producido por el sector, seguidas por la agricultura con el 36% y la salud con el 25%.

Sin embargo, nuestra sociedad (y también la europea) no sabe, o sólo lo hace muy superficialmente, qué es y de qué trata la bioeconomía: sigue siendo un cierto misterio tanto para las personas comunes como para los empresarios, industriales y funcionarios. Por lo que está sucediendo con la biotecnología, observamos que es necesaria la participación de la sociedad en general para poder aprovecharla y controlar sus riesgos. Por eso, será necesario desarrollar informaciones, participaciones, trabajos con los medios, etc., para ir construyendo una bioeconomía para todos. Inclusive la Unión Europea y los Estados Unidos difieren en sus definiciones de esta nueva rama: para la primera, consiste en la biotecnología industrial y las biorrefinerías, mientras que para los segundos, idea que parece más correcta, se refiere a todos los sectores productivos.

A fines de abril de 2012, la Casa Blanca anunció el Bioeconomy Blueprint, un programa especial para la bioeconomía. Se trata de un texto comprensible para fortalecer las innovaciones basadas en las ciencias de la vida, de manera de dirigir y orientar los desafíos en salud, alimentos, energía y medio ambiente. Allí se afirma que los materiales a partir de la biomasa (es decir, los biomateriales) han mostrado ser excelentes sustitutos de los provenientes de los hidrocarburos en numerosos procesos industriales y de manufactura. La investigación es un factor clave, pero no es suficiente para asegurar el éxito de la bioeconomía en los Estados Unidos. En el sector biomédico las asociaciones público-privadas pueden ayudar a la nación a obtener sus logros mejorando los resultados y reduciendo los costos sanitarios.

“This may be the first time the country has recognized the total impact that biological sciences has for the current and future economy” (“puede que esta sea la primera vez que el país reconoce el impacto

total que las ciencias biológicas tienen para la economía actual y futura”), declaró el doctor Phillip A. Sharp, Premio Nobel de Medicina en 1993.

Estas informaciones y datos, muy reales, sirven para entusiasmar a los ministros de Economía, a los empresarios y, tal vez, a los políticos. Sin embargo, la biotecnología ha hecho mucho más que productos, ventas y patentes, como se puede ver a lo largo de este libro.

5. Proyecto Genoma Humano: *genomics, proteomics, metabolomics...* y otras “omics”

“En el ADN está todo, pero en jeroglífico”, decía Caloi, uno de los principales analistas y pensadores argentinos (también llamados “humoristas”) a través de uno de sus personajes en relación con el Proyecto Genoma Humano (PGH).

El presidente estadounidense Bill Clinton, en su mensaje sobre el “estado de la Unión” del 27 de enero de 1998, captó lo excitante que era y las esperanzas que suponía la rápida evolución de la biotecnología:

En la década de 1980, los científicos identificaron el gen causante de la fibrosis quística; hacerlo les llevó nueve años de investigaciones. El año pasado, los científicos localizaron el gen que causa la enfermedad de Parkinson en solamente nueve días. Dentro de una década, los “genechips” nos ofrecerán un mapa de nuestro genoma para prevenir enfermedades a lo largo de nuestras vidas.

En junio del año 2000, Francis Collins, director del PGH, proyecto financiado por gobiernos y por fundaciones, y Craig Venter, de quien ya hablamos, presidente de Celera Genomics (una empresa privada estadounidense), anunciaron al mundo que ya habían completado un “borrador” de la secuencia del genoma humano (véase el Glosario). En esa conferencia de prensa no estuvieron solos: los acompañaban –y los apoyaban– nada menos que Clinton y Tony Blair (primer ministro de Inglaterra en ese momento). Es más, fueron los mandatarios quienes solicitaron

organizar ese encuentro, para lograr pacificar a los dos grupos y establecer un mensaje en común (¿una política común?). Ary Patrinos, del Departamento de Energía de los Estados Unidos (uno de los coordinadores del PGH), fue quien logró que hicieran las paces.

En 1995, Dolly no existía y muchos menos Polly y las otras “ollies” (que aparecerían desde febrero de 1997 en adelante); nadie se había preocupado por clonar animales ni hombres; no se habían dictado leyes o decretos para controlar este procedimiento ni se hablaba de clonar “embriones” o, mejor dicho, células embrionarias; las *stem cells* (“células madre” o “células precursoras” o *totipotenciales*), que permiten fabricar tejidos animales en los laboratorios, no aparecían en los diarios; el PGH estaba recién empezando y no se había anunciado la presentación del borrador final del secuenciamiento del genoma humano. Tampoco se habían secuenciado los genomas de bacterias, levaduras, virus, la mosca de la fruta y plantas, lo que dio lugar a la aparición de estudios y empresas genómicas (es decir, aquellas que dominan tecnologías de secuenciamiento y venden información y genes secuenciados) y proteómicas, (encargadas de interpretar las actividades y la función de las proteínas que los genes codifican y la interacción entre ellas), ni se había oído hablar del primer mono transgénico ni de Pampita (nuestra primera vaquita argentina clonada). No obstante, todo esto –y algunas cosas más– sucedió en tan sólo cinco años.

¿Tan importante era algo relacionado con la ciencia como para que los “amos del mundo” se ocuparan de presentar los resultados del estudio sobre cómo están ordenadas las “letras” (nucleótidos) en el ADN de nuestros cromosomas? Debía tratarse de algo más que el simple conocimiento acerca de las secuencias de los genomas, estudios sobre evolución o sobre las futuras repercusiones que tendrían en nuestra salud...

Para confirmar esta pregunta, en febrero de 2001 las dos revistas más prestigiosas de la ciencia internacional, *Science* y *Nature*, publicaron al mismo tiempo los datos casi finales sobre el

secuenciamiento del genoma humano. Además, esos números se podían recibir y consultar gratuitamente en Internet. No hay que seguir haciendo razonamientos complicados o buscándole la quinta pata al gato (por suerte, no transgénico), porque hubo muchos autores, investigadores y analistas económicos que afirmaron que, a partir del PGH, la biología, la medicina y los alimentos cambiarían para siempre.

El PGH concluyó en abril del 2003, dos años antes de lo planificado, justo (casual o no tan causalmente) cuando se cumplían cincuenta años del descubrimiento de la estructura del ADN.

A partir de esos datos, se sabe que nuestro genoma consta de entre 20 000 y 25 000 genes. (¿Esto quiere decir que tenemos casi la misma información que un ratón?)¹³ Luego, en 2004, se completaron las secuencias de los cromosomas 13, 5, 9, 19 y 10, y en 2005 la del cromosoma X, entre otros. En 2013 nuevamente las dos revistas publicaron una serie de artículos sobre lo realizado, los desafíos, y otros temas de ciencia y sociedad.

Las industrias farmacéuticas deberán reciclarse, unirse aún más a las empresas genómicas o proteómicas, a las de terapia génica y, en general, a las universidades y nuevas *biotechs*, para producir y comercializar los nuevos medicamentos, vacunas (ya varias están en la fase final de estudio clínico) y métodos diagnósticos. La revolución económica y social es, y será, muy grande: analistas, sociólogos, políticos, filósofos y científicos hablan de una bioeconomía y, más aún, de una biosociedad.

Borges había imaginado una biblioteca infinita donde había libros con significado, otros que podrían tenerlo y otros libros que eran combinaciones de letras al azar. Imaginemos todas esas informaciones dentro del núcleo de una de nuestras células, a

13 Antes de la finalización del PGH muchos creían que los humanos tenían cerca de 100 000 genes. La cifra está hoy en alrededor de 25 000 a 28 000, es decir, cerca de la de otros organismos "inferiores".

las que ni siquiera podemos ver en forma directa con nuestros ojos. Eso es el genoma humano: toda la información genética existente dentro de los seres humanos (en principio, la que contiene una célula del hígado es la misma que está en una célula renal, de la piel o cualquier otra). Los libros de estas “bibliotecas” son los genes, y su contenido lleva las instrucciones para producir y armar las proteínas, que son las figuras principales en todos los organismos vivos. Recordemos al personaje de Caloi: “Todo está en los genes, pero en jeroglífico”.

Ahora, aparte del genoma humano, están todos los demás genomas: los de los virus, plantas, bacterias, levaduras, animales. Es decir, contamos con una “supersuperbiblioteca”. ¿Para hacer qué? Volvemos a los párrafos de arriba... ¿por qué Clinton y Blair?

Todas las enfermedades tienen algún componente genético. Hasta la llegada de la genómica existían enfermedades genéticas (en general “raras”) de las que se ocupaban los médicos especialistas en genética médica. Ahora todo médico sabe genética molecular o podrá utilizarla. Tanto los clínicos como los especialistas en diabetes, en cardiología, en neurología, en hipertensión, en enfermedades transmisibles o infecciosas, etc., deberán estar al tanto de las novedades.

En el capítulo 3 mencionamos los productos de la biotecnología. Aquellos eran los “buenos viejos tiempos”, los primeros años en los que se producían elementos conocidos (insulina, HCH) o no se los podía elaborar industrialmente (como los interferones y la EPO). Se ha estimado que los fármacos que estamos utilizando están dirigidos a alrededor de 500 blancos.¹⁴ Tras conocer los 25 000 genes humanos, ese número se elevaría a 3000-5000 blan-

14 Los “blancos” son estructuras bioquímicas (enzimas, receptores celulares), es decir, sitios muy específicos de las células de nuestros tejidos, hacia los que apuntan los medicamentos para ejercer su acción.

cos. Imaginemos, además, una serie de blancos para interferir en los diferentes caminos bioquímicos clave de las bacterias, virus u hongos patógenos, o para controlar la multiplicación acelerada de la célula cancerosa o de los procesos neurodegenerativos.

Conocer la intimidad de las bacterias, es decir, cada uno de los nucleótidos que forman su genoma, supone descubrir toda su información y capacidad para fabricar proteínas, reproducirse, crecer, evitar que las matemos con lavandina, detergentes y, sobre todo, con antibióticos. Si bien ellas no tienen sistema nervioso, no son tontas. Muchos humanos son tontos o actúan como tales; peor aún, nos creemos los seres más evolucionados y los únicos capaces de dominar a las otras especies (¡ni hablar de dominar a la nuestra!). Volviendo a las bacterias, han logrado mecanismos moleculares (¿evolutivos?) para defenderse y volverse resistentes a los antibióticos, para preocupación de las personas y los médicos y para victorias pírricas de las empresas farmacéuticas. Pero, además, se comunican entre ellas a través de “mensajeros” químicos. Mediante los genomas de las bacterias, podremos saber cómo producen sus mensajeros químicos para interactuar entre ellas, cómo “dialogan”, teniendo en cuenta el ambiente y las cuestiones evolutivas, y, por ende, cómo superar las resistencias de los microorganismos, fabricar nuevas vacunas o antibióticos más eficientes y mejorar la producción agrícola, la minería y la industria química. Los microorganismos y los gérmenes no necesariamente nos “atacan” o nos “agreden” y deberíamos aprender a convivir con ellos, ya que cada persona de unos 70 kg tiene una masa microbiana de 1,5 kg dentro de su cuerpo.

Al mismo tiempo que el PGH iba produciendo resultados se fueron creando empresas genómicas y, además, las industrias se han ido reestructurando en función de las nuevas secuencias de genes anunciadas o las nuevas tecnologías producidas. En 1991, la Oficina de Patentes de los Estados Unidos registró 4000 secuencias de ácidos nucleicos, mientras que cinco años más tarde se presentaron 500 000 y la cantidad sigue creciendo (aunque la

resolución de la Corte Suprema de Justicia de los Estados Unidos sobre las patentes de genes para el diagnóstico de cáncer de mama de la empresa Myriad puede llegar a marcar un punto de inflexión en este sentido) (véase página 135).

En sus primeros tres o cuatro años de vida, las empresas genómicas recibieron poco más de mil millones de dólares por parte de empresas farmacéuticas. Las más conocida son Celera Genomics, fundada en 1998 por Craig Venter, quien la vendió en 2003, y PPL (ahora en manos de la estadounidense Geron), que está relacionada con el Instituto Roslin de Ian Wilmut, el “padre” de la oveja Dolly. Una situación similar está comenzando a darse con las empresas proteómicas.

No sólo en esas dos tecnologías han crecido; también en las otras “plataformas” tecnológicas, las nuevas *omics*. Para tomar sólo dos ejemplos, Human Genome Sciences y Millennium, pioneras de la época genómica y dos de sus mejores representantes, comenzaron vendiendo sus tecnologías y conocimientos a las compañías farmacéuticas, pero luego han empezado a patentar sus propios productos. Los avisos de pedido de personal de algunas empresas de biotecnología que publican las revistas de ciencia y tecnología dan cuenta del alto nivel de especialización que poseen, los temas que tratan y la dirección de sus investigaciones y futuros productos, lo que demuestra una vez más la intensa relación de las empresas de biotecnología con las universidades o las fuentes de generación de conocimiento.

Las grandes compañías han invertido en nuevos departamentos o institutos propios. Por ejemplo, Novartis (empresa Suiza surgida de la fusión de Ciba-Geigy y Sandoz) ha creado un Instituto de Genómica en el que invirtió 250 millones de dólares; Glaxo Wellcome invirtió 47 millones de dólares en su directorio de genómica, duplicó su personal de investigación y comenzó a hacer estudios clínicos relacionados con la “farmacogenómica”. Smithkline Beecham (SKB) incrementó el número de especialistas en bioinformática de dos a setenta a fines de la década de 2000. Pero no sólo las farmacéuticas se pasaron al club genómi-

co. Las agroquímicas, como Monsanto, las empresas de alimentación como Unilever o DSM, o las químicas, como DuPont y Dow Chemical, también lo están haciendo. La compañía química alemana Hoechst compró la empresa de biotecnología belga Plant Genetics Systems, creada por investigadores innovadores y dedicada a desarrollar plantas “transgénicas”, en 600 millones de dólares.

Se calcula que en 2010 el mercado global de las herramientas genómicas aplicadas a las ciencias de la vida fue de unos 3000 millones de dólares, y que para dentro de uno o dos años alcanzará a los 9000 millones de dólares

Tal vez lo más demostrativo de esta evolución sea el hecho de que IBM haya creado una compañía dedicada a la biomedicina: IBM Life Sciences.

Las nuevas compañías que se han creado para manejar esta información establecen relaciones diferentes con sus clientes, las grandes empresas. Los cuatro sectores de la industria biotecnológica más relacionados con el PGH y la genómica en general son:

- Nuevos instrumentos y equipos para el secuenciamiento de ADN que proveen reactivos y el software necesario.
- Empresas que se dedican a la bioinformática y hacen software con capacidad para darle sentido a (elaborar) la enorme cantidad de información que se va obteniendo.
- Los “biochips” (o chips de ADN o microarrays) son poderosas herramientas para analizar en forma rápida las diferencias en los códigos genéticos y hacer diagnósticos de enfermedades infecciosas o genéticas.
- La identificación de nuevos blancos y de nuevos fármacos, asociados a la presencia de ciertos genes que producen determinadas enfermedades.

Estas *start up* están provocando nuevos y fuertes cambios en el área farmacéutica (como lo hicieron las *biotech* en los ochenta), pero también en otros sectores industriales, como la agricultura y la

química. *Bloomberg Businessweek* señala que, a comienzos de 2011, la empresa farmacéutica japonesa Daiichi Sankyo pagó 935 millones de dólares por los derechos para el tratamiento del melanoma a Plexikon, una pequeña e innovadora empresa californiana que había desarrollado una molécula que detiene las células cancerosas al inhibir una enzima que le ordena al núcleo de las células que se divida. Los investigadores lograron hacerlo secuenciando y mapeando los genomas de las células del melanoma hasta encontrar la mutación clave para fabricar el medicamento.

La eficiencia lograda en el secuenciamiento está llevando a nuevos usos de la tecnología. Por ejemplo en la agricultura, para diseñar plantas genéticamente modificadas (GM) o comprender la ecología bacteriana de los suelos; para obtener nuevos biocombustibles (energía). La FDA de los Estados Unidos va a establecer un servicio, adquiriendo un secuenciador a la empresa Pacific Biosciences de California, para comparar bacterias en todo el país y de esta forma poder determinar las causas de los brotes infecciosos.

En el cuadro 8 indicamos unas pocas de las numerosas empresas en los Estados Unidos que trabajan en los diferentes sectores que acabo de mencionar, varias de ellas son nuevas compañías:

Cuadro 8. Empresas genómicas

Rosetta Genomics	Hyseq Inc.	Illumina Inc.
Genomics USA	Affymetrix Inc.	Agilent Technologies
Curagen	Myriad	Human Genome Sciences
Ribozyme Pharma	Exelexis Pharma	Epigenomics

Pese a todos estos adelantos y a sus efectos, sobre todo en nuestra salud, el desafío es qué hacer con la información que se obtiene de una persona; en otras palabras, qué debería hacer el médico

cuando un paciente llegue a su consultorio con una copia de su genoma y le pregunte qué tratamiento seguir, cuestión que involucra no sólo a científicos sino también, y muy especialmente, a los médicos clínicos y que depende de sus formaciones. El doctor Stephen Quake, quien publicó en la revista inglesa *The Lancet* la secuencia de su genoma, declaró que secuenciarlo les llevó, a él y a otros tres investigadores, unas pocas semanas, pero que para analizarlo y determinar su importancia clínica tardaron un año y la publicación de los resultados fue hecha con veinte investigadores.

Sin embargo, toda esa increíble capacidad de conocimiento volverá a foja cero si no la usamos con moderación y de manera adecuada. Debemos tener en cuenta que la mayor parte de las veces no hay que dar medicamentos o tratamientos sino sólo educar, informar, cumplir las leyes y reglamentaciones sobre cuidados de la salud y la alimentación, y que hay que evitar la “medicalización” y la “genitización” actuales (¡los genes nos están dominando!) de la sociedad. Los médicos clínicos y los epidemiólogos saben bien que con una buena historia clínica y con simples análisis de sangre se resuelve casi el 70% de las consultas de los pacientes.

Para los países en desarrollo, las aplicaciones de la genómica y la medicina molecular son todavía limitadas (en los países industrializados recién se han consolidado en los últimos años), pero pueden aportar una ayuda fundamental, comenzando por el diagnóstico de enfermedades infecciosas (en especial parasitológicas) o genéticas, en el control de alimentos y en la agricultura. De mayor importancia es su aplicación en la elaboración de las vacunas de las denominadas “enfermedades de los pobres”: tuberculosis, mal de Chagas, sida, malaria, etc.

Uno de los aportes más notables del PGH fue haber demostrado que todos tenemos la misma constitución genética, es decir, las mismas estructuras químicas y secuencias genéticas.¹⁵ Como

15 Véase Alberto Kornblihtt, *La humanidad del genoma. ADN, política y sociedad* (2013), en esta misma colección.

decía un personaje de la tira de Fontanarrosa del diario *Clarín* en abril de 2003, un hombre pobre y desaliñado que conversa con otro adinerado y muy bien vestido: “Hay cosas que ni la miseria me puede quitar. [...] ¿Usted sabe que yo, así como me ve, soy poseedor de un genoma humano?”.

6. Biotecnología industrial blanca Biorrefinerías: de los genomas a las nuevas bioindustrias

Veo un brillante futuro para la biotecnología industrial cuando sigue el camino de la industria de la computación. [...] Porque se va construyendo como pequeña y domesticada más que grande y centralizada.

Freeman Dyson

Los materiales naturales (con origen en la biomasa) con que fabricamos nuestras ropas, muebles, etc. fueron dando lugar a los materiales plásticos provenientes de los derivados del petróleo, de la petroquímica. La variedad de productos y de componentes ha sido y es tan grande que casi nos cuesta trabajo pensar que no estuvieron siempre con nosotros y que no son “naturales”.

El problema es que la fuente de esas materias primas no es infinita; proviene de recursos que no son renovables. En general, nuestras economías están hoy dominadas por tecnologías que se basan en la energía de los residuos fósiles (petróleo, carbón) para producir combustibles, energía, productos químicos y materiales. Los plásticos no son fácilmente degradables en el medio ambiente, tardan años en ser consumidos por los sistemas naturales, lo que crea un gran problema ambiental y económico. A esto se suma el riesgo de contaminación constante en suelos, aire y aguas causado por las industrias petroquímicas.

La biología y la biotecnología están comenzando una “revancha” a los productos sintéticos proveyendo nuevos materiales y fuentes de energía renovable que sean “amigables” con el medio

ambiente. Ciertos países industriales, como los Estados Unidos, necesitan importar el 50% o más del petróleo que consumen, es decir que su dependencia de las fuentes que provienen de otros países es muy grande... (con los que, casual o no causalmente, a menudo entran en guerras). Entonces han empezado a mirar y desarrollar aceleradamente estos campos de la biotecnología.

A fines del siglo XIX (entre 1870 y 1880), la ciencia química se encontraba en una posición similar a las ciencias biológicas en la actualidad. En aquellos tiempos la tabla periódica de los elementos era la base teórica de la disciplina y los químicos comenzaron a aplicar sus nuevos y sistematizados conocimientos para, en principio, fabricar colorantes y explosivos. El equivalente biológico es la biología molecular de los últimos años, la genómica. En nuestro mundo cotidiano (y han pasado más de cien años), es casi imposible tocar o usar algo que no provenga de la industria química. ¿Sucederá algo similar dentro de cien años con la biotecnología?

Veamos algunos ejemplos de aplicación de esta rama en productos tan diversos como los plásticos, los químicos, los textiles, los alimentos, la minería, el papel y la energía. La biotecnología no sólo influye en la economía (reduce el monto de los capitales necesarios y los costos operativos entre un 10 y un 40%), sino que también produce menores daños ambientales: el uso de energía y agua disminuye entre un 10 y un 60%, mientras que los solventes provenientes de la industria petroquímica o no se utilizan o se usan en forma mínima (entre un 10 y un 15%). Pero, al ser altamente innovadora, si no se la orienta adecuadamente, puede provocar problemas sociales.

Cabe recordar que tal vez el primer gran resultado de la biotecnología (teniendo en cuenta que es una actividad industrial) fue en la industria de la alimentación: un nuevo proceso para elaborar jarabe con alto contenido de fructosa (*high fructose syrup*, en inglés) un producto que se consume mucho en los Estados Unidos, cuya materia prima es el almidón de maíz y para el cual se utilizan dos enzimas: la alfa amilasa, que degrada el almidón para dar glu-

cosa, y luego la glucosa isomerasa, que transforma la glucosa en fructosa, tiene mayor poder edulcorante y provoca menos calorías. Al comienzo las enzimas se aislaban de los microorganismos, pero hoy son recombinantes. Cuando los Estados Unidos dejaron de comprar azúcar a Cuba y aumentaron su producción de maíz, provocaron un cambio tecnológico que no se dio en las enzimas en sí, sino en haberlas inmovilizado en un reactor y hacer procesos continuos, es decir, fue un éxito ingenieril (o bioingenieril) que se debe tener muy en cuenta como modelo para otros casos.

Biosíntesis de vitaminas

Tradicionalmente, la vitamina B2 se producía mediante un complejo proceso de síntesis química que incluía ocho pasos. La empresa BASF de Alemania ha desarrollado un proceso biotecnológico que permite hacer la misma síntesis en uno solo a través de la fermentación, utilizando un hongo que permite extraer la vitamina en forma de cristales amarillos directamente de esta.

Este sistema biológico reduce los costos hasta en un 40%, y el impacto ambiental también es mucho menor debido a que las emisiones de CO₂ se limitan en un 30%; el consumo de los recursos naturales es menor en un 60% y los residuos disminuyen en un 90%.

Enzimas para procesos en varias industrias

Las enzimas son proteínas que desde hace muchos años se utilizan en diferentes industrias (alimentaria, química, textil, papelería y para producir jabones y bebidas) dado que son muy específicas para las reacciones que catalizan y trabajan a temperaturas bajas. En la actualidad, la mayor parte de ellas se “diseñan” por ingeniería genética y luego se hace la producción industrial en fermentadores.

La empresa Novozymes, entre otras, provee enzimas para el proceso de limpiado (fregado, *scouring*) en la industria textil. De esta manera, se elimina el color marrón de las partes no celulósicas del algodón, cosa que antes se realizaba con sustancias químicas agresivas (álcalis o soda). Así, se logra reducir el costo del proceso en un 20% y sus impactos en el medio ambiente son menores, pues consume un 25% menos de energía y emite un 60% menos de efluentes al agua.

Biopolímeros

Los polímeros químicos, base de nuestros materiales y vestimenta, son producidos por la industria petroquímica. En cambio los biopolímeros utilizan como materias primas recursos renovables: los polisacáridos y azúcares de los cultivos agrícolas (maíz, caña de azúcar) y sus residuos. Hoy en día los primeros “biopolímeros” ya están en el mercado y los nuevos desarrollos se orientan a no usar materias primas que provengan de cultivos para alimentos, en especial, el maíz. Es una estrategia general que se está tomando en todo el mundo desde hace unos cinco años.

La empresa Cargill Dow los utiliza para producir ropa, material para envasado (*packaging*) y aparatos electrónicos. DuPont está incorporando el uso de dextrosa, un azúcar que se obtiene del maíz (esta fuente perdura en los Estados Unidos por razones financieras, pero ya se están buscando otras), para elaborar ropa y otros materiales. Este desarrollo fue realizado originariamente por la empresa de biotecnología Genencor. Genencor fue adquirida por Danisco, empresa productora de enzimas, y esta a su vez por DuPont hace unos tres años, dada la importancia de las enzimas para el mercado de alimentos y biocombustibles. En Canadá se está desarrollando el “bioacero” a partir de la proteína de la tela de araña, cuyo gen fue aislado por los biólogos moleculares y luego introducido en la famosa bacteria *E. coli* para producir la proteína. Por último, gracias al trabajo conjunto de

biólogos, químicos e ingenieros, se llegó al bioacero, cuya primera aplicación fueron los chalecos antibalas para las fuerzas de seguridad y defensa de los Estados Unidos.

Los beneficios al medio ambiente son muy claros, ya que utilizan entre un 25 y un 55% menos de recursos fósiles y se espera que en un futuro cercano no necesiten más recursos no renovables. Por el momento, los biomateriales se usan en algunos mercados que permiten precios más altos, pero al agrandarse a escala global, los biopolímeros se transformarán en competitivos también a nivel de costos.

Estos ejemplos representan una pequeña muestra de lo que está produciendo y desarrollando la biotecnología industrial (BI) o blanca. La BI es la aplicación de biotransformaciones y fermentaciones para la fabricación de productos químicos, materiales y energía (biocombustibles) industriales a partir de la biomasa como materia prima renovable. Una de estas fuentes son los residuos o subproductos de la industria agrícola (por ejemplo, el lactosuero de la elaboración de quesos o las vinazas en la producción de alcohol a partir de azúcares), lo que evita la contaminación ambiental y hace que se obtengan nuevos productos.

“BioCouture, la piel del té”

¿Les gustaría ponerse una camisa o un abrigo fabricado con material hecho por bacterias? ¿Les resultaría desagradable? El que sigue es un ejemplo que parece muy sofisticado. Nuevamente, las bacterias al poder, o a poder con las bacterias... Es lo que pensó Suzanne Lee, ex investigadora de la Escuela de Textiles y Moda del Colegio de Arte y Diseño de Londres, y creadora y actual directora de la consultora BioCouture, especializada en nuevos materiales y diseños. Actualmente produce camisas, abrigos y chombas cultivando y diseñando celulosa bacteriana y utilizando como materia prima el té o los residuos de la fabrica-

ción del té. Esto se realiza sin utilizar la ingeniería genética, sólo seleccionando las cepas bacterianas que producen más polisacáridos y celulosa.

Pero la celulosa absorbe fácilmente el agua, así que se han convocado especialistas en ciencia de los materiales para lograr hacerla más hidrofóbica. Estos polisacáridos bacterianos tienen gran aplicación entre los materiales médicos, en especial para facilitar la cicatrización de heridas en la piel y otros problemas dérmicos, y se fabricaban en Brasil desde la década del noventa.

Bioeconomía y biorrefinerías: microbiología industrial, nuevamente

Según la Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo (OCED):

Desarrollar una bioeconomía sustentable que utilice bioprocesos ecoeficientes y fuentes biorrenovables es uno de los desafíos estratégicos del siglo XXI. Incrementar el conocimiento de la biodiversidad, de la ecología, biología y biotecnología está haciendo esto posible. Así, la productividad de la biomasa forestal y agrícola aumenta, pero utilizando esa biomasa y sus restos orgánicos de manera altamente eficiente y sustentable.

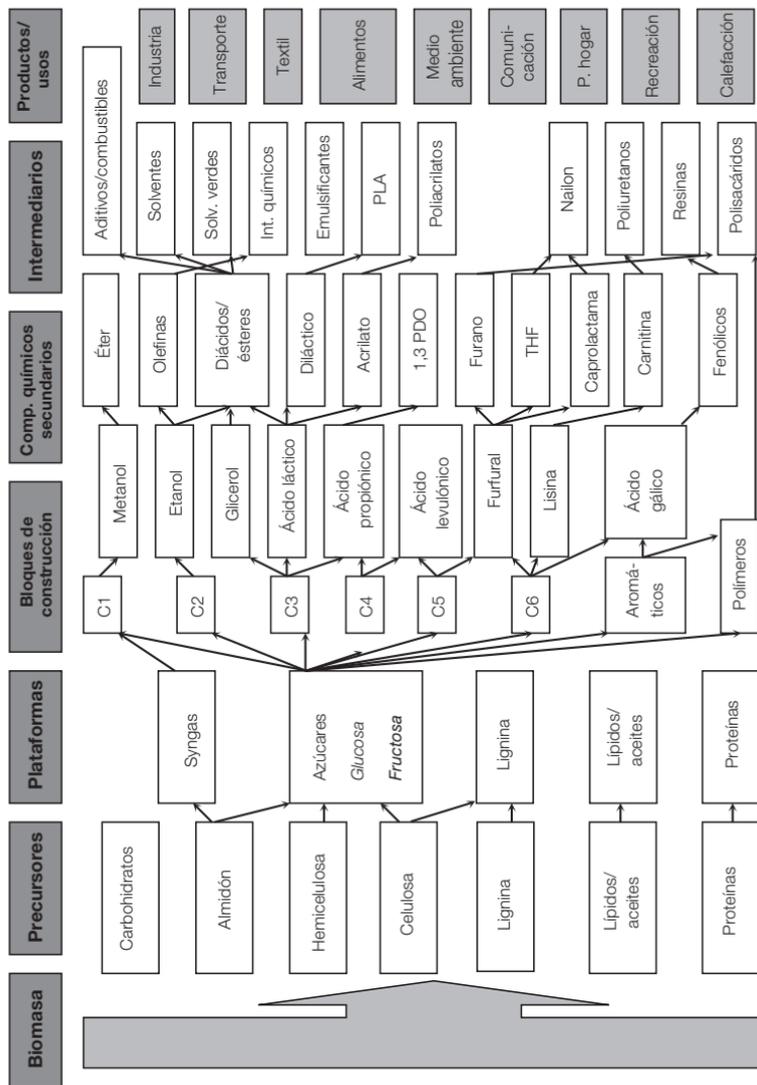
Hace más de cien años nuestras economías estaban basadas sobre todo en la biomasa, es decir, en el consumo de hidratos de carbono (polisacáridos), más que en los hidrocarburos, los cuales fueron ganando lugar hasta superarla. Pero los avances tecnológicos en ciencias biológicas y en ingeniería, los cambios políticos y las preocupaciones por el cuidado del medio ambiente han vuelto la mirada otra vez hacia los hidratos de carbono en varios frentes. Se ha incrementado el uso de los biocombustibles

y solventes a partir de maíz; las tintas y aceites a partir de la soja, etc. Esto ha llevado a la aparición de las *biorrefinerías*, que pueden ser la base de nuevas bioindustrias. En términos conceptuales son similares a las refinerías de petróleo, salvo que están basadas en convertir la biomasa en calor, combustible, sustancias químicas y nuevos materiales.

Se definen como los “medios de producción que integran procesos de conversión de biomasa (sobre todo residuos de la producción agrícola y forestal, o ciertos cultivos, como la caña de azúcar) para elaborar combustible, energía y productos químicos a partir de ella”. De esta manera, los carbohidratos, aceites, proteínas, lignina y otros componentes que provee la biomasa son convertidos en compuestos químicos de alto valor agregado, biocombustibles de nueva generación y polímeros que son eficientes desde un punto de vista económico, ambiental y energético. Una ventaja “secundaria” de utilizar residuos agrícolas, como las vinazas, es que eliminan la contaminación ambiental y permiten obtener una línea de productos para la alimentación y el agro. En el cuadro 9 se esquematizan los procesos y productos a partir de los diferentes precursores que se obtienen de la biomasa.

La biotecnología industrial está basada en la utilización de diferentes células de organismos vivos para realizar procesos industriales, especialmente microorganismos seleccionados o modificados genéticamente para la producción o para usarlos como biocatalizadores. Metabolix es una empresa del estado de Massachusetts que, a través de microorganismos GM logra producir un biopolímero basado en los PHA (polihidroxialconatos) para usarlos por ejemplo en embalajes. Para aumentar su escala, firmaron una carta de intención con Antibióticos SA de España para elaborar su producto Mirel en León, España.

Cuadro 9. Diagrama de flujo de productos "biobasados" a partir de biomasa



En la Argentina también se consiguen. Veamos sólo dos ejemplos.

El Centro de Plásticos del INTI y el Centro de Referencia para Lactobacilos (Cerela) han investigado juntos lo que se denomina “*packaging* activo” y, así, desarrollaron un film de polietileno que contiene bacteriocinas (péptidos con actividad antimicrobiana) de lactobacilos, bacterias similares a las que se utilizan para los yogures. Este film tiene la propiedad de que no permite que se desarrolle la bacteria *Listeria monocytogenes*, patógeno que se suele presentar en alimentos cárnicos. Su posible uso como material de embalaje para carnes y sus derivados tendrá un fuerte impacto comercial en el sector.

En Totoras, provincia de Santa Fe, trabaja desde hace un año la nueva empresa Mamagrande, creada por tecnólogos egresados de la Universidad Nacional de Rosario (UNR). Se trata de una empresa social biotecnológica que regenera ecosistemas y servicios naturales utilizando microorganismos y plantas acuáticas para producir agua limpia (a partir de aguas servidas), etanol (se está construyendo una planta para elaborar unos 50 000 litros), ácido láctico para bioplásticos y alimento para animales a través del almidón de las lentejas de agua (unas plantas muy chiquitas).

La biotecnología nos da la posibilidad de utilizar herramientas de la naturaleza y aplicarlas para que podamos tener un mejor y sostenible ritmo de vida, dejando de lado el concepto de “basura” y pasando a un nuevo paradigma de que todo es usable y reciclable.

afirma el biotecnólogo Sebastián Lagorio, uno de los emprendedores. El cuadro 10 resume los ejemplos y las ventajas de los procesos biológicos mencionados en este capítulo.

Cuadro 10. Biotecnología industrial

Ejemplos	Impacto económico y ambiental			
	Eficiencia energética	Consumo de materias primas	Emisión CO ₂	Costos de producción
Vitamina B2 (BASF)*	+	++	+	+
Cefalexina** (DSM)*	++	++	+	+
Enzimas limpieza (Novo)*	+	+	-	+
NatureWorks*** (Cargill)*	+	++	++	-
Sorona*** (DuPont)*	+	++	+	+
Etileno de biomasa (futuro)	-	++	++	-

*: nombre de empresas; **: antibiótico; ***: marcas de biopolímeros;

+: grado de impacto; -: no produce ningún impacto.

Fundamentalmente todos los ejemplos y procesos mencionados se basan en utilizar microorganismos (“naturales” o modificados por la tecnología del ADN recombinante), lo que supone un amplio dominio de los procesos fermentativos.

Un mercado muy amplio para aplicar estos productos es el de la agricultura, dado que permite fortificar plantas y suelos, y combatir elementos patógenos a través de productos de microorganismos, sobre todo de bacterias. Uno de los principales productos son los inoculantes, hechos a partir de los *Rhizobium*, que permiten fijar el nitrógeno atmosférico. Las empresas BioAgro y Rizobacter son sus principales productores en la Argentina. La primera festeja este año sus treinta años de existencia, y

surgió a partir de investigadores y tecnólogos del Conicet que, junto con algunos empresarios, crearon esta innovadora empresa que, entre otras cosas, posee plantas de grandes volúmenes de fermentación y capacidad de escalado, formulación y comercialización de inoculantes, promotores de crecimiento, protectores y bioinsecticidas que contienen el gen de una toxina de la bacteria *Bacillus thuringiensis* (Bt), que mata a ciertos insectos específicos.

El otro ejemplo sigue a rajatabla el lema de que “sin mosquitos no hay dengue” y produce un Bt especial para combatir el virus que lo causa en espacios abiertos grandes o en los jardines de una casa. El Laboratorio Pincen SA, una PyME de base tecnológica ubicada en la localidad de Berazategui, que también surgió de investigadores del Conicet, es otro de los productores de ese bioinsecticida.

7. ¿Pampas genómicas? (Panorama sobre agrobiotecnología o biotecnología verde)

Diálogo entre Inodoro Pereyra y su perro Mendieta sobre lo natural versus lo artificial:

IP: Oiga este aviso, Mendieta: “Trasplante capilar pelo a pelo...”. Es como hacer una transfusión de sangre glóbulo a glóbulo...

M: ¿No será una falsa alarma de ese diario contradictorio, *El Matutino* de la tarde?

IP: ¡No, Mendieta! Si hemos alterau la naturaleza! ¡Trajimos animales exóticos! ¡Castores que hacen diques! ¿Quiénes cree usted que hicieron el Dique San Roque?

M: Dicen que en el océano se encuentran hasta caballitos de mar...

IP: ¡SIGAN! ¡Sigan jodiendo con los transgénicos!

Roberto Fontanarrosa

Por siglos, especies de plantas y animales relacionadas o cercanas han sido cruzadas para obtener nuevas variedades o híbridos con alguna característica deseable para el hombre, por ejemplo, mejor gusto o mayor producción. Los cruzamientos tradicionales requieren mucho tiempo para la obtención de resultados, porque se necesita observar varias generaciones para lograr la característica buscada y eliminar las indeseadas.

Las técnicas de ingeniería genética nos permiten un desarrollo más rápido y específico de nuevos cultivos, semillas, variedades de ganado, y obtener peces con determinadas cualidades. Los genes para alcanzar esos resultados (o esas características) pue-

den ser fácilmente introducidos y es posible hacer que se transmitan a las generaciones siguientes.

Pero ¿por qué tanta urgencia? Una respuesta obvia es para ganar más dinero reduciendo costos o para solucionar problemas urgentes de alimentación. Sin embargo, como en el famoso cuento del campesino indolente, uno podría preguntarse: “¿Y pa’ qué el apuro?”, pregunta fundamental para los biotecnólogos y los políticos de la ciencia y la tecnología, a la que Inodoro Pereyra todavía no le ha encontrado respuesta. Respecto del problema del hambre en el mundo, sabemos que se resuelve con otras medidas, y que la biotecnología y otras tecnologías pueden ayudar, pero no son *la* solución.

Obtener transgénicos no sólo acorta el tiempo, sino que aumenta la precisión y seguridad de alcanzar el objetivo esperado mediante el manejo de la información genética.

Agricultura

La aplicación de la biotecnología en medicina genera discusiones y problemas, pero ha tenido, y tiene, muy buenos resultados: la mayoría de las personas se benefician con los nuevos tratamientos y los nuevos métodos diagnósticos. Todas las encuestas y estudios de percepción pública la ubican con no menos de un 70% de aceptación. En cambio, la agrobiotecnología y los productos alimenticios resultantes no son tan afortunados.

Sin embargo, entre 1995 y 1998 (¡en sólo tres años!), el área plantada con semillas GM (transgénicas) pasó de cero a 30 millones de hectáreas en todo el mundo. Hacia el año 2002 se llegó a 60 millones de hectáreas sembradas y los cultivos transgénicos siguieron creciendo en el mundo: en el 2013 cubrían 175 millones de hectáreas.

Esa superficie es compartida, en orden decreciente, por los siguientes países: Estados Unidos (40% del total sembrado en el mundo); Brasil (22%); Argentina (14%); India (7%); Cana-

dá (6%); China (2%); Paraguay, Pakistán y Sudáfrica (2% cada uno); Uruguay y Bolivia (1% cada uno), y completan el 1% restante México, España, Filipinas, Australia, Rumania, Egipto y Cuba, entre otros. Predominan los países en vías de desarrollo ya que, en general, dependen más de las materias primas para subsistir, y con las semillas transgénicas han empezado a incorporar tecnología, por el momento adquirida en el exterior aunque, esperemos, pronto se producirá internamente.

La agricultura sigue desempeñando un papel fundamental en los países en vías de desarrollo. Por ejemplo, la Argentina es el segundo exportador agrícola en el mundo y se calcula que en la actualidad el sector puede alimentar a 400 millones de personas. Sin entrar en debates políticos sensibles, las retenciones a las exportaciones del agro permitieron (y permiten), entre otras cosas, financiar planes sociales que eran urgentes luego de la terrible crisis de 2001.

En el país el área de cultivos GM es de 25 millones de hectáreas. El 99% de la soja que se siembra es transgénica; casi la misma cifra que el algodón (entre el 98 y 99%), mientras que el maíz transgénico cubre el 95-96%.

De acuerdo con el estudio realizado por Argenbio al cumplirse los quince años de cultivos transgénicos en el país,

para el caso de la soja tolerante a herbicida, el valor bruto de los beneficios obtenidos por la reducción de costos fue de 3518,66 millones de dólares y por la expansión de la superficie cultivable de 61 917,15 millones de dólares. En cuanto a la distribución de beneficios, el 72,4% fue a los productores; 21,2 al Estado nacional a través de retenciones y otros impuestos, y el 6,4% a los proveedores de tecnología (semillas, herbicidas).

Salvo los productores agrarios, los funcionarios de comercio exterior, los ambientalistas y los ministros de Economía y de Agricultura, son pocos los que se han dado cuenta de los cambios

que comenzaron a provocar los cultivos GM, si bien todos sabemos que, en los últimos años, el campo argentino y en particular la soja han crecido de modo exponencial. ¿Quién no conoce la soja hoy en Argentina, su importancia y las discusiones que genera? ¿Y quién no sabe que, además, es transgénica? Pero ¿qué entiende por “transgénico” la mayoría de los ciudadanos?

Sin embargo, de boca en boca, y por los medios de comunicación, nos hemos enterado de que ciertas mariposas que se han alimentado con el polen del maíz Bt han muerto o sus embriones no han logrado desarrollarse, y de que estos genes pueden “volar”, es decir, pasar a plantas salvajes y producir “superhierbas” resistentes a herbicidas o a insectos. El ejemplo de las mariposas no se volvió a comprobar, pero sí existen riesgos medioambientales que deben ser (y son) controlados.

Entonces... ¿será verdad que los transgénicos u OGM dañan el medio ambiente y la salud? Antes de poder sembrar, o sea, de ser usadas en el campo para la producción agraria, estas semillas pasan por los organismos regulatorios del país dependientes del Ministerio de Agricultura y luego se siguen controlando sus usos para evitar problemas en el medio ambiente. No hay ni hubo problemas de salud con ellos; con los agroquímicos es otra historia, si bien están relacionados con la explotación masiva de los OGM. En resumen, no hay que confundir las semillas transgénicas con los agroquímicos.

La diferencia entre un alimento transgénico y otro convencional no es sustancial. En primer lugar, se distinguen por la técnica utilizada en su diseño: ingeniería genética, en el primer caso, cruzamiento sexual o mutagénesis, en el segundo. Como acabamos de mencionar, el dominio de la información genética permite que la transformación sea precisa y elimina el azar que se da en el cruce sexual y, por otro lado, que se realice de manera más rápida. Pero lo fundamental, lo que lo vuelve cualitativamente diferente a este método (véase el capítulo 3 sobre los biofármacos), es la posibilidad de saltar la barrera de la especie: no es posible cruzar sexualmente un tomate con una papa, pero sí se puede colocar

un gen del tomate en la papa, y viceversa. Los genes son sustancias químicas definidas que se pueden trasladar de una célula a otra, como hacen por ejemplo los químicos orgánicos al colocar un anillo de benceno en el núcleo del colesterol para obtener hormonas. También es posible controlar la actividad de un gen (o de más de uno) de la misma planta, aumentando o inhibiendo su expresión y, de esa manera, la producción de una proteína específica que determina una de sus características.

Historias del tomate...

¿Qué culpa tendrá el tomate? Hay una creencia popular que sostiene que los tomates que comemos son transgénicos y, por eso, parecen de plástico o no tienen sabor. Sin embargo, no hay tomates GM aprobados para el consumo humano. A modo de ejemplo, veamos un desarrollo histórico del tomate.

Este fruto tiene una enzima, la poligalacturonasa –PG para los amigos–, que provoca que se vaya poniendo blando a medida que madura y comienza a trabajar en la planta cuando esta libera gas etileno, que es el agente de maduración. Los humanos siempre han sido pícaros para ganar más dinero pero, nuevamente, “qué culpa tiene el tomate, si él lo cortó de la rama” y nos gusta rojo para comerlo *ya*. Los tomates se venden en las ciudades y en los supermercados, viajan varios kilómetros y, entre golpe y golpe, no llegan todos enteritos; así, las pérdidas son importantes, especialmente para la industria de la alimentación (tomates en lata). Para evitar este daño, los productores lo cosechan todavía verde y resistente, lo hacen viajar (en clase turista o menos) y le pueden dar “un baño” de etileno al llegar al lugar de venta. El etileno es la sustancia química que normalmente hace madurar al tomate en la rama, en la viña, y en general le permite obtener ese color rojo seductor a nuestros ojos. Pero con el tratamiento mencionado, en general queda “como plástico” a nuestros ojos y bocas, es decir, sin gusto, pálido.

Hace unos veinte años los científicos de la firma Calgene comenzaron el trabajo de obtener tomates sin PG, o con muy bajo contenido de esa enzima. Aislaron el gen que codifica esta enzima; hicieron el “gen antisentido”, es decir, la imagen especular del gen, que inhibe la actividad del original; luego lo colocaron en los cromosomas del tomate, bloqueando la producción de PG. Esto fue un gran triunfo de los tecnólogos moleculares que entusiasmó a los productores: pueden esperar a que el tomate madure sin que se ablande, logrando que tenga mayor sabor y textura y, además, se paga a mayor precio, sobre todo en los Estados Unidos, como tomate *premium*. Se lo denominó vulgarmente “FlavrSavr”, por las palabras inglesas *flavour* (“gusto”) y *savour* (“sabor”), pero por problemas empresariales y técnicos fue retirado muy rápido del mercado.

El tomate sigue peleando... A comienzos de 2013, se transportaron 2000 litros de jugo de tomate obtenido a partir de frutos GM en Canadá hasta Inglaterra para estudiar sus posibles aplicaciones en salud humana, según cuenta el *Financial Times*. Los tomates fueron desarrollados por investigadores ingleses pero habían sido producidos en Canadá por los altos costos que habrían supuesto hacerlo en Inglaterra.

Esta variedad GM tiene dos características que lo diferencian de los convencionales: posee un alto nivel de antocianinas de color morado, que normalmente se encuentran en los arándanos y que tienen beneficios para la salud (sobre su efecto es que comenzarán los estudios clínicos en Inglaterra), y es “larga vida” porque las antocianinas disminuyen su velocidad de descomposición, lo que permite que los productores lo mantengan en la viña por más tiempo y que luego tengan mejor aroma y sabor. Norfolk Plant Sciences, la primera empresa dedicada a cultivos GM de Inglaterra, realizará los estudios regulatorios y la comercialización.

Retomando las resistencias, ¿qué quiere decir hacer algo resistente? ¿Una semilla resistente, por ejemplo? Por ahora, esto beneficia a los productores; luego llegarán los beneficios para los consumidores, es decir, para todos nosotros. ¿Llegarán?

Cuadro 11. Cultivos comerciales modificados por ingeniería genética autorizados por lo menos en un país (hasta 2013)

Cultivo	Característica introducida
Maíz	Tolerancia a herbicidas*
	Resistencia a insectos-Bt*
	Tolerancia a herbicidas y a insectos*
Soja	Tolerancia a herbicidas*
	Incremento de ácido oleico y tolerancia a herbicidas
	Resistencia a herbicida e insectos*
Algodón	Resistencia a insectos Bt*
	Tolerancia a herbicidas*
	Tolerancia a herbicidas e insectos*
Canola	Resistencia a herbicidas

* Plantas y características sembradas en la Argentina.

Hasta el momento dominan cuatro cultivos GM: soja, maíz, canola y algodón, todos con modificaciones genéticas (llamados *eventos*) introducidas por la biotecnología (véase el cuadro 11). Una de las modificaciones es el Bt, que reduce la necesidad de usar insecticidas; otra es la resistencia a herbicidas, de los cuales el glifosato es el más utilizado.

Hasta el momento la biotecnología no ha alcanzado el que tal vez sea su objetivo principal: lograr que una misma superficie de tierra produzca cuatro o cinco veces (o más) de lo que hoy genera. Actualmente, combinando la biotecnología con nuevas técnicas agronómicas (siembra directa, nuevas máquinas, etc.) se aumentaron los rendimientos.

“Los más optimistas anuncian que dentro de unos años se obtendrán semillas resistentes a tierras secas y áridas; resistentes al frío; resistentes a suelos salinos y resistentes a los virus. No parece ser tan simple... pero quién sabe”. Esto escribíamos en 2004. Unos siete años más tarde investigadores de la UNL, jun-

to con la empresa argentina Bioceres, registraban una patente sobre un gen relacionado con el estrés hídrico. En la actualidad se están haciendo los trabajos de campo con estas nuevas semillas, además de los estudios de bioseguridad necesarios, en Argentina y otros países del mundo. Bioceres es una empresa integrada por productores agrarios interesados en trabajar con el sector académico. Un buen ejemplo de esta interacción fue la creación del Instituto de Agrobiotecnología de Rosario (Indear), un organismo de investigación mixto, público-privado, que ha llevado a desarrollar semillas propias a partir de los grupos de investigación de las universidades nacionales (UNL, UNR) y/o del INTA.

La creación de una empresa innovadora es un hecho nuevo en el sector agrario en el país, que demuestra que “hay otro escenario para los transgénicos”. Como señala el investigador Pablo Pellegrini, hay que

mostrar que en el país tenemos investigadores de laboratorios públicos que [...] desarrollan cultivos [...] distintos a los de las grandes multinacionales [...] y que no es lo mismo transgénicos que Monsanto. [...] No es lo mismo disputar con Monsanto los beneficios que pueden reportar los cultivos transgénicos que distribuir los beneficios producidos por instituciones públicas o por un actor local,

como es el caso UNL y Bioceres, sin duda un ejemplo a seguir y multiplicar.

Nuevas semillas, con nuevas características nutritivas para beneficiar directamente a los consumidores en materia de salud y nutrición, están muy avanzadas en el *pipeline* (en últimas etapas de su proceso de desarrollo) de las empresas y en los organismos de regulación. También lo están las plantas que producción proteínas para favorecer la salud humana o para alimentación, mientras que la aplicación en vegetales se ha extendido a la flo-

ricultura y a la frutahorticultura. Colombia es uno de los principales productores de flores del mundo: ocupa el primer lugar en la producción de claveles y fue quien, desde 2002, cultiva el clavel azul (OGM) que parece ser un mejor producto, su flor tiene mayor tiempo de vida una vez cortada y más resistencia a las enfermedades.

La solicitud fue presentada por la empresa Flores Colombianas Ltda., pero la tecnología proviene de Florigene, una empresa australiano-holandesa que desde hace varios años está investigando la llamada “tecnología del gen azul” (*Blue gene technology*) para usarla en el cultivo de flores. Esta tecnología requiere la utilización de un vector (*Agrobacterium thumefasiens*) y la introducción de varios genes, lo que demuestra, una vez más, la necesidad de tecnólogos moleculares.

“Rosa, Rosa, tan maravillosa” pero ¿rosas azules? ¿Alguna vez vieron rosas azules? Seguramente no. Después de muchos años de investigación, un grupo de científicos japoneses logró unas hermosas rosas azules mediante ingeniería genética, insertándoles el gen que lleva la información para fabricar el pigmento azul (las famosas antocianinas mencionadas para el caso del tomate). Y así se puede armar “una paleta de pintor” con los pigmentos que uno quiera para dar nuevos colores a las rosas. En este caso, el gen proviene de otra flor, el pensamiento.

En cuanto a las semillas y los alimentos: ¡cuidado con los riesgos o preocupaciones de los pueblos! Se debe pensar en una producción necesaria e integrada, de manera que los avances científico-tecnológicos sean aprovechados por todos. No debería haber separaciones entre productores, consumidores, industriales, ambientalistas y científicos en cuanto al uso de la tecnología, a la cual las empresas deberían contribuir, especialmente en los países en vías de desarrollo. Así, habrá que considerar los sistemas de producción históricos, el saber informal que utiliza cultivos y semillas tradicionales, e incorporar los conocimientos formales de los científicos y viceversa (véase el capítulo 9). Un ejemplo es el cultivo del árbol *deem* de la India

como bioinsecticida, o la actual discusión sobre patentes de semillas y “bolsa blanca”¹⁶ en Argentina.

El problema principal para el desarrollo de este sector es la alta concentración de la economía y, hasta el momento, que los principales beneficios de los primeros OGM “resistentes” fueron para las empresas. Las semillas transgénicas de maíz, canola, soja y algodón pertenecen a unas pocas grandes empresas del rubro y agroquímicas, a las cuales los productores deben recurrir todos los años. A esto se le debe agregar que obtener una semilla transgénica requiere un alto valor de inversión, desarrollo y control de producción; en cierta forma, se va acercando al de un nuevo medicamento. Sin duda se trata de un tema que debe considerarse. Respecto de lograr ampliar los beneficios, una variante puede ser tener semillas más nutritivas, como el llamado “arroz dorado” que contiene betacaroteno (provitamina A) para compensar la falta de esta vitamina en las poblaciones que se alimentan casi exclusivamente de este grano. A este agregado específico de un nutriente se lo denomina “biofortificación”.

El arroz es el alimento principal de más de 3000 millones de personas, y la mayor fuente de hidratos de carbono y de proteínas en países del Sudeste Asiático y África. Pero es un alimento pobre en varios micronutrientes esenciales, como el hierro, el zinc y la vitamina A. En el arroz dorado se han introducido dos genes que codifican dos enzimas necesarias para completar la ruta metabólica que permite la síntesis y acumulación de betacarotenos en los granos. En 1991 comenzó el proyecto para desarrollarlo de la mano de los científicos Ingo Potrykus y Peter Beyer, que aún continúa: recién en 2012 se empezó a cultivar en Filipinas, tras superar dificultades técnicas, científicas, legales (por ejemplo, obtener el permiso para utilizar de manera libre las casi veinticinco patentes involucradas) y también el rechazo

16 “Bolsa blanca” son los granos que se usarán como futuras semillas y no vuelven a comprarse.

de una pequeña parte de la sociedad que llegó a quemar campos donde se lo estaba sembrando.

El futuro de la biotecnología vegetal molecular parecería pasar por el control “fino” de la información genética. Hay proteínas (factores de transcripción), varias de las cuales protegen las plantas del frío, la sal o la sequía, que actúan modulando y controlando la transcripción, es decir, el momento en que los genes producen los ARN mensajeros (véase el capítulo 1) para sintetizar las proteínas necesarias.

Ganadería para todos los gustos: vacunas y vacas no tan locas

Las compañías farmacéuticas, de biotecnología o de *pharming* (agropecuarias que hacen fármacos) pueden ahorrarse millones *ingenierizando* animales de granja o plantas para fabricar medicamentos en la leche, en huevos o en los frutos. Se ha logrado “clonar e *ingenierizar*” animales (sobre todo vacas y cerdos) para que produzcan leche con proteínas humanas que luego se utilizan como medicamentos o alimentos humanizados. Ejemplo de ello son las vacas Pampa y Pampita, obtenidas por la empresa Biosidus, que trabajó con un equipo de investigadores de la Universidad de Buenos Aires y del Conicet, que generan hormona de crecimiento humano y, en otros animales, insulina humana. En cuanto a los alimentos, la leche de la vaca Rosita contiene lactoferrina y lisozima humanas y puede ser usada como una leche maternizada más parecida a la real que las que hoy se venden. Esto lo realizaron investigadores del Conicet y de la Universidad de San Martín, en el Instituto Tecnológico de Chascomús.

Entre los muchos avances que se han dado en China en campos como la economía, la política y la tecnología, resalta el Instituto de Genómica de Pekín (BGI, por sus siglas en inglés), fundado en 1999. Recordemos que China es el principal clonador de cerdos del mundo: cada año se clonan unos quinientos, con

un éxito de entre el 70 y el 80%. Es además el centro de secuenciamiento de ADN más grande del mundo y en 2012 compró la empresa estadounidense Complete Genomics. (*La Cina e vicina*, tituló su filme Marco Bellocchio hace más de cincuenta años...)

No obstante, el camino es largo debido a las exigentes y necesarias regulaciones para poder usar un fármaco elaborado en animales. Sólo hay un medicamento biológico recombinante hecho en animales y aprobado para uso comercial en Europa por razones muy especiales: una antitrombina humana producida en cabras para tratar problemas de coagulación.

En otras palabras, es más rápido y económico obtener productos farmacéuticos en animales: lleva, aproximadamente, tres años en cabras y cinco en vacas y, con los avances en la clonación de animales, los tiempos serán aún menores. Sin embargo, tienen sus riesgos. Por ejemplo, el de transferir un virus animal (u otros agentes extraños, como los priones) al ser humano. Es decir, ¿cuánto tiempo falta para que las reglamentaciones de bioseguridad permitan que estos medicamentos lleguen al mercado?

Por ahora las encuestas indican que todos rechazamos cualquier manipulación con animales, salvo que los beneficios para los humanos sean altos.

Genómica y no tanto

No sólo de genes y clonaciones vive la ganadería... y menos en la Argentina. Hay varias empresas veterinarias que fabrican vacunas para grandes y pequeños animales.

La aftosa, una enfermedad que acompaña a los argentinos desde hace casi cien años, es provocada por un virus conocido desde hace mucho tiempo por los investigadores del Centro de Virología Animal (Cevan) y del INTA. Incluso varias empresas nacionales fabrican vacunas efectivas para combatirla. En otras palabras, con tecnologías relativamente antiguas (de los años sesenta y setenta) es posible controlar ciertas enfermedades sin tener que

usar tecnologías de punta del siglo XXI (aunque sí es necesario conocerlas, dominarlas y, si es posible, crearlas), siempre que todos los involucrados cumplan bien su parte.

Sin embargo, no fue hasta el año 1997 que se pudo declarar al ganado de nuestro país libre de esa enfermedad.

¿Cómo se logró? Mediante una combinación de factores: una acción social adecuada, concientización de los productores (incluso a través de fundaciones de productores con una muy buena orientación) y una buena gestión del Servicio Nacional de Sanidad (Senasa), o sea, del Estado. La tecnología ayuda (al igual que el dinero para la felicidad), pero no lo es todo: hay que saber usarla y compartirla.

Pero, sorpresa, ¡la aftosa volvió en 2000! Por suerte, volvió a ser controlada tres años después, pero ¿cómo seguiremos? ¿Libres o infectados?¹⁷

Solamente cuando la ciencia, la tecnología, las empresas y el Estado están en la misma frecuencia y trabajan juntos ganamos todos. En caso contrario, es inútil. Por ahora esta historia tiene final feliz: en la actualidad nuestro ganado está libre de aftosa gracias a las campañas de vacunación.

¿Se podría hacer algo similar con el mal de Chagas o por estar más ligado a la pobreza que al negocio tendrá otro destino? ¿No era que los pueblos sanos son más ricos y gastan menos?

17 Las vacas y los cerdos, claro.

8. Universidades, empresas y política

“En el lanzamiento de nuestro producto colaboraron las facultades de Ingeniería, Exactas, Económicas y Filosofía”, afirma el empresario. “¿Qué aportó cada una?”, pregunta la periodista. Y el entrevistado responde: “Ingeniería ayudó con los planos... Exactas, con el control de calidad... Económicas calculó el precio de venta... y Filosofía explicó por qué nadie lo compró”.¹⁸

Como siempre, es un humorista quien aporta claridad para la comprensión de un problema de orden político: las dificultades que debe sortear el conocimiento para llegar al mercado transformado en producto.

¿Dónde se encuentra el mayor obstáculo para esa transformación? Creemos que las universidades y los centros de investigación, por un lado, y las empresas y la sociedad, por el otro, configuran dos “culturas” distintas con “lenguas” diferentes, por lo que nunca terminan de entenderse para poder interactuar armoniosamente. Es como si fueran dos ruedas girando cada una sobre su propio eje. Y eso nos lleva de vuelta a nuestro amigo Oliverio y sus aventuras en la Facultad de Ciencias.

Oliverio pensó en lo que le habían enseñado cuando era estudiante universitario: ¿qué papel desempeñaban la economía,

18 ¿Chiste? del humorista argentino Daniel Paz publicado en el diario *Página/12* a mediados de la década de 1990.

la tecnología, las empresas, el mercado, las regulaciones, el financiamiento y las patentes? ¿Existían conflictos entre la universidad y los posibles negocios o los sectores privados? Nunca había ocurrido que un economista, un industrial o incluso un funcionario de gobierno se presentaran a dar una conferencia, o al menos una clase, para explicar puntualmente cuáles eran las necesidades en los laboratorios privados que podía cubrir su facultad. Sin embargo hoy, que ya está graduado y se la pasa haciendo posgrados, esto no es tan así; entre los muchos cursos y maestrías sobre bionegocios y nuevas empresas de biotecnología, Oliverio está cursando el Curso de Especialización en Biotecnología Industrial, dictado por la Facultad de Exactas de la Universidad de Buenos Aires y el Centro de Biotecnología Industrial del INTI.

También había escuchado y leído las historias de la casi mítica empresa Genentech (véase el capítulo 2), y de otras que le siguieron, que se referían a la participación de los biólogos moleculares y de los investigadores en general en la creación de nuevas compañías. Es más, un profesor de la facultad le había contado que en varias universidades nacionales (Quilmes, San Martín, Rosario, Litoral, etc.) existían empresas establecidas por jóvenes investigadores dedicadas a distintas especialidades biológicas; incluso en el instituto creado por el doctor Leloir, que hoy lleva su nombre, existía una, que se ocupaba de transferir lo que hacían los investigadores. Le contaron que en la Universidad Nacional de Quilmes, en Bernal, Provincia de Buenos Aires, una de ellas estaba dirigida por un investigador del Conicet en oncología molecular que desarrollaba arándanos por micropropagación (véase el Glosario). ¿Qué tendría que ver la oncología con los arándanos?

Para buscar respuestas, viajó hasta Bernal, y allí conoció a los investigadores dueños de la empresa BioExt, y también a los contadores y los especialistas en comercio, quienes tenían laboratorios de desarrollo y de producción de plantines dentro de la universidad. La institución no sólo los apoyaba con la infraestructura, sino que además era socia de la empresa.

Le comentaron que había otros jóvenes investigadores que, con el asesoramiento de sus directores, tenían otros emprendimientos y que lo mismo sucedía en varias universidades y centros académicos. Se dio cuenta de que, con una muy buena formación en la universidad, se podían emprender diversas actividades (aunque estuvieran en apariencia alejadas de lo que específicamente se investigaba) que permitían llevar los resultados del laboratorio a la industria. Y otros amigos le contaron las dificultades que habían enfrentado. Todo esto le proporcionó una idea bastante clara de que, poco a poco, este nuevo rol de las universidades estaba comenzando a ser comprendido por propios y ajenos.

Si no existe articulación entre ciencia y economía, y entre universidades y sociedad, ¿significa que estamos muy poco desarrollados? ¿Qué podemos hacer desde las universidades? ¿Qué debemos aprender o qué nos deben enseñar: lo más avanzado de la biología o a dominar técnicas para poder ser empleados en lo que reclama el mercado actual? ¿Qué hacer para saber dónde trabajar al recibimos ?

Universidades y sociedad

Oliverio seguía pensando que la formación que había recibido en la facultad le iba a permitir ser y hacer muchas cosas. Sin lugar a dudas, este es el principal papel de las universidades: crear recursos humanos para trabajar en empresas o en el Estado (ya sea en investigación o en producción) y mejor aún si se trata de empresas nuevas, innovadoras y ligadas a la ciencia.

Las universidades sirven a la sociedad, y por lo tanto a la industria, de diferentes maneras: proveen “fuerza de trabajo”, es decir, profesionales formados y capacitados; realizan investigaciones, cuyos resultados no serán utilizados *inmediatamente* en aplicaciones que generen riqueza y, finalmente, producen “ideología”, y legitiman o discuten los sistemas sociales y económicos actuales.

Las dos primeras funciones son fundamentales para mantener una industria, un sistema productivo, una sociedad más rica. La investigación es vital, porque de su éxito depende que aumente la productividad y, por consiguiente, las ganancias de las empresas (privadas o estatales) y de la sociedad en general.

Tradicionalmente se ha considerado que el sistema científico genera nuevo conocimiento basado en la investigación realizada en las universidades y en los laboratorios gubernamentales. Este conocimiento, uno de los “extremos”, está alejado del uso comercial y de la tecnología, que, se supone, se ubican en el otro extremo de la cadena. En las nuevas economías sostenidas en el conocimiento, la distancia entre ciencia básica y aplicada o entre ciencia y tecnología ha disminuido y ya no hay fronteras precisas entre ambas. El caso de la biotecnología es un muy buen ejemplo. Hoy los descubrimientos de César Milstein llegarían a una empresa antes, o al mismo tiempo, que a las revistas científicas; este proceso tan acelerado es uno de los riesgos de esa rama. Los estudios clínicos realizados a algunos pacientes con terapia génica y sobre todo con células madre muestran la otra cara de tratar de llegar demasiado rápido al mercado.

“¿Para qué tan rápido?”, se preguntaba Oliverio al leer estas noticias. “¿Cuál es el fin de nuestro trabajo y el de las empresas?, ¿ganar dinero a cualquier costo o mejorar la salud en forma segura y ganar dinero pero beneficiando a todos?” Recordó un chiste que había leído en Internet:

En el año 2003 se gastaron 400 millones de dólares en investigaciones sobre implantes mamarios; 900 millones de dólares en investigaciones para la obtención del Viagra® y 250 millones de dólares en investigaciones sobre el Alzheimer; en 2015 tendremos hermosos senos y muy buenas erecciones, pero no sabremos para qué sirven.

De la investigación a una droga contra el cáncer

Nuevamente Oliverio recordó el ejemplo de César Milstein, a quien había escuchado hablar en la facultad poco antes de su fallecimiento. Haciendo “ciencia básica”, el gran investigador había transferido conocimiento no sólo para crear productos diagnósticos y para tratamientos de cáncer a través de sus anticuerpos monoclonales, sino que había sido uno de los pilares de la industria biotecnológica.

Rememoraba esto cuando leía un artículo sobre la historia de la molécula cisplatino (un medicamento para tratar ciertos tipos de cáncer), que le había interesado especialmente porque su papá había tenido que usarla para combatir el cáncer que le habían diagnosticado un año atrás. Esta molécula (para los químicos, llamada “cis-diclorodiaminplatino”), que había sido descubierta e investigada por un biofísico, el doctor Barnett Rosenberg, a fines de la década de 1960 en la Universidad de Michigan, Estados Unidos, revolucionó el tratamiento del cáncer de testículo y también se aplicó con éxito en los de ovario y colon.

La historia comenzó en 1961, cuando Rosenberg fue desde Nueva York hacia Michigan para dirigir el Departamento de Biofísica de la universidad. Su trabajo de investigación consistía en observar la influencia de los campos magnéticos sobre los cromosomas. Para eso utilizó un aparato electromagnético con electrodos de platino y los sumergió, primero, en un caldo de cultivo donde crecía la *E. coli*. Pudo comprobar que la bacteria, aunque crecía en tamaño, no se dividía, es decir, que había algo en su experimento que detenía la división celular. Consultó a sus compañeros del laboratorio de enfrente, que eran químicos, y determinaron que la sustancia que se producía era lo que luego se denominó “cisplatino”.

Como buen investigador, Rosenberg observó el problema y buscó una explicación. Sintetizó esa molécula para obtenerla en estado puro y probar su posible actividad como droga contra el

cáncer en animales. Sus primeros resultados aparecieron en la revista inglesa *Nature* casi ocho años más tarde. Finalmente, en 1979 la droga fue aprobada para su uso en algunos tipos de enfermedades oncológicas. ¡Dieciocho años desde el comienzo de la investigación! Casi dos décadas más tarde se publicó en una de las revistas de investigación de medicina que el cisplatino, junto con otros tratamientos, tenía éxito en cáncer cervical.

No hace falta mencionar que esta molécula ha permitido salvar miles de vidas ni que ha ayudado a que la industria farmacéutica creciera, además de haberles hecho ganar dinero a las universidades que intervinieron.

Hacía casi dos años había leído que la FDA había aprobado por primera vez un medicamento basado en una enzima producida en células de zanahorias transformadas por ingeniería genética. El medicamento, el Elelyso™ (taliglucerasa alfa), sirve para el tratamiento de una dolencia rara, la enfermedad de Gaucher, que provoca desde infecciones óseas hasta anemias. Pero lo que más le interesó fue que había sido desarrollada en su totalidad por una *start up* israelí, Protalix Biotherapeutics, que venía investigando desde hacía varios años y que logró comercializarla a un precio 25% menor que la enzima actual, Cerezyme. Los judíos askenazíes se ven muy afectados por esta enfermedad, con lo cual la empresa también estaba ayudando a solucionar un problema en su país. Como suele suceder, el que se llevaría la parte más grande de la torta (60%) de las ventas en los Estados Unidos sería la *big pharma* Pfizer, que se encargaría de la producción y comercialización del producto.

Tal vez de mayor interés para los países del Sur sea el caso de la empresa Shantha Biotechnics, de la India, creada por un ingeniero electrónico hace poco más de doce años para producir una vacuna recombinante contra la hepatitis B más barata, dado que es un grave problema sanitario en ese país, cosa que logró: la que produjo Shanta Biotech. Costaba entre un 10 y un 15% del precio que existía en ese momento en el mercado indio. Luego siguieron con otros productos y vacunas hasta que en 2009

la empresa fue adquirida por la compañía francesa Sanofi por unos 800 millones de dólares.

“La moraleja”, se dijo entonces Oliverio, “es que hace falta investigación, científicos formados, tiempo, investigación clínica, industrias apropiadas, dinero... pero, sobre todo, investigadores con una buena formación general. Porque Rosenberg no tuvo suerte, ¡sabía mirar! Y, en realidad, estaba haciendo tecnología”. Oliverio se acordó lo que había leído hacía unos años en un suplemento de la revista *Hum@*, escrito por uno de los autores de su viejo libro de física del secundario, el profesor Sabato:

Si se trata en cambio de “aprovecharla” en la producción de tecnología, entonces lo anterior no basta. Quizá sea condición necesaria, pero no suficiente, porque la ciencia es uno de los insumos de la tecnología, pero no el único, y muchas veces ni siquiera el más importante. Es esencial que al menos haya una política económica que incluya entre sus objetivos específicos el de lograr una capacidad autónoma de producción y distribución de tecnología en el circuito económico y que provea, además, de un adecuado sistema de castigos y recompensas para hacer factible la tan mentada conexión entre investigación (e investigadores, por supuesto) y realidad. [...] Simultáneamente [hay que] hacer que la tecnología adquiera un lugar propio en la política cultural, porque si bien es una mercancía –y por eso mismo un elemento esencial de la política económica– es mucho más que eso, pues es una de las expresiones más relevantes de la cultura de una nación.¹⁹

19 Jorge Sabato, entrevista publicada en el diario *La Prensa*, 9/10/1981, reeditada en *Ensayos con Humor*; Buenos Aires, Ediciones de la Urraca, 1983, una recopilación de la revista *Hum@*.

La política en ciencia y tecnología

En la nueva relación entre conocimiento y producción, los sistemas educativos y de investigación científica de cada país adquieren una importancia significativa. En la Argentina, los centros de investigaciones públicos (ANLIS-Malbrán, INTA, INTI, CNEA, Conicet, etc.),²⁰ junto con las universidades nacionales, constituyen la base del sistema científico. El MINCyT es el órgano nacional de política del sistema público de ciencia y tecnología creado en 2007. Sus políticas se instrumentan a través de dos organismos dependientes de él: el Conicet y la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT, llamada habitualmente “la Agencia”).

La Agencia financia actividades de investigación, desarrollo e innovación a través del Fondo Tecnológico Argentino (FONTAR) y del Fondo para la Investigación Científica y Tecnológica (FonCyT) con recursos provenientes del presupuesto nacional y de créditos del Banco Interamericano de Desarrollo, entre otros. Luego de la creación del Ministerio se instrumentó el Fondo Argentino Sectorial (Fonarsec), que también depende de la Agencia y financia proyectos para ampliar capacidades en áreas consideradas prioritarias para el país (tecnología de comunicación e información, agroindustrias, biotecnología, desarrollo social, etc.) y realizar transferencias hacia el sector productivo. El Programa Empretecno (de formación de Empresas de Base Tecnológica), un importante mecanismo del Fonarsec donde Oliverio piensa presentar un proyecto, es un instrumento de gran impacto para utilizar los conocimientos que se generan y desarrollar cadenas productivas.

Asimismo han comenzado a aparecer algunos fondos privados para crear nuevas empresas, especialmente “empresas que crean

20 Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, Instituto Nacional de Tecnología Industrial, Comisión Nacional de Energía Atómica, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas.

empresas” (fábricas de empresas emprendedoras), de manera de reducir los fracasos que afrontan estos emprendimientos durante sus primeros años, facilitar contactos, etc. Dos características que atraen a estos fondos son el talento y el costo competitivo de esta “inteligencia”.

Las universidades nacionales, que es donde se encuentra la mayoría de los investigadores y se publica gran parte de las revistas científicas, cuentan además con recursos propios para realizar I+D, a los que se suma el financiamiento de los organismos recién mencionados y los subsidios internacionales que varias de ellas reciben.

Tienen además un papel central en nuestras sociedades porque allí se forman los profesionales en general y también nuestros futuros gobernantes. A veces los estudiantes no salen tan bien formados o, como sucede en la evolución biológica, el ambiente los cambia y se pierde la formación, pero lo cierto es que la actividad central de las universidades es la educación.

Las tareas de investigación científica que allí se realizan tienen el mismo grado de importancia, en la medida en que aseguran la calidad y actualidad de lo que se enseña. Dicho de otro modo, crean conocimiento o son capaces de actualizar y adaptar el que se genera en otras partes del mundo.

Pero hay un tercer papel que desempeñan, no menor aunque lo realicen tímidamente: el de ser emprendedoras y ocuparse de transferir el conocimiento como instituciones, como cultura universitaria, y no sólo por el hecho de que uno de sus egresados trabaje en una empresa o un profesor haga consultorías.

¿Qué hace un científico cuando está concluyendo exitosamente una investigación que sirve para suplantarse antibióticos usando proteínas que se extraen de organismos animales? Publica su trabajo en una revista internacional, sí, pero ¿solicita una patente? ¿Cómo?, ¿con quién?, ¿con qué financiamiento? ¿Se la vende a una empresa nacional o internacional? ¿No será mejor crear su propia empresa? Todos estos son temas que las

universidades y el Conicet deben plantearse, y de hecho lo están haciendo.

Transformar una nueva idea en un resultado comercial nunca es fácil; en realidad, es algo muy difícil que depende de muchos factores. Asegurarse de que las innovaciones resultantes se traduzcan en beneficios reales en la vida cotidiana es un reto aún mayor. Para esto se necesitan empresas (empresarios, personas) innovadoras que puedan dialogar con los científicos, que vayan a “golpear las puertas de sus laboratorios”, pero también hacen falta políticas generales que perduren en el tiempo.

En varios países del mundo se han establecido programas e iniciativas que contribuyen a traducir la investigación científica en recursos y bienestar social, y también existen en nuestro país. (Acabamos de mencionar algunos del MINCyT y hay otros en el Ministerio de Industria, por ejemplo.) Estos esfuerzos se fundan en una premisa simple: apoyar la innovación no es simplemente motivar a científicos de categoría mundial, a empresas con visión de futuro y a usuarios conocedores de la tecnología. Se trata también de desarrollar las relaciones que existen entre ellos, el Estado y las universidades, ya que esto influye mucho en que las empresas se acerquen a los centros de investigación.

Pero también la industria recurre a los profesionales universitarios para puestos de trabajo, para mantenerse actualizada, brindar consejos e informaciones y crear su imagen corporativa, dado que las universidades del mundo constituyen motores de innovación. Sin embargo, su producto más valioso no es la tecnología, sino el talento. Dado que la innovación es clave para generar ventajas competitivas, el conocimiento que la fortalece es el recurso más importante de la economía moderna. Pero cuidado: la fuerte presión para que las universidades comercialicen sus resultados es riesgosa y puede llevar a debilitar los largos tiempos de maduración de la I+D.

Los Estados Unidos llevan la delantera en el campo de la biotecnología industrial mundial, lo que no es de extrañar si se observan los avances en biomedicina y en ciencias biológicas en ese

país en los últimos cincuenta años –la cantidad de Premios Nobel que han recibido sus científicos puede darnos una cierta idea–. A esto se agregan los sectores industriales existentes, su capacidad para producir y comercializar, y la activa participación de financiamientos adecuados para las “aventuras biotecnológicas”.

Las universidades en ese país comenzaron a tener un lugar destacado sobre todo a partir de 1980, momento en el que se les permitió patentar (y luego vender o licenciar) los resultados de sus investigaciones, aun cuando esos estudios hubieran sido financiados por agencias federales del gobierno nacional. Esto provocó una avalancha de dinero, de ventas y de conflictos educativos, pero facilitó la creación de empresas innovadoras y el continuo traspaso de científicos a la industria y de los conocimientos a la producción.

Las empresas de biotecnología, en promedio, tienen unos veinticinco años; necesitan entre ocho y diez años para equilibrarse (especialmente las biofarmacéuticas) y se crean a diario. No es casual que en su mayoría estén ubicadas en las ciudades cercanas a los principales centros universitarios o de investigación (el cuadro 12 refleja esa estrecha relación).

Cuadro 12. Ubicación geográfica de las empresas de biotecnología en los Estados Unidos*

Estado	Cantidad de empresas
California	267
Massachusetts	130
Nueva Jersey	80
Carolina del Norte	71
Maryland	70
Pensilvania	58
Wisconsin	56
Washington	40

* Datos del año 2000.

Entre otros muchos ejemplos posibles, el de Medicon Valley, la asociación entre Suecia y Dinamarca, es digno de ser destacado y permite pensar en hacer algo similar con Uruguay, un “Río de La Plata Valley” (si el fútbol no nos enfrenta).

Esto podría introducir conflictos de intereses en general, y en los países en desarrollo en particular por sus necesidades económicas y porque, todavía, no cuentan con fuertes políticas y cultura de gestión de estos temas. En nuestro caso, se trata más de unos pocos ejemplos que de un verdadero sistema de transferencia que esté funcionando, si bien en los últimos años se ha avanzado mucho en ese sentido. Esto quiere decir que deberíamos copiar a las universidades estadounidenses, pero con cuidado, adaptando ese modelo a fin de no seguir perdiendo calidad en la enseñanza y en la investigación básica, fuente de toda futura riqueza. ¡Ojalá se nos presentara este problema, ojalá hubiera muchas empresas realizando contratos con nuestras universidades o comprando nuestras patentes!

En Brasil, las empresas de biotecnología están instaladas en San Pablo, Río de Janeiro, Rio Grande do Sul y Minas Gerais. En nuestro país no tenemos demasiadas, pero podemos decir que las principales se encuentran en Buenos Aires y alrededores (Rosario, Córdoba y Santa Fe). Cuba, sobre todo en biotecnología en salud, está a la avanzada en América Latina por sus centros de biotecnología –por ejemplo, el de ingeniería genética, el de inmunología molecular (CIM), los de diagnóstico, las plantas para la producción de vacunas, etc.–, por la formación de su personal, la cantidad de patentes registradas y transferidas y la exportación de productos, lo que ha llevado a decir al doctor Agustín Lage, director del CIM, que la biotecnología “es el puente entre la inmunología (ciencias biológicas) y la salud pública”.

Patentar o no patentar, esa es la cuestión

“¿Podemos patentar el Sol?”, se preguntaba Jonas Salk.

Los institutos nacionales de salud (los famosos NIH de los Estados Unidos) se caracterizan por ser el motor que genera nuevos conocimientos para el crecimiento de la industria farmacéutica. La dirección de esos institutos se encarga de contactar empresas y de asesorar a los científicos sobre sus contratos, es decir, cómo y qué patentar, de qué modo cobrar y cómo evitar los conflictos de intereses.

Esta actividad se generalizó en la mayor parte de las universidades de América del Norte y de Europa, sobre todo a partir de una ley sancionada en los Estados Unidos, la Ley Bay Dohle de 1980, que permite que las universidades patenten los resultados de las investigaciones que realizan con fondos federales.

Las universidades siempre han tenido un papel esencial en el desarrollo de medicamentos y tecnologías, y en especial en biotecnología. Durante mucho tiempo consideraron que patentar era una acción antiética para la ciencia académica y para la salud pública y desde hace algunos años ha comenzado un intenso debate sobre si las patentes promueven la innovación y a quiénes favorecen; pero lo cierto es que el “gusanito” del patentamiento crece día a día. En nuestro medio, desde hace unos pocos años también han aumentado el interés por este tema y la solicitud de patentes, y en los últimos cuatro o cinco años han crecido aún más. De esta forma estamos comenzando a reducir la transferencia tecnológica “ciega”.²¹

Las patentes, además de generar ingresos, forman parte de la responsabilidad social que estas instituciones tienen para lo-

21 D. Codner, P. Becerra y A. Díaz, “Blind Technological Transfer or Technological Leakage: A Case Study from the South”, *Journal of Technology Management & Innovation*.

grar que el conocimiento original que han generado sea utilizado por empresas nacionales o, en casos especiales, extranjeras, para colaborar en el crecimiento de las economías de los países. No obstante, también generan controversias. En este momento, como varias universidades de los Estados Unidos son dueñas de las patentes de algunos medicamentos que tienen un alto impacto social en materia de salud (por ejemplo, los que se utilizan para tratar el sida o para diagnosticar cáncer), que licenciaron a grandes empresas farmacéuticas o de diagnóstico, se propone que, para los países en desarrollo, se deberían liberar esas patentes o vender los productos a precios más bajos. Algo más amplio proponen los Médicos sin Fronteras²² y otras instituciones, como la Organización Mundial de la Salud, para el desarrollo de los medicamentos que esos países necesitan.

La propiedad intelectual (PI) en biotecnología es una especialidad en sí misma, tanto para los negocios y las inversiones como en la jurisprudencia y la filosofía del derecho, la filosofía y la ética. ¿Podemos patentar la vida o algo vivo?²³ Lo que está en la naturaleza, ¿es una invención o un descubrimiento? ¿No tiene novedad? Aislar una proteína o modificar un gen, ¿son usos industriales patentables? Es un tema muy complejo, que ocuparía otro libro entero, y particularmente sensible resulta cuando se relaciona con semillas y alimentos.

Contar con una ley de patentes es algo atinente a las políticas de cada país, vinculado especialmente con su política industrial al ser, como es, un instrumento para desarrollar esa clase de tecnología. Japón, por ejemplo, estableció su ley de patentes a mitad de los años setenta, cuando el país ya estaba industrializado; Noruega adoptó una para salud y medicamentos en la década de

22 Se trata de una organización internacional de ayuda a países con graves problemas en el área de la salud pública. Han recibido el Premio Nobel de la Paz en 1999.

23 No nos referimos a "los vivos" argentinos, porque esos son muchos y de uso público.

1990; Argentina la aprobó a mitad de esa misma década, pero para medicamentos recién se hizo efectiva desde el año 2000.

Las universidades de América Latina en general no tienen el hábito o la cultura de proteger sus resultados y sus desarrollos con una patente. Es cierto que patentar tiene sus costos: no es algo barato y, además, hay que contar con una estrategia de transferencia o de comercialización en el mundo, lo que implica la posibilidad de enfrentar juicios para protegerla. Esto significa gastar mucho dinero si no se cuenta con capacidad financiera para respaldar esas batallas, que son algo característico de la biotecnología.

Actualmente el MINCyT, el Conicet y algunas universidades tienen oficinas dedicadas a la transferencia de tecnología que incluyen especialistas en patentes (no sólo para biotecnología). Las empresas que se dedican a la biotecnología, las de semillas y farmacéuticas tienen expertos en propiedad intelectual o contratan estudios jurídicos.

Pero estas relaciones, a su vez, a menudo son problemáticas. Hasta tienen un capítulo especial: conflicto de intereses, y el conflicto aumenta cuando se trata de medicamentos para salud humana. Un ejemplo fue el caso de Sudáfrica y Brasil respecto de las drogas antirretrovirales (para el tratamiento de sida): ambos gobiernos exigieron que bajaran los precios y amenazaron con no respetar las patentes por razones de humanidad. Otro muy reciente fue el litigio de la empresa Myriad Genetics, que contaba con la propiedad de dos genes relacionados con el cáncer de mama y de ovario. A raíz de una demanda presentada por organismos que representaban a los pacientes, la Corte Suprema de los Estados Unidos falló en contra de Myriad y estableció que no permitiría que se continuara patentando genes humanos, una decisión que podría llegar a afectar los planes de la industria médica y de la biotecnología. El caso de la utilización de los diagnósticos de Myriad para las mutaciones BCRA1 y 2 (siglas en inglés de *Breast Cancer Type 1 y 2*) adquirió notoriedad internacional cuando la actriz Angelina Jolie anunció que se sometería

a una doble mastectomía para reducir su riesgo de cáncer de pecho al ser positiva para estos dos marcadores y muy especialmente por sus antecedentes familiares (madre y tías con cáncer de mama y ginecológico).

Otro ejemplo actual es el relacionado con la posibilidad de patentar secuencias genéticas que surgieron a partir del Proyecto Genoma Humano (PGH): en la pelea casi militante entre los investigadores del lado estatal y los del privado para que el acceso a la información fuese libre, por suerte vencieron los investigadores públicos.²⁴

24 Véase el libro de John Sulston y Georgina Ferri que figura en la Bibliografía.

9. Desde el Sur... canción con todos

Sabían que estaban mucho más al sur, por tanto entre personas que eran aún menos dignas de confianza, entre pillos y embusteros, más excéntricos, más primitivos. [...]

Se advirtieron a sí mismos, como lo hace la gente que se sabe parte de una cultura superior: no debemos abandonar-nos, no debemos descender al nivel de... la jungla, la calle, el yermo, la ciénaga, las colinas (escoja lo que quieras). Puesto que si empiezas a bailar sobre las mesas, a abanicarte, a sentirte adormecido cuando coges un libro, a desarrollar el sentido del ritmo, a hacer el amor cuando te apetece, entonces ya lo sabes. *El sur te ha atrapado.*

Susan Sontag, *El amante del volcán*

En la última década el PGH ha comenzado a establecer una nueva manera de entender la biología humana. Teniendo en cuenta que hay una serie de proyectos genoma (de plantas, bacterias, virus, animales), la mayoría ya terminados como el humano, podemos decir que tenemos una nueva biología funcional. La generalización de estos proyectos nos ha hecho entrar en la era genómica, pero hay que considerar que en biología y biotecnología no todo es genómico. El traslado de estos nuevos conocimientos para obtener nuevas vacunas, medicamentos y diagnósticos es un largo y dificultoso proceso (que ya ha comenzado).

Además del PGH, la clonación de células embrionarias, las neurociencias, los genes y comportamientos, la biología sinté-

tica, la proteómica, los diagnósticos genéticos, la reproducción humana, la medicina regenerativa y nutrigenómica son temas que crecen muy rápido (a veces demasiado), que grupos cada vez más concentrados de científicos, empresarios y funcionarios expertos discuten y evalúan. Por la velocidad con la que aparecen los conocimientos, y por lo especializados que son estos, el resto de la sociedad observa esos avances entre maravillada y asustada, o ambas cosas al mismo tiempo.

Hace poco se cumplieron treinta y cinco años del nacimiento del primer “bebé de probeta”. Por esa época el doctor Robert Edwards, uno de los creadores de la técnica, declaró: “Será posible estudiar la incidencia de las deformaciones genéticas y en un futuro no muy lejano podremos ver la manipulación genética”. El público tiene derecho a preguntarse adónde nos llevará todo esto. Jugar genéticamente con embriones, humanos o no, y en general con las especies es un tema serio y preocupante.

Cuando el médico nos da una receta, apenas con una mínima explicación (que en general no entendemos), si tenemos el dinero o la cobertura social necesaria, compramos lo que nos ha indicado (que bien puede ser un medicamento “transgénico”). Sin embargo, es diferente cuando vamos a la verdulería del barrio o a la del supermercado: no nos resultaría tan fácil comprar el jugo hecho con soja transgénica, y ni qué hablar de los tomates o las bananas “transgénicos” si se vendieran con un cartelito que los identificara como tales.

¿Qué haríamos si nos pusieran un cartel que dijera “tomate hecho por ingeniería genética” y que aclarara que dura veinticinco días, mantiene su color rojo sin ponerlo en la heladera y contiene más vitaminas, por ejemplo, betacarotenos y sustancias, como el licopeno, que tienen potenciales acciones en oncología? (También podríamos pensar en bananas con proteínas para vacunarnos contra infecciones intestinales o con espinaca que nos permitan ser como Popeye.) Lo más probable es que sigamos comprando los productos “naturales” aunque no tengan todos los controles que poseen los “transgénicos”.

El abismo entre las ciencias biológicas (o las ciencias en general) y el mundo de las humanidades y de la vida cotidiana se ensancha día a día. Los científicos hacen muy poco para comunicarse con esas otras culturas. Según el científico Carl Djerassi, uno de los inventores de la píldora anticonceptiva, esto se debe en gran medida a la obsesión del científico por obtener la aprobación de sus colegas, de modo que tiene pocos incentivos para comunicarse con un público más amplio que no contribuirá en nada a acrecentar su reputación profesional.²⁵ Para tratar de construir “un puente”, Djerassi introdujo el concepto de “ciencia en la ficción”.

La manera en la que nos enteramos de estos avances, quiénes los realizan y por qué, está muy relacionada con la posibilidad de utilizar adecuadamente la biotecnología (y las tecnologías en general) para todos o sólo para unos pocos. Es un tema que preocupa mucho a los gobiernos, a los investigadores y, sobre todo, a las sociedades, y es lo que se denomina “percepción pública de la biotecnología”.

Hay varias formas para que estos dos mundos, el de los “expertos” y el de la sociedad, se acerquen: cafés científicos, charlas, videos, etc. Una actividad desarrollada durante los últimos años fue crear grupos de ciudadanos que se reúnen durante algunos días con científicos para entender y debatir cómo usar los beneficios de la biotecnología y de qué modo controlar sus riesgos. En Europa esta actividad se llevó a cabo a través de los llamados “grupos *consensus*”. En Brasil una de las acciones fue un “Juicio a los OGM” desde la perspectiva de los productores y de las personas de las zonas más pobres, para evaluar si debían, y podían, participar en decisiones sobre el uso de tecnologías de avanzada que los involucran en forma directa.

25 Carl Djerassi, *Inmaculada concepción furtiva. El sexo en la era de la reproducción mecánica*, México, FCE, 2002.

En la Argentina, durante el año 2000, se efectuaron dos reuniones de grupos de ciudadanos: en la primera, realizada en Avellaneda (Buenos Aires), se debatió sobre el PGH, la genética y sus aplicaciones en la salud; la segunda, que tuvo como eje las plantas transgénicas, se realizó en Pergamino (Buenos Aires). La preocupación por estos temas llevó a desarrollar programas y actividades de comunicación, difusión y educación en todo el país a través de los centros de investigación, universidades, etc. Un ejemplo fue el congreso REDBIO (Red de Biotecnología Vegetal) de fines del 2003, que tuvo como lema “Biotecnología y sociedad: diálogos para un desarrollo sostenible”. En la sesión inaugural se representó una obra de teatro de Carl Djerassi sobre reproducción humana realizada por el grupo de “ciencia en el teatro” del INTI, y luego hubo un amplio debate. El año pasado el MINCyT dio un paso muy importante en este sentido al crear el Programa Nacional de Popularización de la Ciencia y la Innovación, que “busca profundizar el acercamiento de la ciencia y la innovación a la sociedad con el propósito de contribuir a la apropiación social del conocimiento y a la formación de una ciudadanía responsable”.

Dialogar, dialogar...

Este título no es el eslogan de un partido político sino una necesidad de las sociedades modernas, y mucho más en la relación entre nuevas tecnologías y sociedad.

Desde sus orígenes en la década de 1970, la biotecnología ha estado acompañada en forma constante por el debate: seguridad en los laboratorios, temas éticos relacionados con la posibilidad de modificar el genoma de un organismo o los efectos de las plantas transgénicas sobre el medio ambiente. Esto llevó a que no se desarrollara de manera aislada, como ha sucedido con otras tecnologías de producción, y que creciera una especialidad multidisciplinaria: la bioética. Que la sociedad en general, los

consumidores y los funcionarios, en especial, acepten una tecnología determina su éxito o fracaso, incluso a la hora de hacer negocios y desarrollar industrias.

Tal vez un ejemplo paradigmático sea la demanda de la asociación Abuelas de Plaza de Mayo a los investigadores para que estudiaran y resolvieran un problema que en ese momento no parecía tener solución (véase la Bibliografía). Se trataba de poder identificar a los hijos de los “desaparecidos” con la dificultad de que las pruebas de sangre existentes en esas épocas no podían dar resultados al estar ausentes los padres, por lo que se necesitaba un nuevo procedimiento. Estela de Carloto relata con gran sensibilidad los comienzos de sus búsquedas, cuando ingresaban en maternidades para ver las caras de los niños recién nacidos e identificar a sus padres: cosa imposible, como se dieron cuenta al tercer ensayo. Fue así que se plantearon que la ciencia y los científicos podrían darles una respuesta. De esta forma, los sectores sociales se integran con los científicos para formular demandas, preguntas, preocupaciones y orientar los resultados de la investigación. También hay que resaltar que, con el trabajo de Abuelas, se le pudo quitar a la palabra “genética” la connotación negativa que tenía, para pasar a pensarla como un instrumento que beneficia a las personas.

Los grupos que tienen opiniones opuestas pueden elegir dos caminos: el conflicto o el diálogo (jugar para River o Boca, para el Real Madrid o el Barcelona). La estrategia del diálogo empieza aceptando las distintas opiniones, como en una democracia constituida y respetada, y permite que todos los involucrados aprendan algo. Para esto se deben tener en cuenta las opiniones y necesidades del otro y, en especial, las de la mayoría de la población con necesidades de alimentos y medicamentos. Por supuesto que es lícito hacer negocios, crear industrias o ganar dinero, pero debe hacerse de manera equilibrada –sobre todo cuando se tiene el poder de manejar nuestros genes y los de las otras especies– y cuidando el medio ambiente.

A medida que fue creciendo, el término “biotecnología” comenzó a adquirir un nuevo significado para más gente y ha ido

perdiendo ese manto de oscuridad y exotismo que lo envolvía. Muchos industriales y políticos creen que está todavía muy asociada a la investigación científica y que tarda demasiado en producir éxitos comerciales, mientras que otras personas la relacionan sólo con la ingeniería genética o con los cambios genéticos y les provoca temor.

Los científicos deben hacer comprender que el camino para que los productos lleguen al mercado es largo y demanda tiempo, que no hay soluciones mágicas, pero que las ventajas que trae aparejada la biotecnología son enormes. No hay un Harry Potter que permita asegurar éxitos industriales en esta área. Las reglas son las mismas que las de los otros negocios: contar con productos correctos, efectivos, confiables, con precios competitivos; identificar correctamente el mercado y las estrategias que se deben desarrollar. Y, después, salir a vender.

Transferir la tecnología desde el laboratorio al mercado depende de la capacidad para reconocer las oportunidades del mercado (y, si el mercado no existe, hay que crear uno tratando de no morir en el intento) y de contar con una gestión gerencial muy especial, capaz de coordinar el trabajo de los diferentes actores involucrados y, por supuesto, de contar con los recursos financieros que permitan mantener las iniciativas hasta que lleguen las ganancias.²⁶

Habrà que tener en cuenta que los conocimientos avanzan en forma permanente, y que la biotecnología es producto de un “casamiento” entre ciencia, ingeniería y negocios. Y como sabemos, el éxito de los matrimonios depende por completo del

26 Tal vez un ejemplo exitoso de transefencia de tecnología desde la universidad que creó un mercado nuevo sea esta colección: comenzó en la editorial de la UNQ y pasó luego a Siglo XXI Editores, lo que le permitió ampliar su campo de acción. Hoy en día es rentable, se cocomercializó con el diario *La Nación* y se distribuyó en quioscos, con un resultado similar al que había logrado Boris Spivacow con Eudeba en los años sesenta con la colección “Ciencia para todos”.

entendimiento entre las partes (y de que los vecinos –en este caso la sociedad– piensen bien de uno).

¿Para qué la biotecnología? Como dijo Oliverio, se gasta más en implantes de senos o en Viagra® que en investigación sobre el mal de Alzheimer. ¿Será que estamos destinados a no recordar para qué hacemos lo que hacemos?

La biotecnología puede utilizarse con criterio humanista siempre que sepamos aprovecharla. En definitiva, sólo es una tecnología que puede ayudar a que vivamos mejor. Espero que este libro contribuya de algún modo a lograrlo.

Anexo

Cuarenta años que conmovieron al mundo

La moderna biotecnología nació cuando Genentech, en 1976, logró expresar proteínas humanas en bacterias. Como ya vimos, la insulina humana fue la primera, en 1978. La empresa Eli Lilly comenzó a comercializarla en 1982. Luego la tecnología dio un gran salto con la invención de la PCR en 1983. El mundo y nuestras vidas serían muy diferentes sin estas técnicas.

Veamos algunos números: si se consideran sólo la industria biofarmacéutica, los cultivos transgénicos y la biotecnología industrial, la bioeconomía de los Estados Unidos generó 350 000 millones de dólares en 2012, lo que representa el 2,5% del producto bruto interno (PBI). Por su parte, la industria de semiconductores generó aproximadamente 322 000 millones de dólares. En función de las múltiples tecnologías emergentes, en especial los avances en la síntesis del ADN (más las tecnologías genómicas), es imposible ignorar la importancia que estas bioindustrias tienen en este siglo.

No se puede predecir con certeza qué tecnologías existirán dentro de treinta años, pero sí podemos afirmar que la sociedad y la economía mundial dependerán cada vez más de los asombrosos avances de la biotecnología.

Para conmemorar el 30° aniversario de esta impactante tecnología, mencionaremos brevemente algunos de los hechos más destacados, a partir del ADN y la biotecnología moderna, que no habrían existido sin sus aportes. Esta es una adaptación y elaboración a partir del artículo “30 Captivating Facts about a Biotech Breakthrough”, *USA Today*, 10/12/2013, y de otras fuentes.

Antecedentes

1973 Los científicos logran por primera vez transferir ADN de un organismo a otro. Stanley Cohen, Annie Chang y Herbert Boyer ensamblan fragmentos de ADN viral y bacteriano cortado con la misma enzima de restricción y crean un plásmido recombinante. Luego lo introducen en la *E. coli* y así producen el primer organismo recombinante, transgénico o GM.

1975 Conferencia de Asilomar. Los científicos piden al gobierno de los Estados Unidos que adopte normas para regular la experimentación con ADNr, e insisten en el desarrollo de cepas de bacterias “seguras” que no salgan del ámbito del laboratorio.

Por su parte, Georges Kohler y el argentino César Milstein fusionan células para producir AcMc.

1977 Genentech informa la producción de la primera proteína humana fabricada en bacterias: la somatostatina. Se la consideró el hito que marcaba el advenimiento de la *Age of Biotechnology* (“era de la biotecnología”).

1978 Se produce insulina recombinante humana por primera vez.

1979 Se sintetiza HCH por primera vez.

1980 Se erradica mundialmente la viruela (*smallpox*) luego de veinte años de vacunación.

La Corte Suprema de los Estados Unidos aprueba la primera patente sobre un organismo: una bacteria obtenida por ingeniería genética que puede degradar petróleo.

1982 Se comienza a comercializar insulina humana recombinante tras la aprobación de la FDA.

Se desarrolla la primera vacuna recombinante para ganado.

Los impactos: treinta años

- 1983** Kary Mullis y otros investigadores de Cetus Co. inventan una técnica para multiplicar secuencias de ADN *in vitro* a través de la reacción en cadena de la polimerasa [PC, por sus siglas en inglés]. Se la considera una de las técnicas más revolucionarias en biología molecular de la década.
- 1984** Alec Jeffreys introduce las técnicas de “huellas de ADN” (*DNA fingerprints*) para identificar personas. Fue ampliamente utilizada y de gran importancia en Argentina para reconocer hijos de desaparecidos.
- 1986** La FDA aprueba la primera vacuna recombinante para humanos contra la hepatitis B.
- “Test de abuelidad”: por demanda de las Abuelas de Plaza de Mayo, equipos de investigadores argentinos e internacionales desarrollan esta técnica que permite identificar hijos de desaparecidos. En paralelo se crea el Equipo Argentino de Antropología Forense (Argentina).
- 1988** Dos biólogos moleculares de Harvard, Philip Leder y Timothy Stewart, obtienen la primera patente de un animal GM que es susceptible de desarrollar cáncer de mama (¡patentamos animales!).
- Genencor International Inc. obtiene una patente por una enzima recombinante para usar en detergentes.
- 1990** Se realiza la primera terapia génica exitosa en un niño de 4 años que sufría un desorden inmune (deficiencia de la enzima adenina deaminasa), lo que plantea discusiones éticas en los centros académicos y en los medios.
- La quimosina, producida utilizando la tecnología del ADN_r, se convierte en la primera enzima para uso en alimentos

(fabricación de quesos). Hasta el 90% del queso duro producido en los Estados Unidos se produce con ella.

Se publica el libro *Parque jurásico*, de Michael Crichton.

Una empresa nacional produce la eritropoyetina humana recombinante y la comercializa en el país al mismo tiempo que las compañías internacionales (Argentina).

1992 En los Estados Unidos se aprueba la somatotropina bovina (BST), que incrementa la producción de leche en las vacas lecheras. Como plantea problemas éticos y económico-sociales, no se comercializa en todos los países.

1996 Comienza a comercializarse la primera semilla transgénica de soja resistente al glifosato.

Se aprueba la comercialización de la soja tolerante al glifosato (Argentina).

1997 Dolly: primera oveja clonada a partir de una célula adulta mediante transferencia nuclear. Posteriormente aparecerán Polly y otras "ollies".

En los Estados Unidos se aprueba el primer AcMc (rituxan) para tratamiento del cáncer (linfoma no Hodgkin).

2003 El PGH anuncia que ha completado la secuencia del genoma humano y muestra que biológicamente no somos muy especiales: el 99,9% del ADN de cualquier ser humano es exactamente el mismo que el del resto. (Ese 0,1% restante es lo que nos hace únicos.)

La empresa Biosidus obtiene por primera vez una ternera transgénica (Mansa), cuya leche contiene HCH (Argentina).

2006 La FDA aprueba la vacuna recombinante contra el Papilloma virus humano (HPV), la primera vacuna contra esa enfermedad.

- 2009** En los Estados Unidos se aprueba la antitrombina humana recombinante, producida en cabras. Se trata del primer biofármaco producido en animales GM.
- 2010** Secuenciamiento de ADN: ya hay equipos, investigadores y empresas que comienzan a realizar secuencias de genomas humanos a bajos costos. Así, entre otras cosas, nos enteramos de que los seres humanos compartimos alrededor del 98% de nuestros genes con los chimpancés, el 92% con los ratones, el 76% con el pez cebra, el 51% con las moscas de la fruta, el 26% con el berro (un tipo hierba) y el 18% con la bacteria *E. coli*.
- 2011** La compañía pionera en biología sintética Amyris desarrolla levaduras para producir ácido artemisinínico, el compuesto antimalárico más eficaz del mundo, y farneseno, una importante molécula con múltiples aplicaciones.
- Investigadores del Conicet obtienen el primer bovino genéticamente modificado del país, que en su edad adulta producirá leche semejante a la leche materna dado que contendrá lactoferrina y lisozima (Argentina).
- Se autoriza la siembra comercial de un poroto resistente a virus desarrollado completamente por una institución pública nacional (Embrapa) (Brasil).
- 2012** Se anuncia el borrador del genoma del trigo realizado por un equipo de investigadores internacionales.
- Gevo, Butamax y Green Biológicos producen biobutanol a partir de levaduras y bacterias. BioAmber y Genomatica producen BDO (1,4-butanediol) a través de la fermentación.
- Investigadores del Conicet, de la Universidad Nacional del Litoral y del laboratorio argentino Bioceres descubren y patentan la modificación genética de semillas a partir de la inserción de un gen de girasol –gen HB4–, que generará

especímenes más resistentes al incrementar notablemente la tolerancia al estrés hídrico y salino. (Argentina)

2013 El mundo celebra el 60º aniversario del descubrimiento de la estructura de la doble hélice del ADN hecho por Watson y Crick.

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) registra el primer medicamento original del sur, el racotumomab (nombre comercial: Vaxira®), un AcMc con acción de vacuna terapéutica contra el cáncer, destinada al tratamiento de tumores sólidos, desarrollada por un consorcio público-privado integrado por el Centro de Inmunología Molecular de La Habana, Cuba e investigadores de la Universidad de Buenos Aires y de la Universidad Nacional de Quilmes, junto con la empresa Elea SA (Argentina).

Bibliografía comentada

Como estamos hablando de una tecnología, las fuentes de información son tanto las personales como las revistas científicas, los diarios nacionales e internacionales, como las revistas de economía y política y todas las fuentes a las que se puede acceder por Internet. Van entonces sólo unas pocas y básicas recomendaciones.

Abuelas de Plaza de Mayo, *Las Abuelas y la genética. El aporte de la ciencia en la búsqueda de los chicos desaparecidos*, Buenos Aires, Asociación Abuelas de Plaza de Mayo, 2008.

Cuenta la historia de cómo un grupo de mujeres sin demasiados conocimientos en ciencia logró que los científicos trabajaran juntos para poner la genética al servicio de la vida. Un ejemplo del modo en que la demanda social puede producir innovadores desarrollos tecnológicos.

Bergel, Salvador y Díaz, Alberto (orgs.), *Biotecnología y sociedad*, Buenos Aires, Ciudad Argentina, 2001.

Este libro contiene las presentaciones realizadas en el Primer Seminario Internacional de Biotecnología y Sociedad realizado en Buenos Aires en noviembre de 2000. Cubre de manera amplia los diferentes aspectos de la biotecnología, desde los desarrollos en salud y en el sector agropecuario hasta los temas éticos, legales y de percepción pública, presentados por los principales investigadores nacionales y de Iberoamérica.

Bisang, Roberto (y cols.), *Biotecnología y desarrollo. Un modelo para armar en la Argentina*, Buenos Aires, Prometeo-Universidad Nacional de General Sarmiento, 2006.

Estudio sobre biotecnología y producción en Argentina de medicamentos, alimentos y semillas realizado por un grupo de investigadores.

Correa, Carlos M. (y cols.), *Biotecnología: innovación y producción en América Latina. Universidad, empresa, propiedad intelectual, bioseguridad*, Buenos Aires, CBC-UBA, 1996.

Este libro presenta los principales resultados de una investigación realizada con el apoyo del International Development Research Center de Canadá para estudiar el estado de la innovación en biotecnología en Argentina, Brasil, Colombia, Chile y Uruguay.

Además de exponer la situación de las ciencias biológicas en esos países y sus aplicaciones, detalla las actividades de las principales empresas en biotecnología y temas relevantes para su desarrollo, como la bioseguridad y las patentes.

Díaz, Alberto, *La revolución silenciosa. Biotecnología y vida cotidiana*, Buenos Aires, Capital Intelectual, 2010.

Un recorrido por diferentes temas y aspectos de la biotecnología: empresas de biotecnología, investigación y desarrollo, derechos humanos, etc.

Díaz, Alberto y Golombek, Diego (comps.), *ADN. 50 años no es nada*, Buenos Aires, Siglo XXI Editores, 2004.

Este libro celebra el aniversario de la descripción de la estructura del ADN, que dio comienzo a la biología molecular, y repasa lo acaecido en la ciencia biológica desde mediados del siglo XX hasta el presente. Partiendo de la parte histórica

y de las nociones básicas de la biología molecular, expone el uso y las repercusiones de la biotecnología en salud y alimentos. Por último, tiene capítulos dedicados a la percepción pública del Proyecto Genoma Humano y a temas legales y éticos. Fue escrito, en su gran mayoría, por investigadores argentinos.

Folgarait, Alejandra, *Manipulaciones genéticas. Qui-meras y negocios de laboratorio*, Buenos Aires, Tesis-Norma, 1992.

La autora es psicóloga de formación y una de las principales periodistas científicas de Argentina por vocación. En este libro pionero expone de manera amena y con mucha información las distintas facetas de la biotecnología, desde los negocios hasta los delicados temas éticos y de patentes.

Gutman, Graciela, “Hacia una tipología de empresas. Biotecnología en Argentina”, Documento de trabajo del Centro de Estudios Regionales Urbanos (CEUR),– 1, septiembre de 2010.

Un estudio profundo sobre las empresas argentinas de biotecnología, sus características, producciones, desarrollos.

Gutman, Graciela y Lavarello, P., “Biotecnología Industrial en Argentina. Estrategias empresariales frente al nuevo paradigma”, Letra Prima y CEUR-CONICET, abril de 2014, 1ª ed., Buenos Aires, Gran Aldea Editores, 2014. E-book.

Es un libro resultado de una extensa investigación de la biotecnología industrial a nivel internacional y en nuestro país. Muy bien elaborado y con reflexiones sobre políticas públicas, en especial industriales. En la Argentina, trata sobre todo el sector salud y el sector de la industria láctea.

Kornberg, Arthur, *La hélice de oro. Aventuras biotecnológicas: el recorrido de la ciencia a los negocios*, Buenos Aires, Universidad Nacional de Quilmes, 2001.

El autor, Premio Nobel de Medicina en 1959 por la descripción de la síntesis enzimática del ADN, cuenta la participación de un gran número de investigadores estadounidenses en la creación de las primeras empresas de biotecnología de la década de 1980. Trata, entre otros temas, las relaciones entre universidades y empresas, el rol determinante de los gerentes (*managers*) en las nuevas compañías biotecnológicas y acerca de cómo financiarlas. Un libro ágil y educativo sobre las “aventuras” entre conocimiento y empresas.

Milstein, César, *Los anticuerpos monoclonales. La curiosidad como fuente de riqueza*, Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA, 2000.

Este libro transcribe la conferencia dictada por Milstein en el Aula Magna de esa facultad el 15 de diciembre de 1999 y contiene además una pequeña biografía de Milstein. Cuenta de manera amena cómo la aventura y la curiosidad lo llevaron a hacer ciencia y su historia en relación con los anticuerpos y la inmunogenética.

Muñoz de Malajovich, Maria Antonia, *Biotecnología*, 2ª ed., Buenos Aires, Universidad Nacional de Quilmes, 2013.

En este actualizado libro se encuentra, de manera profunda y ágil, todo lo que es y hace la biotecnología, particularmente sus aplicaciones industriales, agrícolas, en alimentos, energía, etc. como parte de la influencia que tiene en todos nosotros.

Pellegrini, Pablo A., *Transgénicos. Ciencia, agricultura y controversias en la Argentina*, Buenos Aires, Universidad Nacional de Quilmes, 2013.

Esta obra desarrolla los múltiples vínculos entre la biotecnología y la sociedad, narra la historia de la obtención de los primeros transgénicos en Argentina y el mundo, y los marcos regulatorios y las controversias que hubo sobre el tema.

Portnoff, André-Yves y Thomas, Daniel, *Repensar las ciencias de la vida. Una mirada sistémica que revoluciona las biotecnologías*, Buenos Aires, Capital Intelectual, 2009.

Una sabia reflexión sobre las aplicaciones de las ciencias de la vida, con una mirada amplia y no determinista que analiza ventajas y riesgos.

Revista *Encrucijada de la Universidad de Buenos Aires*.

Posee dos números enteramente dedicados a la biotecnología que cubren casi todos sus aspectos. Sobre todo, reflejan lo que se hace y hay en Argentina: el 3 (1995) y el 5 (2001). (También hay números posteriores sobre el tema.)

Rifkin, Jeremy, *El siglo de la biotecnología. El comercio genético y el nacimiento de un mundo feliz*, Barcelona, Crítica-Marcombo, 1999.

El autor, abogado y economista, es uno de los primeros y más agudos críticos de la biotecnología. En este libro describe todos los aspectos de la disciplina, sus resultados y sus aplicaciones actuales y futuras basándose en muy buena documentación.

Sasson, Albert, *Alimentación y nutrición. Un desafío contemporáneo para la biología, la medicina y la biotecnología*, Bogotá, Universidad Javeriana, 2013.

El autor es un especialista en biotecnología y países en desarrollo que tiene unos treinta libros publicados. El que aquí mencionamos es el último traducido al castellano. Allí subraya las complejas relaciones entre alimentos y salud a lo largo

de las civilizaciones: los aromas y comidas del pasado, los valores familiares y las culturas de antaño. Una de las ideas centrales que plantea es que, a través de la investigación en alimentos y la biotecnología, la globalización está convirtiendo a los alimentos en productos locales. Del mismo autor: *From green to white biotechnology: great challenges, urgent solutions*, Rabat, Marruecos, Hassan II Academy of Science and Technology, y *Biotechcorp*, Malasyan Biotechnology Corporation, 2013.

Sulston, John y Ferri, Georgina, *El hilo común de la humanidad. Una historia sobre la ciencia, la política, la ética y el genoma humano*, Madrid, Siglo XXI Editores, 2003.

John Sulston encabezó el equipo británico que participó en la secuenciación del genoma humano y obtuvo el Premio Nobel de Medicina o Fisiología en el año 2002. Con la periodista G. Ferry, relata su historia personal como investigador y nos lleva al interior de una de las empresas científicas internacionales más ambiciosas. Además, pone al descubierto los juegos políticos, los intereses personales, los problemas éticos y los conflictos de propiedad intelectual en la biotecnología.

Páginas de Internet

Presentaremos sólo unos muy pocos ejemplos porque es casi infinito el número de sitios de interés, que se amplía día a día, y, además, son fáciles de encontrar con los buscadores.

www.scidev.org: red de información gratuita sobre ciencia y tecnología en los países en vías de desarrollo. Hay muchos datos sobre biotecnología y tienen una sección para América Latina en castellano.

www.mincyt.gob.ar: sitio del MINCyT, en el que figuran todas sus actividades, que incluye asimismo, entre otras cosas, documentos, financiamientos, divulgación y publicaciones.

www.pharma.org: sitio de las empresas farmacéuticas de los Estados Unidos. Recomendado para conocer los medicamentos en uso y los que están en desarrollo.

www.bio.org: página de la asociación de empresas de biotecnología de los Estados Unidos (incluye las farmacéuticas, agroquímicas, etc.). Contiene toda la información sobre producción industrial y debates políticos, comerciales y hasta los éticos.

www.europabio.org: sitio de las empresas de biotecnología de la Unión Europea.

www.ciencia-hoy.retina.ar: página de la revista *Ciencia Hoy*. En casi todos sus números hay artículos sobre ciencias biológicas, y sus aplicaciones en salud o agricultura, escritos por los mejores investigadores nacionales o del exterior de manera accesible, interesante y profunda. En general vale la pena leer la revista en su totalidad (se puede comprar en los quioscos).

www1.eere.energy.gov/bioenergy/biomass_2013.html: sitio del Departamento de Energía de los Estados Unidos donde se informa acerca del uso de los proyectos sobre biomasa para diferentes aplicaciones industriales, especialmente en energía.

www.porquebiotecnologia.com.ar: programa de educación, difusión e información sobre biotecnología muy actualizado, especialmente para el sector agroalimentario. Envían boletines gratuitos por Internet.

www.foarbi.com.ar; www.cabiotec.com.ar: sitio del Foro Argentino de Biotecnología y de la Cámara Argentina de Biotecnología. Tiene datos sobre las empresas que los integran

e información general sobre la industria biológica en el país y en el exterior.

www.unido.org/biotech: es el sitio de la Organización de Naciones Unidas para el desarrollo Industrial. Tiene información sobre biotecnología, en especial acerca de los países en desarrollo.

www.recap.com: sitio de una empresa de capital de riesgo con ofertas sobre sus actividades y acceso a sus bancos de datos sobre productos en desarrollo y diferentes compañías.

www.argenbio.org: página del Consejo Argentino para la Información y el Desarrollo de la Biotecnología, cuya misión es divulgar información sobre biotecnología (especialmente vegetal), contribuyendo a su comprensión a través de la educación y estimulando su desarrollo.

Glosario

ADN (Acido desoxirribonucleico): ácido nucleico formado por nucleótidos, en los que el azúcar es desoxirribosa y las bases nitrogenadas son adenina, timina, citosina y guanina. Codifica la información para la reproducción y funcionamiento de las células y para la replicación de la propia molécula de ADN.

ADNr (ADN recombinante): molécula de ADN formada por recombinación (unión) de fragmentos de ADN de diferentes orígenes. Se construye mediante la unión de un fragmento de ADN (por ejemplo, humano) con un vector (por ejemplo, un plásmido circular bacteriano). El ADN recombinante se multiplicará en una determinada célula en la que pueda reproducirse fácilmente el vector. La proteína que codifica se denomina “proteína recombinante”.

Anticuerpos (o inmunoglobulinas): proteínas de alto peso molecular fabricadas por el organismo animal que reconocen específicamente los antígenos que los provocan.

Anticuerpos monoclonales (AcMc): anticuerpo muy específico que puede ser creado en laboratorio a partir del cultivo de células y reconoce una pequeña estructura química del antígeno original. Proviene de un solo clon de linfocitos B.

Antígeno: toda estructura química (proteínas, virus, células) que provoca la formación de anticuerpos.

Biochips (también denominados ADN chips o *microarrays*): equipos que permiten determinar de manera rápida y segura pequeñas diferencias en las secuencias genéticas o visualizar el perfil de la expresión genética.

Bioinformática: uso de las tecnologías de la información (informática) en biología y biotecnología, de gran importancia en el secuenciamiento del genoma humano. Es una de las especialidades de la biotecnología de mayor desarrollo en los últimos años.

Biorrefinería: medios de producción que integran procesos de conversión de la biomasa para producir combustible, energía y productos químicos a partir de ella. Son similares a las refinerías de petróleo, pero parten de materias primas renovables.

Capital de riesgo: está constituido, y opera, según las normas del derecho privado y puede recibir aportes públicos y/o privados. Invierte en empresas tecnológicas con el objeto de maximizar el valor del capital a través de la valoración que ellas consigan alcanzar luego.

Clonación: método de multiplicación celular *in vitro*, asexual, que permite obtener copias exactas de las células seleccionadas. Esas células pueden contener un “transgén” (por ejemplo, el de insulina humana en una bacteria) y su clonación sirve para producir proteínas recombinantes (véase ADN_r). En los laboratorios se utiliza esta palabra como sinónimo de aislar un gen y expresar una proteína.

Clones: grupo de células o de organismos de idéntica constitución genética entre sí y con el antepasado común del que proceden por división binaria o por reproducción asexual.

Farmacogenómica: diseño de fármacos (medicamentos) específicos en función de las secuencias genéticas de

grupos humanos. Su objetivo es producir medicamentos ajustados a las necesidades del paciente, más eficaces y que no provoquen efectos secundarios.

Fermentación: conversión biológica anaeróbica (sin oxígeno) de las moléculas orgánicas, generalmente hidratos de carbono, en alcohol, ácido láctico y gases, mediante la acción de ciertas enzimas o células de bacterias o levaduras. De manera general, el término hace referencia a menudo a bioprocesos que no están estrictamente relacionados con la fermentación.

Gen: unidad física y funcional del material hereditario que determina un carácter del individuo y que se transmite de generación en generación. Su base material es una porción de cromosoma que codifica la información mediante secuencias de ADN (véase ADN).

Genética: ciencia que trata sobre la reproducción, herencia, variación y el conjunto de fenómenos y problemas relativos a la descendencia.

Genoma: conjunto de todos los genes (véase Gen) de un organismo, de todo el patrimonio genético almacenado en el conjunto de su ADN (véase ADN) o de sus cromosomas.

Ingeniería genética: conjunto de técnicas utilizadas para introducir un gen (véase Gen) extraño (heterólogo) en un organismo con el fin de modificar su material genético.

Micropropagación: técnica de multiplicación de vegetales a través de la utilización de cultivos *in vitro* (en el laboratorio). De esta manera se pueden obtener plantines idénticos a la planta madre y libres de enfermedades. Luego se siembran en viveros.

OMG (Organismo Modificado Genéticamente): todo organismo cuyo material genético ha sido modificado por

la introducción de material proveniente de otro organismo (por ejemplo, una bacteria que recibió el gen de la insulina humana es un OMG y las plantas a las cuales se les ha introducido el gen [véase Gen] de resistencia a un insecto también lo son).

Patente: derecho exclusivo de la propiedad sobre un invento como contrapartida social a la innovación. Este monopolio otorga al propietario el derecho legal de actuar contra cualquiera que explote la aplicación patentada sin su consentimiento.

Patógeno: productor o causante de enfermedad.

Péptido: polímero o cadena de aminoácidos.

Plásmido: fragmento circular de ADN (véase ADN) que contienen varios genes (véase Gen) y se encuentra dentro de ciertas bacterias. Actúa y se replica de forma independiente al ADN bacteriano y puede pasar de una bacteria a otra. Se utiliza como vector (véase Vector) en ingeniería genética (véase Ingeniería genética).

Técnica de recombinación del ADN: conjunto de técnicas de manipulación genética que emplea la recombinación *in vitro* asociada a la inserción, réplica y expresión del ADN (véase ADN) extraño dentro de células vivas.

Terapia génica: conjunto de los procesos destinados a la introducción *in vitro* o *in vivo* de un gen (véase Gen) normal en células somáticas en las que ese mismo gen es anormal y provoca una deficiencia funcional que origina enfermedades, con el fin de corregir esa patología.

Vector: portador que transfiere un agente de un huésped a otro. Sistema que permite la transferencia, expresión

y replicación de un ADN (véase ADN) extraño en células huésped para su posterior clonación (véase Clonación). Puede ser una molécula de ADN (plásmido bacteriano, microsoma artificial de levadura o de bacteria) o de un virus defectuoso.

Títulos de la colección

Ciencia que ladra... Serie clásica

1. El desafío del cangrejo

Avances en el conocimiento, prevención y tratamiento del cáncer

Daniel F. Alonso

2. El cocinero científico

Cuando la ciencia se mete en la cocina

Diego Golombek, Pablo Schwarzbaum

3. Un mundo de hormigas

Patricia J. Folgarait, Alejandro G. Farji-Brener

4. Plantas, bacterias, hongos, mi mujer, el cocinero y su amante

Sobre interacciones biológicas, los ciclos de los elementos y otras historias

Luis G. Wall

5. Guerra biológica y bioterrorismo

Martín Lema

6. El huevo y la gallina

Manual de instrucciones para construir un animal

Gabriel Gellon

7. Ahí viene la plaga

Virus emergentes, epidemias y pandemias

Mario E. Lozano

8. Una tumba para los Romanov

Y otras historias con ADN

Raúl Alzogaray

9. El mejor amigo de la ciencia

Historias con perros y científicos

Martín De Ambrosio

10. El mar

Hizo falta tanta agua para disolver tanta sal

Gustavo Lovrich, Javier Calcagno

11. Cielito lindo

Astronomía a simple vista

Elsa Rosenvasser Feher

12. La matemática como una de las bellas artes

Pablo Amster

13. Demoliendo papers

La trastienda de las publicaciones científicas

Diego Golombek (comp.)

14. Matemática... ¿estás ahí?

Sobre números, personajes, problemas y curiosidades

Adrián Paenza

15. Bío... ¿qué?

Biología, el futuro llegó hace rato

Alberto Díaz

16. Agua salada y sangre caliente

Historias de mamíferos marinos

Luis Cappozzo

17. Qué es (y qué no es) la evolución

El círculo de Darwin

Luciano Levín, María Susana Rossi

18. Matemática... ¿estás ahí? Episodio 2

Adrián Paenza

19. Sexo, drogas y biología

(y un poco de rock and roll)

Diego Golombek

20. El elixir de la muerte

Y otras historias con venenos

Raúl Alzogaray

21. La física en la vida cotidiana

Alberto Rojo

22. Había una vez el átomo

O cómo los científicos imaginan lo invisible

Gabriel Gellon

23. Matemática... ¿estás ahí? Episodio 3,14

Adrián Paenza

24. Viejos son los trapos

De arqueología, ciudades y cosas que hay debajo de los pisos

Daniel Schavelzon, Ana Igareta

25. Cortar y pegar

Trasplantes de órganos y reconstrucción del cuerpo humano

Pablo Argibay

26. Causas y azares

La historia del caos y de los sistemas complejos

Gabriel Mindlin

27. El barman científico

Tratado de alcoholología

Facundo Di Genova

28. Matemática... ¿estás ahí? Episodio 100

Adrián Paenza

29. Elogio del desequilibrio

En busca del orden y el desorden en la vida

Marcelino Cereijido

30. El científico también es un ser humano

La ciencia bajo la lupa

Pablo Kreimer

31. El deportista científico

Por qué las pelotas no doblan y otras jugadas de laboratorio

Martín De Ambrosio

32. Simetría

Izquierda y derecha, antes y después, chico y grande en el mundo

Elsa Rosenvasser Feher

33. Matemática... ¿estás ahí?

La vuelta al mundo en 34 problemas y 8 historias

Adrián Paenza

34. Viaje a las estrellas

De cómo (y con qué) los hombres midieron el universo

Guillermo Abramson

35. ¡Matemática, maestro!

Un concierto para números y orquesta

Pablo Amster

36. La ciencia del color

Historias y pasiones en torno a los pigmentos

Ana von Rebeur

37. El jugador científico

Por qué perdemos al póker, la lotería, la ruleta...

Ariel Arbiser

38. ¡Qué porquería las hormonas!

Sobre granitos, crecimiento, sexo y otras señales en el cuerpo

Juan Carlos Calvo

39. Los remedios de la abuela

Mitos y verdades de la medicina casera

Valeria Edelsztein

40. Científicos en el ring

Luchas, pleitos y peleas en la ciencia

Juan Nepote

41. Un científico en el museo de arte moderno

Encuentros cercanos entre el arte y la ciencia

Luis Javier Plata Rosas

42. El azar en la vida cotidiana

Alberto Rojo

43. Robots

O el sueño eterno de las máquinas inteligentes

Gonzalo Zabala

44. Modelo para armar

La evolución humana, paso a paso (y parte a parte)

Martín Cagliani

45. Científicas

Cocinan, limpian y ganan el Premio

Nobel (y nadie se entera)

Valeria Edelsztein



Ganador
del Concurso
Ciencia
que ladra-
LA NACIÓN
2012

46. Ciencia en el aire

Presión, calentamiento, lluvias, rayos ¡y centellas!
en la atmósfera terrestre

Diego Manuel Ruiz

47. El teorema del Patito Feo

Encuentros entre la ciencia y los cuentos de hadas

Luis Javier Plata Rosas

48. La química está entre nosotros
De qué están hechas las cosas
(átomo a átomo y molécula a molécula)
Julio Andrade Gamboa, Hugo Corso

49. El *personal trainer* científico
Todo lo que hay que saber
para lucir un cuerpo esbelto y saludable
Germán Laurora

50. La humanidad del genoma
ADN, política y sociedad
Alberto Kornblihtt

51. Bioingeniería
La ciencia de medir, definir, modelar, predecir...
y cocinar
Máximo Valentinuzzi

52. La ciencia del sueño
(o amanecer de una noche agitada)
Diego Calb, Ana Moreno



53. Simplemente sangre
Mitos y verdades acerca del líquido rojo que recorre
nuestro cuerpo
Luis Castillo

54. Viaje al centro de la Tierra
Volcanes, terremotos, minería, basura, diamantes
y petróleo explicados por la geología
Diego Manuel Ruiz

55. Ciencias exactas, naturales y ridículas

De cómo los científicos pueden hacer descubrimientos inesperados, profundos, increíbles... e inútiles

Édouard Launet

56. El parrillero científico

Trucos y secretos para hacer el fuego, asar la carne, preparar la ensalada y tomar el vino

Diego Golombek (comp.)

57. Qué es (y qué no es) la estadística

Usos y abusos de una disciplina clave en la vida de los países y las personas

Walter Sosa Escudero

