

Presente y futuro de las ciencias de la vida en la Comunidad Autónoma Vasca: enfoque sobre la biotecnología

(Present and future of the sciences of life in the Basque Autonomous Community: an approach to biotechnology)

Ugalde, Unai
Gobierno Vasco-Eusko Jaurlaritza
Dpto. Universidades e Investigación
Donostia-San Sebastián, 1 – Lakua
01010 Vitoria-Gasteiz

La Biología ha avanzado mucho en pocos años. Adelantos como la secuenciación del genoma humano han revelado una gran cantidad de datos. Ahora la generación de datos sobrepasa la capacidad de interpretación y manipulación de los mismos. La investigación biológica incorpora nuevas técnicas de computación y gestión de la información. Se analizan las empresas Biotecnológicas. La masa de investigadores sensu stricto en la CAV está en torno a 1.500 personas, unas 360 investigan en nuevas disciplinas de la biología molecular y celular, y unas 180 son becarios. Se presenta un plan de desarrollo para la disciplina, y se plantean algunas incógnitas en torno a la cultura de registrar el conocimiento en forma de patentes.

Palabras Clave: Biotecnología. Oferta científica. Demanda tecnológica. Becario. Investigador. Patente.

Biologia asko aurre ratu da urte gutxitan. Giza genomaren sekuentziazioa bezalako aurre rapenek datu kopuru handia sortu dute. Gaur egun, datuen sorrerak beroriek interpretatzeko eta erabiltzeko gaitasuna gaintzen du. Biologia-ikeruntzak informazioaren konputazio eta kudeaketarako teknika berriak beretu ditu. Enpresa bioteknologikoak aztertzen dira hemen. EAEko ikertzaileen kopurua –stricto sensu– 1.500 pertsona ingurukoa da, 360ren batek biologia molekular eta zelularren alor berrietan dihardu, eta 180 inguru bekadunak dira. Diziplinaren garapen plangintza bat aurkezten da eta zenbait galdera planteatzen dira ezaguerara patente tan erregistratzeko kulturaren inguruan.

Giltza-Hitzak: Bioteknologia. Eskaintza zientifikoa. Eskaera teknologikoa. Bekaduna. Ikertzailea. Patentea.

La Biologie a beaucoup avancé en peu de temps. Des progrès tel que la “séquenciation” du génome humain ont révélé une grande quantité de données. Maintenant, la génération de données dépasse leur capacité d’interprétation et de manipulation. La recherche biologique incorpore de nouvelles techniques de calcul et de gestion de l’information. On analyse les entreprises Biotecnologiques. La masse de chercheurs sensu stricto dans la CAV est d’environ 1.500 personnes. Environ 360 d’entre elles font des recherches sur les nouvelles disciplines de la biologie moléculaire et cellulaire, et quelque 180 sont des boursiers. Un plan de développement pour la discipline est présenté, et on envisage quelques inconnues concernant la culture d’enregistrement de la connaissance sous forme de patentes.

Mots Clés: Biotechnologie. Offre scientifique. Demande technologique. Boursier. Chercheur. Patente.

1. INTRODUCCIÓN

La Biología, el estudio de cómo funcionan los organismos vivos a nivel sub-celular, celular, al nivel de organismos pluricelulares y al nivel ecológico, es uno de los campos de la ciencia que ha experimentado un más rápido desarrollo en el siglo XX, y continuará haciéndolo hasta bien avanzado el siglo que se inicia. Los adelantos que han revolucionado la biología son el resultado de desarrollos técnicos que surgieron a partir de investigaciones básicas en física, química, genética y biología molecular. A través de estos adelantos, hemos sido capaces de entender y modificar sistemas vivos hasta extremos casi inimaginables hace tan sólo cuarenta años, con importantes consecuencias en actividades como la medicina, la agricultura, la industria y también la protección del medio ambiente.

Por otra parte, cabe resaltar que en los últimos cinco años, adelantos como la secuenciación del genoma humano han revelado una gran cantidad de datos cuya manipulación y comprensión plantea un nuevo paradigma para la actividad científica: si en décadas pasadas la información se iba comprendiendo a medida que se generaban los datos, ahora la generación de datos sobrepasa con creces la capacidad de interpretación y manipulación de los mismos.

En este sentido, la investigación biológica se ve obligada a incorporar nuevas técnicas de computación y gestión de la información que no sólo provienen de otras disciplinas como la informática y la gestión del conocimiento, sino que suponen nuevos retos para estas mismas disciplinas.

Euskadi cuenta con un sistema de ciencia cuyo nacimiento tuvo lugar hace escasamente 25 años, aunque también cabe destacar que ha experimentado un crecimiento rápido en este corto período. Con un total de 3.500 personas dedicadas a la investigación, la masa de investigadores *sensu stricto* en la CAV puede situarse en torno a 1.500¹ personas, de las cuales unas 360 investigan en nuevas disciplinas de la biología molecular y celular, y unas 180 son becarios.

Los científicos son sin duda alguna el recurso más valioso en biología como en otras disciplinas de la ciencia. Es esencial que estos individuos puedan desarrollar todo su potencial en las universidades y centros de investigación donde se encuentran, y que dispongan de los recursos y sistemas de gestión necesarios para alcanzar los objetivos que se proponen.

En esta exposición procuraremos analizar la situación actual de la Biología, con especial énfasis en la Biotecnología, así como articular una propuesta para su desarrollo en un futuro inmediato

1. Personal de plantilla y contratado. Datos de la Dirección de Política Científica.

en nuestro territorio. Además de las medidas propuestas, se plantean algunas incógnitas en torno a la transferencia de conocimiento y la cultura de registrar el conocimiento en forma de patentes.

2. LA REVOLUCIÓN DE LA BIOLOGÍA Y SU PROYECCIÓN FUTURA

Los organismos vivos, su origen, su crecimiento y reproducción y los mecanismos por los que se mantienen en un estado cualitativamente distinto al resto de la materia siempre ha sido objeto de interés para el hombre. En el siglo XIX, Charles Darwin reconoció el carácter cambiante de la vida, introduciendo el concepto de evolución. A principios del mismo siglo, las observaciones de Mendel dieron lugar al descubrimiento de los mecanismos básicos de transmisión de la información genética (y por tanto, la genética como disciplina). A mediados de siglo diversos grupos de bioquímicos descubrieron muchas de las enzimas y proteínas estructurales que componen las células y les otorgan la capacidad de extraer energía a partir de los alimentos, así como la capacidad de llevar a cabo actividades complejas específicas.

Pero el descubrimiento más relevante del siglo XX en biología, fue sin duda el descubrimiento en 1953 de la estructura del DNA por parte de J.D. Watson y F.H. Crick. Este descubrimiento certificó la naturaleza química de la información genética, aportando también información fundamental sobre el código genético. Durante los años 70, los biólogos experimentales consiguieron desarrollar herramientas que les permitiesen cortar, reordenar cadenas de DNA con el objeto de incorporar modificaciones en la información genética, y finalmente secuenciar de nuevo el DNA con el objeto de comprobar la eficacia de los cambios realizados. Además de estas técnicas, se desarrollaron métodos que facilitaban la reintroducción del DNA en las células, y la expresión de la información por parte de las células.

La combinación de estas técnicas ha supuesto una revolución en la Biología, transformándola de una disciplina descriptiva a una potente disciplina experimental en tan sólo un siglo.

En la actualidad, las técnicas que supusieron esta revolución han evolucionado a su vez, alcanzando niveles de sofisticación que no permiten aventurar sus límites en estos momentos. En palabras de Craig Venter, Presidente de Celera Genomics y director del proyecto de secuenciación del genoma humano por esta empresa: *lo que hace tres años requería el esfuerzo coordinado de tres mil personas durante casi cuatro años, ahora se puede realizar por cincuenta personas en tan sólo tres meses.*

Estos rápidos avances en biología han sido acompañados y asistidos por adelantos técnicos en química, como la síntesis automatizada de oligonucleótidos y péptidos, y en informática y tecnologías computacionales que permiten el

almacenamiento, recogida y análisis de información sobre secuencias, así como el cálculo de estructuras de proteínas que codifican, en días. Estas operaciones eran inimaginables tan sólo hace una década y las más sencillas se realizaban en meses o años.

Por tanto, la naturaleza y diversidad de la información que el biólogo tendrá a su disposición en el siglo XXI no sólo será mayor, sino que será muy distinta al del biólogo del siglo XX. Se puede vaticinar que esta información tendrá importantes repercusiones en las siguientes áreas:

1) Nueva Concepción de la Biología Celular. El énfasis en el estudio de proteínas individuales y aisladas, pasará al estudio de la integración de proteínas en estructuras celulares más complejas. Además de resolver la estructura y el funcionamiento de las maquinarias responsables de la síntesis de DNA y RNA y las proteínas, sabremos cómo los complejos de proteínas se insertan y ensamblan en las membranas, y sus formas de funcionamiento. El funcionamiento global de organelas como las mitocondrias, cloroplastos y vacuolas, así como macroestructuras como poros nucleares será comprendido y analizado en su conjunto, alcanzando la modelización.

Un reto aún lejos de ser alcanzado es el análisis del comportamiento celular global ante distintos estímulos. Las complicadísimas operaciones necesarias para modelizar este comportamiento pueden tener paralelos en sistemas matemáticos no lineales, y los biólogos tendrán que recurrir a las matemáticas para abordar con éxito estas tareas.

2) El Comienzo en la Comprensión del Desarrollo Embrionario. Siguiendo la jerarquía estructural de los organismos, podemos esperar la comprensión de los mecanismos por los que las células interactúan entre sí para formar un órgano. Uno de los grandes misterios para nosotros es cómo una sola célula (el óvulo fertilizado) puede organizar sus divisiones y especializaciones derivadas de estas, hasta formar un organismo completo. Estudios pioneros en la conocida mosca del vinagre o la fruta *Drosophila melanogaster* y la lombriz inferior *Caenorhabditis elegans* han mostrado que proteínas reconocidas por otras funciones sirven como moléculas señal, receptores que reconocen la señal, o proteínas intracelulares que la transmiten, instruyendo así a la célula para que lleve a cabo un programa de desarrollo determinado. Mientras nuestro conocimiento actual permite atisbar un desarrollo en esta materia, seguramente pasarán varias décadas antes de que la comprensión de este complejo sistema de señalización y actuación sea objeto de una comprensión profunda.

3) Desde las Neurociencias hasta el Pensamiento. A pesar de los importantes avances registrados en el conocimiento de los procesos celulares que rigen la transmisión nerviosa, la manera en que estos procesos se combinan en el funcionamiento del cerebro siguen siendo descono-

cidos en sus fundamentos. Ultimamente, se ha prestado mucha atención en el proceso denominado *potenciación a largo plazo* -un estado que se puede inducir en células cultivadas mediante estimulación repetida- el cual parece estar relacionado con la memoria en el cerebro. Algunas deleciones de genes parecen afectar este proceso directamente, y el comportamiento de células nerviosas organizadas parece ser susceptible de estudio mediante técnicas modernas. El sueño de llegar a comprender los procesos cerebrales relacionados con la memoria, el pensamiento y la consciencia parece aún muy lejano, aunque puede estimarse que su estudio requerirá la colaboración de biólogos, físicos y matemáticos mucho más allá de los niveles actuales.

4) Una Nueva Visión del Organismo, la Ecología y la Evolución. Los estudios cuantitativos sobre organismos y sus sistemas de relación con el entorno cuentan con varios siglos de antigüedad. Sin embargo, las transformaciones observadas en física, química, bioquímica y genética, en combinación con la espectacular progresión que en los últimos años ha experimentado la informática, han permitido el planteamiento de nuevas preguntas y la obtención de respuestas antes inimaginadas.

Por ejemplo, el control de la expresión de un gen mediante el uso de RNA antisentido, se puede estudiar en términos de organismos enteros, y la microscopía confocal permite observar células enteras *in vivo*, mientras que en su seno se cuantifica la expresión de una proteína o la producción de una molécula mensajera. Estudios de Resonancia Magnética Nuclear permiten determinar zonas de actividad del cerebro en tres dimensiones y en vivo, y se prevee que los grados de precisión y capacidad de análisis que generen estas técnicas aumentarán en el futuro inmediato.

Las técnicas de secuenciación y análisis de secuencias han aportado información fundamental para la determinación de la proximidad o lejanía evolutiva entre organismos. Estas mismas técnicas permiten hoy la identificación de organismos que por sus características no pueden ser cultivados, incluidos los fósiles.

3. NUEVAS DISCIPLINAS: EL EJEMPLO DE LA BIOTECNOLOGÍA

La espectacular progresión en el conocimiento de los procesos biológicos, desde el nivel molecular hasta el ecológico ha supuesto la emergencia de nuevas aplicaciones de este conocimiento, con claras repercusiones en la actividad económica. La manera en que los adelantos científicos influyen sobre nuestro estilo de vida es un fenómeno experimentado por todos, y del que existen muchas referencias en nuestras fuentes diarias de información. Por ello, quisiera concentrar la atención sobre las posibles nuevas aplicaciones que podrán afectar nuestras vidas en un medio o largo plazo, y además sustentarán actividad empresarial. Asumo

los riesgos propios del vaticinio en estas materias, a pesar de saber que errar en estos temas es más fácil que acertar. Sobre esto tenemos muchos ejemplos².

1) La Detección Precoz de Enfermedades. El proyecto del Genoma Humano tuvo por objeto aportar la secuencia completa del DNA humano. La empresa que en el futuro deberá abordar la medicina moderna consiste en identificar aquellas mutaciones que influyen sobre la aparición de enfermedades, y el diseño de tratamientos preventivos. Existen regiones de DNA cuya variabilidad en un sólo nucleótido es alta entre miembros de una especie (Single Nucleotide Polymorphisms), y que determinan la susceptibilidad a las mutaciones que a su vez causan la enfermedad. Estas regiones han sido ya identificadas en ciertos tipos de cáncer de mama, colon y pulmón. Sin embargo, se ha podido comprobar que en muchos casos, la susceptibilidad a una enfermedad comporta la coincidencia de mutaciones en varias regiones de genes diferentes. Por tanto, queda un trabajo ingente por realizar en materia del estudio de las combinaciones de secuencias en diversos genes que influyen en el riesgo de una persona para contraer una enfermedad. En paralelo con este esfuerzo ingente, deberán desarrollarse criterios éticos que determinen el uso de la información genética de un paciente, las disposiciones legales pertinentes, y las consecuencias económicas y sociales derivadas de la aplicación de la información.

2) Terapia Génica. Además de verificar la influencia de la base genética sobre la aparición de enfermedades, otra materia en la que la biología moderna influirá sobre la medicina será la terapia génica. Si alteraciones genéticas están en la base de un número importante de enfermedades, la aplicación de métodos correctivos mediante la introducción de *genes sanos* supone la solución más correcta en medicina, ante los tratamientos paliativos. En la actualidad existen varias avenidas para intentar llevar a cabo esta difícil misión: el uso de cápsulas sintéticas diseñadas para reconocer y fusionarse con las células enfermas, llevando a cabo la inserción de los genes, el uso de virus modificados como vectores de los genes sanos, o el uso de células no diferenciadas provenientes de la médula del propio paciente, capaces de diferenciarse una vez inyectadas, y capaces de *sustituir* a las enfermas en el propio órgano. A pesar de lo atractivo de estas alternativas, mucho conocimiento será aún necesario para alcanzar un nivel de dominio que permita aplicar terapias génicas eficientemente y sin complicaciones. La elaboración de protocolos éticos y legales que rijan el uso de estos nuevos instrumentos también deberá de requerir atención y esfuerzo.

3) La Producción Industrial de Biomoléculas y Agentes Bioactivos de Síntesis. El objetivo inicial de la industria biotecnológica en los años 80 fue el de la producción industrial de proteínas de uso terapéutico. Bacterias como *Escherichia coli* brindaban la combinación de dos potencialidades: una fácil manipulación genética, y un cultivo de alta productividad. Entre los primeros productos biotecnológicos que aparecieron en el mercado figura la insulina humana expresada en *E. coli* que rápidamente sustituyó la insulina porcina extraída del páncreas del animal. Otras proteínas, como G-CSF (factor de estimulación de colonias de granulocito) y trombopoietina son útiles en tratamientos de recuperación posteriores a la quimioterapia. No cabe duda que el número de proteínas que se emplearán en la medicina moderna se producirán por métodos biotecnológicos. Sin embargo, los obstáculos que plantea la expresión de proteínas de organismos superiores en microorganismos podrían ser insalvables, abriendo paso a sistemas de cultivo de células de mamífero con la consiguiente aparición de otros obstáculos, como la adhesión a superficies, los números de generaciones máximos de estos cultivos, etc.

4) La producción de agentes bioactivos de síntesis también ha surgido gracias a nuestro mejor conocimiento del funcionamiento de las biomoléculas. La bioinformática permite conocer la conformación tridimensional de una proteína, así como el diseño *ab initio* de potenciales candidatos que actúen sobre esa proteína. La primera molécula obtenida por técnicas de bioinformática y comercializada en 1994 por Merck combate la enfermedad de glaucoma ejerciendo el bloqueo de un receptor en los vasos sanguíneos cercanos al globo ocular. Otros agentes bioactivos han surgido y seguirán apareciendo en el futuro próximo.

5) Además del diseño, de moléculas, cabe resaltar que el conocimiento de los centros activos de enzimas también propiciará su uso en la industria química, o bien el empleo de moléculas que ejerzan reacciones con similares niveles de estereoespecificidad, pero con características más compatibles con los procesos industriales en los que van a participar, como la temperatura, presión, pH, etc.

6) Producción Agrícola y Forestal. El uso del campo en agricultura, ganadería y explotación forestal está cada vez más influenciado por aspectos medioambientales. En este sentido, el uso de insecticidas, herbicidas y abonos inorgánicos ha mostrado no sólo efectos peligrosos a largo plazo en la calidad de los alimentos, sino también en los equilibrios de los sistemas ecológicos agrarios y forestales. A pesar de las reticencias actuales en materia del uso de organismos transgénicos en Europa, cabe visionar un escenario de uso regulado de plantas y animales cuyas modificaciones genéticas favorezcan la productividad y características de los productos finales, así como la conservación del medio ambiente.

2. Esto es Imposible! Ed. Aguilar (2000). ISBN 84-03-09206-7. Este es un libro de divulgación científica que ilustra de manera amena ejemplos de vaticinios equivocados sobre el devenir de la ciencia.

7) Protección del Medio Ambiente. Todos los problemas medioambientales tienen repercusiones biológicas, tanto a nivel de organismo como de ecosistema. Fenómenos de carácter global como el efecto invernadero han afectado la productividad vegetal en términos globales. Sin embargo, estos efectos se combinan con aspectos locales, como la contaminación del aire con partículas y agentes químicos, o la contaminación de los suelos y aguas. La CAV se encuentra en un cinturón industrial de regiones europeas cuya economía se basa en una fuerte actividad industrial y un nivel relativamente reducido de rigor en la prevención y remediación de problemas ambientales asociados. La competitividad de este cinturón depende en parte de la no incorporación de estos costes medioambientales en los productos. Por tanto, la aplicación de nuevas técnicas de bajo coste en el control y remediación de problemas medioambientales es especialmente deseable. Es previsible que la aparición de nuevos bioensayos para la detección de niveles de agentes contaminantes y biosensores permitirán acelerar y abaratar los procesos de seguimiento del nivel de contaminación en distintos medios. Así mismo, el desarrollo de nuevos sistemas de análisis matemático permitirán determinar la evolución de suelos y aguas contaminadas, así como la incidencia de diversos tratamientos con organismos o nuevos agentes químicos.

Todos estos adelantos y los previstos en el futuro a medio y largo plazo, han abierto nuevas oportunidades de negocio en el campo de la Biología.

A continuación analizaremos los aspectos más relevantes de la industria más importante derivada de estos adelantos: La Biotecnología.

Por Biotecnología entendemos *el cúmulo de técnicas basadas en la manipulación de procesos moleculares y celulares, y su empleo con el objeto de obtener nuevos procesos y productos*. En este sentido, la biotecnología es una nueva tecnología basada en el conocimiento reciente, y se encuentra actualmente en un estado de continua renovación.

Ahora más que nunca, la Biotecnología es una actividad muy intensiva en conocimiento, y este conocimiento es fundamentalmente multidisciplinar. Las áreas que se reconocen en esta industria están definidas³:

La Genómica y la Ingeniería Genética. Tecnología basada en el empleo de bases de datos de secuencias de DNA, la síntesis de cadenas de nucleótidos, su introducción en células y la expresión de sus productos. Esta enorme área abarca la expresión en células de bacterias, hongos, plantas insectos y mamíferos, incluidas células humanas.

La Proteómica o Tecnología de proteínas. Aplicación de conocimientos físico-químicos de macromo-

léculas para predecir las estructuras de proteínas en base a su secuencia de aminoácidos. Igualmente empleada para deducir la estructura de inhibidores o estimuladores de actividad catalítica. Esta disciplina está íntimamente relacionada con la anterior:

El cultivo de células y producción de moléculas a partir de estas. Quizás la más empírica de las tres nuevas ramas de la biotecnología. Esta área incluye todas las técnicas de cultivo celular, desde los microbios, hasta las células humanas, pasando por células de plantas e insectos.

La Separación y Purificación de Productos (*Downstream processing*). Incorpora todos los conocimientos relativos a la sobreproducción de productos, el escalado, y todos los procesos extractivos conducentes a obtener productos biológicos puros. Representa una de las disciplinas más relevantes para la comercialización de un producto biotecnológico.

La Tecnología de Biosensores. Combina conocimientos biológicos avanzados con la microelectrónica.

Cada una de estas grandes áreas de conocimiento técnico encierra una multiplicidad de oportunidades en materia de investigación, desarrollo y mercado. Quien desee desarrollar actividad en estas áreas, y/o ocupar cotas de mercado, debe de dominar una o varias de estas disciplinas. Este dominio se puede diferenciar en dos niveles: tecnología propia (exclusiva), y tecnología estándar (no exclusiva y adquirida en el mercado). La tecnología propia está generalmente definida en forma de patentes. Los derechos de explotación comercial de patentes definen en gran medida el rango de productos de una empresa, y por tanto, su valor en el mercado. Aquellas empresas que no disponen de tecnología propia, generalmente sólo aportan servicio. Por tanto, es importante recalcar que la nueva industria biotecnológica está estrechamente unida al registro, compraventa y explotación de derechos de patentes. En este sentido, las empresas biotecnológicas cuentan a menudo con servicios jurídicos especializados en propiedad intelectual.

Por ello, quizás esta última actividad intelectual debería de incluirse entre las disciplinas de la biotecnología.

4. EL NEGOCIO DE LA BIOTECNOLOGÍA

A pesar de su juventud, la biotecnología ha crecido de manera espectacular, como disciplina y como negocio. Se ha estimado que en 1999 la biotecnología ocupaba a 350.000 personas en Europa, y esta cifra estimaba ampliarse hasta 3 millones en 2005⁴.

3. Información básica más completa en la dirección Biotechnology Industry Organisation www.bio.org

4. A fertile environment for biotechnology. Euroabstracts Octubre 99. www.cordis.lu/euroabstracts/en/october99/life1.htm

Sin embargo, el país de referencia, en el que la biotecnología ha experimentado su mayor auge es sin duda los Estados Unidos de América. Actualmente, en este país la biotecnología ocupa a más de 5 millones de personas, y genera más del 80% de todas las patentes y productos en el mundo. La biotecnología cuenta en EEUU con 1.283 empresas, de las cuales 327 cotizan en bolsa. Entre todas, facturan 18.600 Millones de dólares, e invierten 10.000 Millones en I+D. El vertiginoso ritmo de innovación que impulsan en estos momentos queda certificado por las más de 9.000 patentes registradas en el año 1999 por estas compañías⁵.

Menos de la mitad de las empresas del sector consiguen sobrevivir más de 5 años, y son absorbidas por las grandes corporaciones en ese mismo período, o cesan en su actividad. Por otra parte, una proporción muy importante de estas empresas incurre en pérdidas importantes, si bien, su nivel de capitalización es muy alto, alcanzando como media un factor de 10 veces la cifra de negocio anual.

Aproximadamente 7 de cada 10 empresas han surgido de laboratorios universitarios (*start-up*), mientras que las tres restantes proceden de divisiones empresariales (*spin-off*). Este es el panorama de como se presenta en estos momentos el negocio de la biotecnología en EEUU⁶.

Existen aún pocos ejemplos de empresas basadas en Biotecnología en España, si bien puede considerarse que dos empresas españolas del sector son excelentes referencias para explicar las fases de desarrollo de una empresa de este tipo (Ingensa S.A. y el grupo Zeltia⁷). Este último grupo ha surgido de un laboratorio universitario, y está dedicado a la obtención de nuevos fármacos de origen marino. Su empresa más importante es Farmamar S.A., que actualmente cuenta con una molécula patentada en fase de comercialización, y otras tres en fase de prueba⁸.

5. LA POSICIÓN DE LA CAV ANTE LA REVOLUCIÓN BIOTECNOLÓGICA

El análisis de la actividad y conocimientos que constituyen actualmente la Biotecnología reflejan claramente el hecho de que se trata de una actividad fuertemente basada en la oferta de nuevo conocimiento, que emana en gran medida de los laboratorios de investigación básica. La mayor parte de las empresas de biotecnología han surgido de laboratorios universitarios, y se han instalado en parques científicos que rodean las grandes

universidades. Las grandes multinacionales a menudo participan en la financiación de las pequeñas empresas biotecnológicas, a cambio derechos de distribución y comercialización de los nuevos productos. En una segunda fase, pueden adquirir estas empresas e incorporarlas a su estructura.

En la CAV existen ya empresas que han iniciado su andadura en el campo de la Bioecnología y la Biomedicina. Entre ellas cabe destacar *Medplant Genetics*, dedicada a la farmacogenómica y *Biotech-net*, filial de FAES dedicada a la biotecnología. Ambas empresas se han constituido entre 1999 y 2001. También existen centros cuya actividad incorpora la biotecnología como disciplina, como es el caso de *Neiker*, *Gaiker*, *Inasmet* y sobre todo *Inbiomed*, también dedicada a la detección y tratamiento del cáncer por métodos genéticos. Ninguna de estas empresas cuenta aún con propiedad intelectual registrada como propia a nivel del Estado o a nivel internacional en materia de biotecnología o biomedicina.

Al margen de estas empresas y centros la Dirección de Tecnología e Innovación del Departamento de Industria ha identificado otras 11 empresas que se sitúan en el campo de la farmacia y la biociencia, que han empezado a emplear alguna técnica relacionada con la biotecnología.

Si bien la existencia de estos centros privados representa un núcleo interesante para el futuro desarrollo de una industria biotecnológica, hay que resaltar que su dimensión en estos momentos es aún reducida, con no más de 110 personas dedicadas a la investigación. Por tanto, podemos considerarlo como un germen de sector biotecnológico que actualmente no cuenta con tecnología propia. Por otra parte, la situación de la investigación básica en la universidad cuenta con una oferta científica establecida, cuyas características analizaremos a continuación.

La Dirección de Política Científica ha identificado los grupos de investigación actualmente capacitados para desarrollar actividades en Biotecnología, como aquellos grupos que actualmente utilizan técnicas propias de la biotecnología, o cuya preparación les permitiría adquirirlas. Entre 1997 y 2000, se financiaron 52 proyectos a otros tantos grupos que consideramos capacitados para aportar conocimiento en biotecnología. Entre estos grupos se pueden contar no más de 10 cuya estructura y producción científica es sostenida y reconocida en términos absolutos a nivel internacional. En su conjunto, estos 52 grupos representan el 7,6% de los grupos activos en nuestro sistema para ese período, con una producción media de 120 artículos de investigación en revistas internacionales por año (11,5% del total de la CAV). Esta población y producción científica son proporcionalmente escasas con relación a los datos del Estado y la UE, donde los investigadores relacionados con las biociencias representan el 20% de la población, y el 27% de la producción científica media por año.

5. U.S. Patent and Trademark Office, Technology Profile Report, Patent Examining, 1999.

6. Ernst & Young LLP Annual Biotechnology Industry Reports, 1993-1999.

7. Información en *Cinco Días Sabado* 9/ 06/ 00.

8. Para más información consultar la dirección www.zeltia.com

La distribución de los grupos vascos por áreas se refleja en la Figura 1.

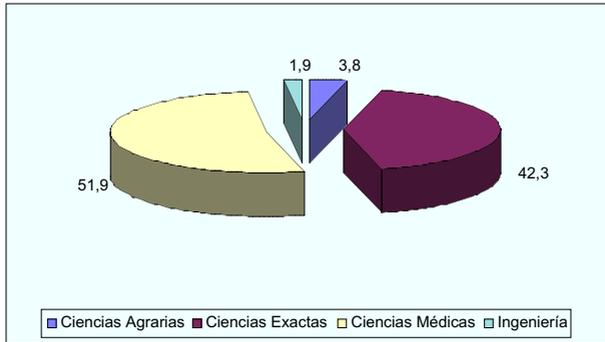


Figura 1. Distribución por áreas de proyectos activos en materia de biotecnología y afines entre 1997 y 2000.

La distribución revela la preponderancia de investigaciones en ciencias médicas y en ciencias exactas y naturales (bioquímica, biofísica). Son aún escasos los grupos dedicados a biotecnología de plantas o a las bioingenierías.

No existen grupos especializados en genómica ni proteómica que estén consolidados. La disciplina de separación y purificación de biomoléculas no se practica en Euskadi como una especialidad de investigación. En la actualidad no hay grupos dedicados al trabajo con biosensores, si bien el Departamento de Educación tiene registros de trabajos financiados anteriormente en esta disciplina en períodos anteriores.

En definitiva, puede decirse que la oferta en el campo de la Biotecnología aún es escasa y marginal con respecto a otras disciplinas en la CAV, si bien la actual población investigadora podría servir de base para un impulso de las disciplinas que constituyen la oferta Biotecnológica en el futuro.

La cuantificación de ese potencial en número de personas se refleja en la Fig. 2.

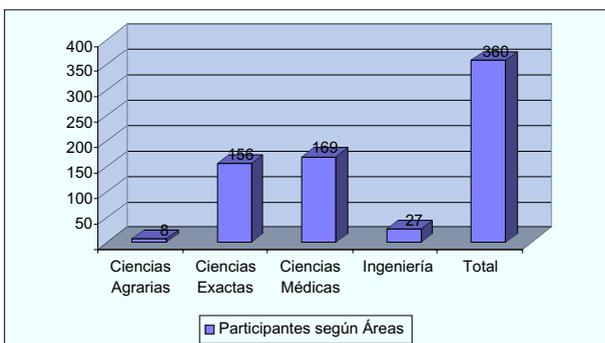


Fig. 2 Personal dedicado a proyectos de biotecnología y afines entre 1997 y 2000. Total= 360 personas.

Al margen de esta base de actividad investigadora en la CAV, existe un importante potencial humano capaz de participar en un futuro desarrollo de investigaciones básicas y aplicadas, y que se encuentra en diversos estadios de formación.

La Dirección de Política Científica ha financiado la formación de personas en el extranjero, quienes cuentan con una importante preparación y experiencia en estas disciplinas, tras haber visitado algunos de los mejores laboratorios del mundo.

Entre los años 1996 y 2000, la Dirección de Política Científica ha financiado la formación de 180 personas en áreas relacionadas con la Biotecnología (Fig. 3).

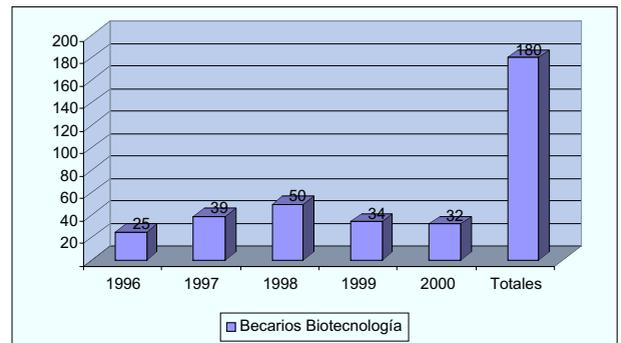


Figura 3. Becarios financiados por años en materia de Biotecnología por el Gobierno Vasco.

Si bien estas personas no representan la totalidad del personal en formación que procede o se encuentra investigando en la CAV financiada con diversas ayudas públicas, privadas y familiares, podemos estimar que representan el 70% del total, si se aplican las proporciones generales que se extraen de la financiación de becas en la CAV.

La distribución del personal en formación por áreas de conocimiento se refleja en la Fig. 4.

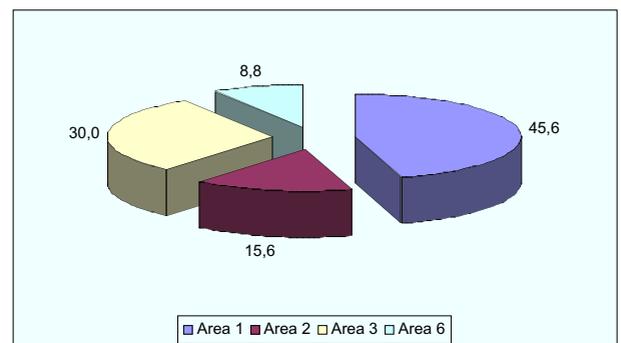


Figura 4. Distribución de los becarios por áreas. Área 1, Bioquímica y Biología Molecular Área 2, Ciencias Médicas. Área 3, Nutrición y Tecnología Alimentaria. Área 6, Química e Ingeniería Química.

A tenor de los datos expuestos, puede decirse que el potencial de la población en formación en Ciencia Básica y Médicas es considerable, si se tiene en cuenta la masa de investigadores activa en la actualidad. Si se tiene en cuenta que cada año se incorporan 30-40 nuevos becarios de investigación, puede decirse que el sistema cuenta con un potencial de expansión (cercano al 10% anual) adecuado a sus actuales dimensiones.

Las disciplinas de tecnología alimentaria, microbiología y bioquímica industrial están relativamente poco representadas.

En cuanto al estadio de formación del personal, puede decirse que una parte muy significativa de los becarios son ya doctores, y disfrutaban de un período postdoctoral (Fig. 5).

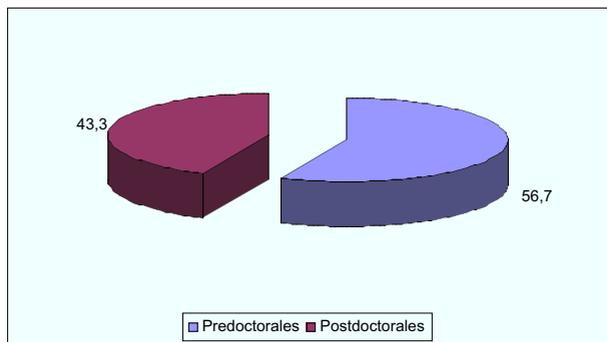


Figura 5. Proporción de becarios en biotecnologías según titulación. Años 1996-2000.

Este es un aspecto muy resaltable, puesto que el nivel de preparación de las personas con una experiencia postdoctoral es muy relevante en actividades muy intensivas en conocimiento, como es el caso de la Biotecnología. Estas personas generalmente tienen experiencia experimental importante, pero también conocen las técnicas de redacción básicas necesarias para la elaboración de documentos científicos como artículos y patentes.

Además de las diferencias en grado de formación, cabe resaltar el lugar de destino de los becarios. La Figura 6 refleja, cómo una proporción importante de nuestros becarios predoctorales se forman en Euskadi o el Estado, mientras que las estancias postdoctorales están presididas por la participación en proyectos en laboratorios de otros países del mundo.

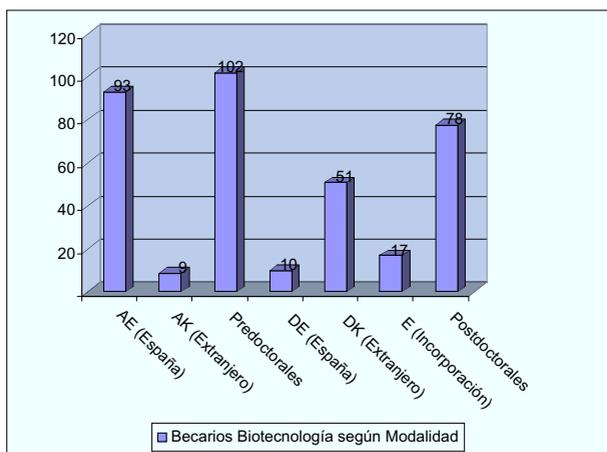


Figura 6. Número de becarios según modalidad entre los años 1996 y 2000.

AE, Predoctoral Estado Español. AK, Predoctoral Otros países. DE, Postdoctoral Estado Español. DK, Postdoctoral Otros Países. E Postdoctorales de reincorporación sólo en Euskadi.

En definitiva, podemos aseverar que en estos momentos la población investigadora en centros tecnológicos y universidades (Investigadores de plantilla y becarios pre y postdoctorales) de Euska-

di dedicada a la Biotecnología (unos 360 investigadores de plantilla y unos 180 becarios) tiene aún gran potencial para el crecimiento, si se entiende que la CAV debe tender a la convergencia con las cifras de la UE en materia de personal dedicado a la I+D en términos globales, y en términos específicos a las biociencias.

Podríamos estimar que en 2010 como año objetivo para alcanzar la convergencia, la cifra global de personal dedicado a la I+D podría pasar a ser de 5.000-6.000 personas. Además, si la Biotecnología y diversas disciplinas afines suponen entre el 20-25% de la población media investigadora de la UE, podríamos estimar que el número de investigadores dedicados a la Biotecnología y materias afines podría rondar el millar en la CAV dentro de diez o quince años.

Desde la Dirección de Política Científica se estima que esta cifra representaría una masa crítica suficiente para soportar la emergencia de una industria biotecnológica vasca, siempre y cuando el aumento de la población se gestione con criterios estratégicos de calidad.

6. UNA ESTRATEGIA PARA LA IMPLANTACIÓN DE LA BIOTECNOLOGÍA EN LA CAV

Dadas las características de la Biotecnología, como actividad investigadora y como negocio, dominada por la oferta científica y la alta capitalización, y dadas las condiciones actuales de la CAV con una oferta aún emergente, cabe postular que su implantación requerirá un número de fases:

- 1) Implantación y consolidación de núcleos de conocimiento básico y básico orientado.
- 2) Implantación de nuevas empresas de base tecnológica (NEBTS).
- 3) Consolidación de NEBTS, su crecimiento y diversificación.

Estas fases deberían de desarrollarse de manera solapada.

Fase 1. Implantación y consolidación de núcleos de conocimiento básico y básico orientado.

La tesitura en la que nos encontramos en estos momentos puede encuadrarse dentro de una primera fase, en la que algunos núcleos de conocimiento se han implantado y consolidado.

El número de grupos consolidados⁹ que desempeñan actividad investigadora en temas asociados a la biotecnología (8 consolidados y 2 excelentes) debería de aumentar hasta alcanzar un número de

9. Se considera un grupo consolidado a una unidad en tomo a un Investigador Principal, con una trayectoria contrastada y reconocida en términos absolutos en el ámbito internacional.

50 como cifra objetivo. El número de grupos emergentes activos debería de alcanzar un número aproximado de 100 como mínimo y 200 como máximo. En definitiva, podemos contemplar que un millar de investigadores formen parte de 150-250 grupos, con 5 miembros por grupo como media.

Con un núcleo de estas dimensiones, la CAV estaría en condiciones de participar en actividades interinstitucionales a nivel tanto estatal como internacional, así como sostener la puesta en marcha una serie de Centros de Excelencia, capacitados para apoyar la siguiente fase de generación de NEBIS (fase 2).

Ala hora de buscar ejemplos para la puesta en marcha de estrategias válidas para la CAV, es importante centrar la atención sobre países cuyas dimensiones puedan asemejarse a la nuestra. El país de referencia que a nuestro juicio ha propiciado la creación de Centros de Excelencia en Biotecnología, con un éxito importante ha sido Finlandia. Este país comenzó su esfuerzo por desarrollar las tecnologías relacionadas con la biología a mediados de la década de los setenta. Por tanto, puede decirse que ha alcanzado la madurez de su sistema de biotecnología. Para el período 2000-2005, este país ha agrupado a un conjunto de grupos de investigación en 26 centros de excelencia, de los cuales 12 corresponden a la biotecnología.

Los Centros de Excelencia finlandeses han servido para abordar problemas académicos con una orientación práctica, hacia la creación de NEBIS, y se ha constituido en un ejemplo a nivel europeo.

En nuestro caso, entendemos que será necesario emprender la gestación de grupos a partir de jóvenes investigadores en grupos existentes, reconversión de grupos establecidos, y especialmente, la reincorporación de investigadores formados en el extranjero. En un inicio, podrían gestarse 5-10 grupos, que serían seguidos por la constitución de nuevos grupos a razón de 2-3 al año, en función de nuevas incorporaciones de científicos. El coste total de funcionamiento por grupo podría rondar los 50 Mpta/año durante el primer cuatrienio, teniendo en cuenta todos los conceptos durante los 4 primeros años. A partir de este período, los nuevos grupos deberían de someterse a criterios de financiación asociados a la capacidad de recabar recursos de forma competitiva.

Entendemos que los grupos podrían albergarse en los diversos centros de investigación de la CAV, si bien, una vez alcanzada una masa crítica, podrían reunirse en Centros de Excelencia.

Fase 2. Implantación de nuevas empresas de base tecnológica (NEBIS).

Una vez que las oportunidades para la creación de NEBIS se reconozcan, será necesario articular una política específica para fomentar la formación de este tipo de empresas especializadas en biotecnología.

El Dpto. de Industria del Gobierno Vasco ha iniciado el camino para el desarrollo de una política específica para el fomento de la biotecnología, a través del programa *Biobask*. Entendemos que este programa supone un complemento importante a la necesaria ampliación de la masa investigadora citada en la Fase 1.

Al margen de estos caminos iniciados, y que sin duda confluirán en el apoyo efectivo del desarrollo de la biotecnología y la biomedicina en la CAV, quisiera hacer una serie de últimas reflexiones.

En paralelo con este esfuerzo, será necesario adecuar los recursos y programas formativos a los avances en materia científica y tecnológica. Este es un reto institucional importante que atañe en particular a la UPV/ EHU, puesto que se trata de la institución que se ocupa de la formación de titulados superiores y doctores en las disciplinas relacionadas con las ciencias de la vida.

Así, creemos que la UPV/ EHU debe crear unidades de docencia específicas que se adecuen al estado del arte en todas las ciencias, pero el caso de la Biotecnología y Biomedicina, son especialmente urgentes.

Para terminar, creo imprescindible tratar el tema de la cultura de patentes.

En muchas materias científicas, Europa ha superado en producción y prestigio académicos a los Estados Unidos. Sin embargo, esto no se ha traducido necesariamente en la generación de más productos o servicios en esas áreas de conocimiento. La llamada *Paradoja Europea* puede definirse pues como el efecto por el que un crecimiento en el número de trabajos de investigación publicados en revistas de prestigio internacional no se ve acompañado por la generación de patentes ni siquiera de una mayor transferencia de conocimientos entre el sector público de investigación y la industria.

En un estudio recientemente llevado a cabo por el CINDOC¹⁰ sobre 398 grupos de Investigación, en un período de tres años, estos grupos habían publicado unos tres mil artículos, de los que el 27% correspondían a la biotecnología.

Estos trabajos se citan en 409 patentes de los Estados Unidos, lo cual demuestra que son trabajos relevantes. Sin embargo, estos grupos sólo cuentan con 20 patentes, entre las que 9 son biotecnológicas.

Pero si efecto de la *Paradoja* es común a toda Europa, merece la pena detenerse en algunas diferencias. Como ejemplo vamos a establecer la comparación entre algunos indicadores de innovación científica entre nuestra comunidad y nuestro país de referencia, Finlandia.

10. Armando Albert, Luis M. Plaza y Rosa Sancho, Proyecto 06/0131/99 de la Comunidad de Madrid.

Así, mientras la producción científica de la CAV se encuentra en torno a los 300 artículos por millón de habitantes (la media del Estado es 348), el mismo indicador en Finlandia asciende a 938. La tasa de cobertura (ingresos por venta de tecnología contra gastos por la compra) ronda el 18% para el Estado Español (no se dispone de datos actualizados para la CAV), pero la finlandesa supera el 60%¹¹. Este balance claramente favorable a Finlandia se multiplica cuando nos detenemos a estudiar el registro de patentes por millón de personas: para Finlandia, 192,7; mientras que la media del Estado Español es de 14,7 registros por millón de personas¹².

Si analizamos el comportamiento de la CAV en materia de registro de patentes, podemos observar que no se ha registrado una tendencia clara en este indicador; mientras que la producción científica sí ha mostrado una clara tendencia a la convergencia con Europa durante los últimos 20 años. La Fig. 7, muestra cual ha sido la evolución de la cultura de las patentes en Euskadi al lo largo de la última década y media.

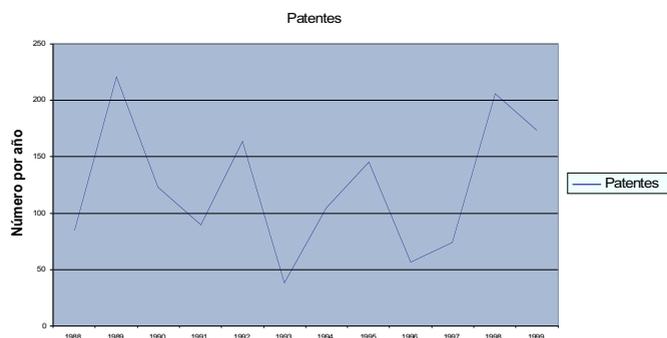


Figura 7. Número de patentes registradas en la CAV entre 1988 y 1999¹³.

A pesar del importante esfuerzo llevado a cabo en materia de fomento de I+D, y que ha desembocado en unos índices de gasto del 1,3% sobre el PIB (tres décimas por encima de la media estatal y cinco décimas por debajo del índice medio europeo), no podemos decir que este esfuerzo haya revertido en una similar tendencia en materia de

registro de patentes en Euskadi. Estos datos revelan la necesidad de investigar en detalle aquellos aspectos que inciden sobre los procesos de patentado del nuevo conocimiento, sin los cuales es muy difícil iniciar el camino de la transferencia de tecnología en muchas nuevas disciplinas, pero en especial, en la Biotecnología. Por tanto, habrá que acometer la difícil tarea de entender el cambio cultural que representa el proceso de registro y transferencia de conocimiento, y procurar llevar a cabo políticas sostenidas que tengan incidencia sobre factores básicos como estos, con carácter permanente. En este sentido, deseamos iniciar proyectos de investigación que aclaren las causas de la falta de interés por patentar conocimiento, y permitan apuntar hacia las medidas que han de adoptarse en la formación y promoción no solo de científicos, sino de científicos emprendedores.

En conclusión, podemos afirmar que la CAV cuenta con un núcleo más bien reducido de personal científico dedicado a la investigación en materias relacionadas con la biotecnología. Este núcleo debe de ser ampliado con criterios competitivos, hasta alcanzar al menos un millar de investigadores dedicados a este campo de investigación. Los programas de formación actualmente vigentes pueden surtir el capital humano necesario para apoyar este proceso de ampliación. Sin embargo, es indispensable que las organizaciones que los albergan modifiquen sus estructuras y formas de funcionamiento para adecuarlas a estas nuevas disciplinas. Un aspecto fundamental a incorporar será la familiarización del investigador con la cultura y la forma de organización empresariales en general, y la cultura de las patentes en particular.

Estas medidas deberán de ser complementadas con medidas específicas destinadas al apoyo en la creación y consolidación de NEBTS dedicadas a la biotecnología.

Agradecimientos. Quisiera agradecer la colaboración de la empresa Behatoki S.L. en la obtención y gestión de una parte importante de los datos que se presentan en este estudio.

11. Encuesta de transferencia de tecnología en la empresa. Ministerio de Industria y Energía 1998. Fuente: indicadores del Sistema Español de Ciencia y Tecnología 2000. Ministerio de Ciencia y Tecnología.

12. Datos de la OCDE para 1997. www.oecd.org

13. Fuente de datos: Eustat. www.eustat.es