
Comisión Económica para América Latina y el Caribe.

BIOTECNOLOGIA E INDUSTRIA FARMACEUTICA.

**Desarrollo y producción de Interferon natural y
recombinante en un laboratorio argentino.**

Buenos Aires, noviembre de 1988.



900025064 - BIBLIOTECA CEPAL

BIOTECNOLOGIA E INDUSTRIA FARMACEUTICA.

**Desarrollo y producción de Interferon natural y
recombinante en un laboratorio argentino.**

Jorge Katz y Néstor Bercovich.

El Dr. J. Katz es consultor de CEPAL y el Lic. N. Bercovich es becario del CONICET. Los autores quieren destacar la contribución de Mauricio Seigelchifer, doctor en biología que ha participado activamente en la elaboración del presente estudio, particularmente en los pasajes descriptivos de la tecnología. Los autores agradecen también a Marcelo Argüelles -presidente de Sidus-, a Alberto Díaz-director de Biosidus-, así como a los investigadores de este laboratorio por su colaboración. La responsabilidad por lo aquí expresado es enteramente de los autores, no estando comprometidas las personas o instituciones mencionadas.

INDICE

I. <u>Biotecnología e industria farmacéutica</u>	1
1. Un cambio radical en la estrategia de descubrimiento de nuevas drogas	1
2. Nuevos productos, nuevos procesos	6
3. Los efectos sobre la industria farmacéutica	10
4. Una aproximación a la ingeniería genética	18
5. Una aproximación al interferón	35
II. <u>Argentina: producción local de interferón leucocitario</u>	49
1. Panorama de la industria farmacéutica nacional	49
2. Biotecnología en el sector	55
3. Sidus	57
4. Biosidus	63
5. Producción de interferón leucocitario	65
III. <u>El proyecto de ingeniería genética y la producción microbiana de interferón: su economía</u>	92
1. Estudio de las etapas del desarrollo	95
2. Reflexiones sobre el desarrollo	106
3. Tiempos, costos y estrategia del desarrollo	111

4. Situación actual del proyecto de interferon recombinante	118
<u>IV. Situación global del proceso innovativo en Biosidus</u>	135
1. El mercado local de interferón y el postergado autofinanciamiento del laboratorio	125
2. La imperiosa diversificación: fertilidad cruzada, flexibilidad y economías de escala y de "scope"	131
3. Formación de recursos humanos: situación universitaria, política empresaria y rol del Estado	141
4. La nueva planta	152
5. Puntualizaciones finales	155

I. BIOTECNOLOGIA E INDUSTRIA FARMACEUTICA

Seguramente la contribución más importante de la biotecnología en el sector salud es su aporte a la investigación clínica básica, al permitir avances decisivos en el conocimiento de los mecanismos de las enfermedades y del funcionamiento del cuerpo humano. Además, la ingeniería genética da la posibilidad de producir grandes cantidades de compuestos biológicos útiles para la investigación básica.

Ello a su vez abre nuevos horizontes en la industria farmacéutica. Para empezar, toda la actividad de IyD que el sector lleva a cabo buscando descubrir nuevas drogas tiende a asentarse sobre un nuevo paradigma tecnológico: el diseño racional de moléculas.

I.1. Un cambio radical en la estrategia de descubrimiento de nuevas drogas

Hay consenso sobre los crecientes riesgos y costos inherentes al proceso de IyD en la industria farmacéutica. Ese proceso comprende desde una fase de investigación y exploración de nuevos compuestos (I) hasta la formulación del nuevo producto y las pruebas clínicas (D).

Respecto a la segunda etapa, los costos, tiempos y riesgos de la fase de desarrollo (que comienza en el

momento en que se comprueba actividad biológica de un compuesto en animales de experimentación), se han ido incrementando con el tiempo. En 1962 (enmienda Kefauver-Harris) se introducen cambios en la legislación norteamericana: a partir de allí no sólo se establecen estrictas imposiciones para determinar la seguridad de la nueva droga, sino que también se agrega la exigencia de demostrar su eficacia. Se considera que durante el decenio 1960-70, el tiempo transcurrido entre el descubrimiento de una nueva molécula hasta su llegada al mercado se multiplicó 3-4 veces, llegando actualmente a 8-9 años; mientras que también crece el número de productos que "abortan" en distintos momentos del desarrollo¹.

Por otro lado fue declinando la productividad de la fase de investigación (basada en una búsqueda aleatoria de nuevas moléculas de interés terapéutico), una vez descubiertas -durante los años 50/60- las principales drogas utilizadas actualmente. Hoy se requieren sintetizar en promedio unos 7.000 compuestos orgánicos antes de aislar un producto con valor farmacológico².

¹ Harold A. Clymer: "The changing costs and risks of Pharmaceutical innovation", The economics of drug innovation, Ed. Joseph Cooper, 1969.

² A. Sasson: "Biotecnologías, desafíos y promesas", UNESCO, París, 1984.

Hasta el presente siglo, la mayoría de las drogas eran descubiertas fortuitamente a partir de productos naturales. El desarrollo de la química orgánica en los últimos 100 años hizo posible determinar la estructura de los fármacos naturales, lo que permitió-junto con avances en los conocimientos médicos- contar con modelos para obtener fármacos sintéticos³.

De todos modos, el descubrimiento de nuevas drogas siguió haciéndose en base a la preparación aleatoria (por parte de los químicos orgánicos) y evaluación (por parte de los farmacólogos) de compuestos hasta dar con uno satisfactorio. La eficiencia en esta actividad pasa entonces por desarrollar o explotar los progresos en el conocimiento, de manera tal que se produzcan el mínimo de compuestos no satisfactorios. J.J. Burns⁴ señala que hacia fines de los 60 la búsqueda de nuevas drogas se hizo más difícil debido principalmente a la carencia de conocimientos básicos sobre la acción del fármaco, y observa que los nuevos descubrimientos requerían crecientemente una base multidisciplinaria de conocimientos que incluyera mayor comprensión de lo biomédico.

³ C.J. Cavallito, "Approaches to Drug Design", A. Burger Ed., Medicinal Chemistry, New York, 1970.

⁴ "Modern Drug Research": The economics of drug innovation, Ed. Joseph Cooper, 1969.

Siempre en el marco de la estrategia "clásica" aparecen en años recientes nuevos caminos que tienden a simplificar la tarea de IyD, sobre todo a partir de la disponibilidad de potentes soportes informáticos: "screening" molecular computarizado, análisis sintético orgánico asistido por computadora⁵, etc. También contribuye a ello la aparición de nuevas técnicas a disposición del investigador. Burns señala que el estudio del metabolismo de las drogas -que permite sintetizar nuevos fármacos-, se vió enormemente facilitado por técnicas como la "resonancia magnética nuclear", siendo posible actualmente estudiar el metabolismo de una droga en pocas semanas cuando antes se necesitaban años.

Pero pese a avances como los mencionados, el descubrimiento de una nueva droga sigue basándose en última instancia en el examen más o menos aleatorio de moléculas para detectar posibles efectos farmacológicos. Y ello supone entonces la existencia de un gran factor de azar, limitada eficiencia y consecuentemente altos costos. Se evalúa que el costo de la IyD necesaria para poner en el mercado un nuevo fármaco se quintuplicó entre 1960 y 1975, cuando llegó a estimarse en 50 millones de dólares.

⁵ D. Larsen, Suny, S. Brook: "Análisis sintético orgánico dirigido por computadora", mimeo.

En los próximos años la biotecnología podría cambiar radicalmente esta situación, al menos en ciertas líneas de fármacos y en lo que respecta a la fase de investigaciones químicas y farmacológicas que representan cerca de 1/3 del total de gastos.

En los años recientes, gracias en gran medida a la investigación básica en biología, se están poniendo a punto nuevos métodos de diseño de drogas, mucho más racionales y eficientes; éstos permitirán proporcionar al químico orgánico la información necesaria para la síntesis de nuevos compuestos, "hechos a medida" para acciones farmacológicas específicas. En efecto, la biología molecular permite un íntimo conocimiento de la estructura del receptor (de la célula afectada), de la molécula que debe actuar sobre ese receptor y de la interacción entre ambos. Esto abre la posibilidad de fabricar moléculas especialmente adaptadas para actuar sobre el receptor⁶.

Un mayor conocimiento de la estructura y acción de los microorganismos patógenos y de los mecanismos de acción de las drogas, tiende a facilitar enormemente la búsqueda de nuevos fármacos, lo que está permitiendo

⁶ Ver: F. Gros, F. Jacob, P. Royer, "Sciences de la vie et société", La Documentation Française, Paris, 1979. También, de D. Goldstein: "Strategies to build up local capability in biotechnology in developing countries", pág. 6, New Delhi, 1988, mimeo.

pasar del screening aleatorio al screening orientado y al diseño racional de nuevas drogas.

I.2. Nuevos productos, nuevos procesos

Desde hace muchos años el sector de producción para la salud recurre a procesos biotecnológicos. Antibióticos, ciertas vitaminas y esteroides, etc. son fabricados por fermentación o hemisíntesis (combinación de síntesis química y fermentación).

Frente a los procesos clásicos de síntesis química o extractivos, las fermentaciones fueron ganando terreno sobre la base de ofrecer distintas ventajas, que fueron ampliándose a partir del mejoramiento genético de las cepas utilizadas y la optimización de procesos (nuevos diseños de fermentadores, etc).

Hay que recordar que el principal interés industrial de los microorganismos deriva de su elevada rapidez metabólica y reproductiva (la bacteria *E. coli* se duplica cada 20 minutos, o sea unas 20.000 veces más rápido que el hombre); ello posibilita altas productividades. Por ejemplo, 100 gramos de bacterias en un fermentador de 8 litros producen 5 mg de somatostatina (clonada en 1977 por el laboratorio norteamericano Genentech); para obtener la misma

cantidad de esa importante hormona se necesitarían tratar 500.000 cerebros de cordero⁷.

Los éxitos en la selección y optimización de cepas bacterianas abrió paso a su utilización en la producción de varias moléculas de interés farmacológico. Así, la productividad del proceso de fermentación de la vitamina B12 pasó de 0,45mg/l en 1949 a 59 mg en 1970, o sea un rendimiento más de 100 veces superior.

Pero desde hace apenas 10 años se asiste a un salto/discontinuidad en los procesos de producción biológicos. La biotecnología de avanzada, que incorpora los progresos sustanciales operados en las ciencias biológicas en los años recientes, puede ahora llegar a modificar en profundidad buena parte de la industria farmacéutica.

En relación con los procesos fermentativos clásicos, si hasta ahora la búsqueda aleatoria de mutantes interesantes de microorganismos suponía un trabajo largo y costoso, la ingeniería genética aporta actualmente ventajas decisivas para lograr cepas especializadas de gran performance.

Por otro lado, ciertos productos de alto valor agregado y cuya producción por las técnicas clásicas es muy costosa, están siendo obtenidos a partir de

⁷ J. de Rosnay: "Biotechnologies et bioindustrie", La Documentation Française, Paris, 1979.

microorganismos modificados por ingeniería genética: insulina humana, hormona de crecimiento, interferones, enzimas, vacunas (hepatitis B)...

La biotecnología aplicada a la producción de fármacos ofrece distintas posibilidades: 1) reemplazo de procesos de síntesis química o de métodos de extracción de tejidos hasta ahora utilizados para obtener ciertos compuestos, por cultivos celulares o fermentaciones microbianas basadas en el clonado de genes que codifican para esas proteínas (insulina, hormona de crecimiento humano, albúmina humana, vitaminas⁸), lo que permite multiplicar enormemente la escala de producción y generalmente aumentar el grado de pureza del producto, 2) mejora o sustitución de bioprocesos tradicionalmente utilizados en la producción de antibióticos, enzimas, vacunas, etc, a partir de la incorporación de tecnologías como DNA recombinante y fusión de protoplastos, 3) posibilidad de producir en gran escala compuestos de escasa o nula disponibilidad (interferones y otras linfoquinas, somatostatina, nuevas vacunas,

⁸ La insulina fue la primera proteína comercializada producida por DNA recombinante.

TPA⁹). Al permitir la aparición de nuevos procesos y toda una nueva gama de productos farmacéuticos, la biotecnología puede aportar: reducción de costos de producción de compuestos ya utilizados, apertura de nuevos mercados y extensión de otros ya existentes.

Finalmente, la biotecnología está teniendo un fuerte impacto sobre el sector de diagnósticos. Los nuevos métodos de diagnóstico in vitro, particularmente los basados en las tecnologías de anticuerpos monoclonales (enfermedades venéreas, SIDA, hepatitis B, test de embarazo...), y de hibridación de ADN o "probes" (diarrea, hepatitis B, herpes, diagnóstico pre-natal...), presentan todos ellos ventajas frente a los métodos clásicos: sencillez y rapidez de los procedimientos, mayor especificidad y sensibilidad en sus resultados¹⁰.

⁹ Entre las linfoquinas se destaca la IL2, que juega un rol capital en la respuesta del organismo contra las infecciones y posiblemente contra los tumores. El TPA -Activador Plasminógeno de Tejidos- interviene en la disolución de coágulos de sangre; aunque ya se conocían previamente productos trombolíticos, su utilización puede acarrear hemorragias graves; la ingeniería genética permite producir en gran cantidad el TPA, tan difícil de extraer de tejidos humanos.

¹⁰ La técnica de hibridomas -que abrió la posibilidad de la producción industrial de anticuerpos (monoclonales) muy específicos y puros-, consiste en hacer fusionar células con propiedades diferentes con el objetivo de reunir en una misma célula las propiedades ventajosas de las células parentales. Dichas propiedades consisten, por un lado, en la producción específica de un anticuerpo determinado, y por otro, un crecimiento rápido y una alta productividad. Ver: J.C. Felissolo: "La biotechnologie, demain?", La Documentation Française, París, 1981.

En salud, el sector de diagnósticos es el que más se ha expandido gracias a las nuevas tecnologías: si hasta 1985, a nivel mundial, la insulina era el único fármaco aprobado desarrollado por ingeniería genética, para esa fecha ya había sido aprobada una centena de anticuerpos monoclonales para uso en diagnóstico in vitro. Ello se debe a que los desarrollos de nuevos tests de diagnóstico son relativamente menos complejos que los exigidos por nuevos agentes terapéuticos, y que los primeros no necesitan pasar por los estrictos exámenes de seguridad requeridos por las drogas de aplicación en seres humanos.

I.3. Los efectos sobre la industria farmacéutica

Como queda dicho la biotecnología, al permitir un control y un uso sin precedentes de la célula viva y sus funciones, permite la emergencia de nuevos productos y procesos, y posibilita mejorar sustancialmente bioprocesos ya tradicionales en la industria farmacéutica -se estima que un 20% de los productos farmacéuticos estarían potencialmente afectados por las nuevas biotécnicas¹¹-. Se evalúa además que hacia fines de los 80 el mercado mundial de los productos farmacéuticos de base biotecnológica oscilará entre 5-

¹¹ M.D. Dibner: "Biotechnology in Pharmaceuticals: The Japanese Challenge", *Science* V. 229, sept. 1985.

10.000 millones de dólares¹². Esta situación puede tener un efecto desestructurante sobre el sector, pero sobre todo introduce nuevas exigencias de competitividad: para las firmas, la necesidad de dotarse de una capacidad de innovación biotecnológica puede ser decisivo en función de preservar y ganar posiciones en el mercado.

Las transformaciones tecnológicas que afectan a esta industria forman parte del conjunto de innovaciones biotecnológicas que atraviesa buena parte de la producción industrial y agrícola -y en particular a las industrias química, petroquímica, farmacéutica y agroalimentaria-. Y como la difusión lógica de la biotecnología -por su universalidad-, es transectorial, uno de sus impactos más importantes podría ser la interpenetración entre sectores de actividad actualmente independientes. Esto significa la posibilidad -entre otras- de que firmas ajenas al sector farmacéutico proyecten entrar en la actividad a través de programas de IyD en biotecnología. De hecho, compañías químicas como Monsanto y Du Pont ya han emprendido esfuerzos de IyD importantes no sólo en sanidad vegetal sino también en drogas y diagnósticos para salud humana, ilustrando

¹² A. Sasson: "Biotecnología y bioindustria", Mundo Científico N°71.

el tipo de "ataque lateral" que deberá afrontar el sector.

De todos modos, esa sinergia puede favorecer a firmas exteriores al sector sólo en las primeras etapas de la IyD (obtención de cepas, fermentación...) pero no en las etapas finales (estudios farmacológicos, farmacotécnicos y pruebas clínicas). Además, la industria farmacéutica ostenta un tradicional dinamismo tecnológico. Y sobre todo, en la medida en que los desarrollos biotecnológicos se fundaron predominantemente sobre la investigación académica en ciencias biológicas, y que en general éstas se encontraban orientadas hacia aplicaciones en el campo de la salud, es precisamente en la industria farmacéutica donde viene predominando y quien ha liderado la innovación biotecnológica. Esta situación otorga al sector ventajas considerables: las diferencias en la capacidad de innovación deberían jugar un rol determinante en la evolución del proceso de interpenetración de ramas. Esto parece corroborarse en la fuerte intervención de grupos químicos y farmacéuticos (Sandoz, Ciba-Geigy, Pfizer, Upjohn, Rhône-Poulenc...) en la industria de semillas, sector que hasta los años 70 no estaba muy concentrado ni internacionalizado.

La diversificación de los grupos farmacéuticos hacia el sector semillas puede entenderse en parte como la

explotación de una sinergia existente entre la investigación biotecnológica aplicada a farmacia y la aplicable a semillas, particularmente en campos como microbiología, virología genética, biología molecular, etc. Un claro ejemplo de sinergia entre las actividades farmacéutica y de producción vegetal puede encontrarse en la tecnología de cultivo celular, que sirve tanto para el mejoramiento y micropropagación de plantas como para la producción de sustancias de interés farmacéutico.

Hay que ver por otro lado que las plantas constituyen una fuente de materia prima esencial en la industria farmacéutica. Se ha estimado que un 40% de la producción del sector se deriva de material vegetal (incluso en rubros como antibióticos y laxantes esa proporción asciende al 90%); más del 25% de los principios activos utilizados actualmente como agentes terapéuticos en salud humana provienen de vegetales¹³.

Otra fuente de competencia para las firmas del sector proviene de las firmas especializadas en biotecnología, que han sido el pilar de los avances bioindustriales. Aunque en su gran mayoría no han contado con los recursos suficientes como para llegar

¹³ Pat Mooney: "The Law of the Seed", RONGEAAD, 1983.

con sus desarrollos de nuevas drogas al mercado, ésto comienza a verse en el campo de diagnósticos. Además, aparecen como socios claves desde el punto de vista de las firmas ajenas al sector que intentan su entrada al mundo farmacéutico.

Sin embargo, la amenaza competitiva que representan estas pequeñas empresas debe ser relativizada. Sostenidas en un principio por capital de riesgo, a partir de mediados de los 70 se asiste en EEUU al nacimiento de estas pequeñas empresas especializadas en la periferia de las grandes universidades. Orientadas particularmente hacia la investigación fundamental y aplicada, surgen generalmente como iniciativa privada de investigadores que abandonan los laboratorios universitarios y públicos llevando consigo el resultado de las investigaciones en las que habían participado; y buscan completar el desarrollo de ciertos procesos hasta una escala semi-industrial, para luego venderlos.

Muchas no han sobrevivido durante estos largos años en que la investigación no ha fructificado en resultados comerciales a gran escala. Otras pudieron contar con un financiamiento ininterrumpido, y han llegado a desarrollar nuevos procedimientos y nuevos microorganismos que patentan y luego venden o licencian. Entre estas últimas se destacan: Genentech, Cetus, Genex, Biogen, Hybritech, etc. Algunas de ellas se han

desarrollado espectacularmente y podrán quizás constituirse como grandes empresas farmacéuticas. Pero por el momento su rol principal ha sido el de generar nuevas técnicas y productos que son finalmente llevados a escala industrial por las grandes firmas del sector. Es que, ante la falta de soporte sostenido por parte del capital de riesgo y frente a la necesidad de hacer pasar el producto farmacéutico a través del largo proceso regulatorio, las pequeñas firmas especializadas buscan contratos de investigación con las grandes compañías y les venden las licencias de los productos desarrollados por ellas. Entonces en muchos casos la independencia de estas pequeñas empresas -contrariamente a lo observado en el sector electrónico- es más bien formal. Detrás de ellas se ubican uno o más grandes grupos, ya sea como accionistas o como socios de joint-venture, quienes aseguran la producción industrial de los nuevos productos o procedimientos. Detrás de Genentech encontramos a Eli Lilly, Hoffman-La Roche, Lubrizol, Monsanto: el primero se encarga de la producción y comercialización de la insulina humana patentada por Genentech, el segundo hace lo propio con interferón, Monsanto tomó la hormona de crecimiento bovino y porcino. Detrás de Biogen encontramos a Monsanto, pero también a los grupos farmacéuticos Bristol Myers y Schering Plough. Cetus depende de la Standard Oil of

California, Indiana Standard y de la National Distillers & Chemical Corps. Genex de Emerson Electric, Bristol Myers, Koppers y de (otra vez) Monsanto...¹⁴

Como vemos, estos pequeños laboratorios vienen funcionando sobre todo como "desarrolladores" de tecnología que luego transfieren a grandes firmas multinacionales del sector capaces de llevar a escala industrial la invención: de esta forma los grandes grupos se aseguran el control de la innovación. Aquí vemos la consistencia de la pequeña empresa desde el punto de vista de la capacidad innovativa, y al mismo tiempo aparecen sus límites para transcender la fase de IyD y las ventajas de la gran firma a la hora de pasar a la producción y comercialización en gran escala¹⁵.

Además de sus relaciones con las pequeñas empresas especializadas, las grandes firmas farmacéuticas buscan hacerse fuertes en biotecnología a través de programas propios de IyD. Eli Lilly, Merck Sharp & Dhome, Hoffmann-La Roche, Schering, Hoechst, Bayer, Rhône-Poulenc, Ciba-geigy, Sandoz, Kabi Vitrum AB, Novo Industrie, Gist Brocades, etc. son algunos de los grandes grupos farmacéuticos que han creado sus propios

¹⁴ Ver, por ejemplo, "Commercial Bio-technology, An International Analysis", Office of Technology Assessment, Washington, enero de 1984.

¹⁵ Rothwell y Zegveld: "The role of Technology-Based Small Firms in the Emergence of New Technologies", en Reindustrialization and Technology.

programas de IyD en biotecnología. El presupuesto anual de IyD en bio de firmas como Schering, Eli Lilly y Hoffman-La Roche asciende a 60 millones de dólares, y Ciba-Geigy construyó en Suiza un centro de investigaciones biotecnológicas por 20 millones de dólares.

Por otro lado, las empresas también están entablando múltiples relaciones con el mundo académico. Ya mencionamos que de las Universidades provino el grueso de los investigadores que formaron las pequeñas empresas innovadoras. Pero además es en los institutos universitarios y públicos donde se llevó y se lleva a cabo lo esencial de la investigación en ciencias biológicas básicas, a partir de las cuales se desprenden las aplicaciones bioindustriales. Las asociaciones con institutos públicos de investigación, el financiamiento de programas de investigación "orientados" en el seno de los principales departamentos universitarios, la contratación de consultores universitarios, etc, son distintas formas de cooperación con el sector académico que garantiza a las firmas un flujo continuo de innovaciones. Ejemplos: Monsanto financia investigaciones en la Washington University (anticuerpos monoclonales), Du Pont en el California Institute of Technology (interferón), Recontex en la Michigan State University (diagnóstico prenatal), Sunstar en el

Microbiological Biochemistry Research Foundation
(vacunas)...¹⁶

I.4 Una aproximación a la ingeniería genética*

La ingeniería genética es considerada una de las innovaciones que más sustenta la potencialidad de la biotecnología, en la medida en que permite un verdadero salto/discontinuidad en el rendimiento de los procesos de producción biológicos.

Se trata de un conjunto de técnicas (en general relacionadas con la bioquímica) que se utilizan para modificar la información genética de un organismo. La posibilidad de actuar sobre el genoma -es decir, sobre el programa genético-, significa estar en condiciones de dar a la célula viva instrucciones que no posee naturalmente: aumentar la productividad de una determinada sustancia, dotarla de la posibilidad de producir una sustancia que normalmente no produce, etc.

Hemos creído importante presentar a continuación algunas nociones rápidas y generales sobre síntesis de proteínas y recombinación genética, cuya lectura podrá ser obviada por aquellos lectores que no la consideren

¹⁶ Fuente: revista Biofutur, varios números.

* Este punto fue preparado por el Dr. Mauricio Seigelchifer, quien se desempeña como biólogo en Biosidus.

de interés. Nuestra intención es ayudar a la comprensión de la lógica implícita en las técnicas de ingeniería genética y de sus términos especializados más importantes. Esto posibilitará entender el impacto que la evolución de estas técnicas está teniendo sobre los tiempos y costos requeridos para su empleo, y hará más sencillo el abordaje del estudio de casos presentado más adelante.

El ADN, el ARN y la síntesis de proteínas

Las **proteínas** son moléculas que llevan a cabo la mayor parte de los procesos catalíticos de la célula (proteínas enzimáticas o enzimas) o bien forman parte de las estructuras celulares (proteínas estructurales).

La célula viva es una fábrica de proteínas, las que se producen por combinación en un cierto orden de sus elementos constitutivos: los aminoácidos. El modelo de combinación está contenido en el genoma o "material genético", que es el portador de toda la información genética. Dicho material está formado por una sustancia muy especial llamada **ADN** (ácido desoxirribonucleico).

Las moléculas de ADN son larguísimas cadenas formadas por cuatro unidades (nucleótidos: A-C-G-T) diferentes que se pueden suceder en cualquier orden a lo largo de la cadena. Estas cadenas siempre se hallan de a dos formando una doble hebra. Esta doble hebra es

posible debido a una característica fundamental que tienen las unidades antes mencionadas: A se aparea con T y C con G, no siendo posible en general otro tipo de apareo; es decir que las dos cadenas no son idénticas sino complementarias. Esta característica es la que sustenta al método de hibridación molecular al que aludiremos más adelante.

El llamado código genético hace corresponder un aminoácido determinado a cada secuencia de tres nucleótidos sucesivos en la cadena de ADN. A su vez, existen 20 aminoácidos distintos que se pueden suceder en cualquier orden para formar una proteína. La parte de una cadena de ADN que codifica (tiene la información necesaria) para la producción de una proteína determinada se llama **gen**. Pero el ADN (o mejor, una fracción de éste: el gen) no se traduce directamente en proteína, sino que primero es copiado en ARN mensajero - que es específico y complementario del gen-, y entonces sí ese ARN se traduce en proteína. De esta manera el mensaje de una porción del ADN se expresa en la síntesis de una proteína. Otra parte del mismo será "leída" y dará origen a otra proteína y así sucesivamente.

El clonado de un gen

Clonar un gen significa aislarlo de su contexto celular natural e introducirlo en el ADN de otro organismo vivo. Este nuevo gen, como parte integrante de la información genética de la célula receptora, se multiplicará con ella. Y en ciertas condiciones - generalmente ésto no ocurre automáticamente- ese nuevo gen será también expresado por la célula receptora, es decir traducido en la proteína para la cual codifica. De esta manera la célula receptora adquirirá una propiedad que antes no poseía.

Hace sólo unos 15 años el clonado de un gen parecía utópico. Es que cada célula humana contiene un genoma de 1 metro de largo, compuesto de al menos 1.000.000 genes diferentes que tienen un tamaño menor que 1 micrón. Los genes abarcan entonces tan sólo un 10% del genoma, el 90% restante está constituido por tramos que no codifican para ninguna proteína.

Desde hace algunos decenios se sabe aislar el ADN, rompiendo las membranas celulares mediante aplicación de tratamientos físico-químicos. Pero el clonado de genes fue efectivamente hecho posible gracias a 2 descubrimientos esenciales.

A mediados de la década pasada se descubrieron unas enzimas que son capaces de reconocer secuencias específicas en el ADN y cortarlo en ese punto. Estas son

llamadas **enzimas de restricción**, y en tanto "tijeras biológicas" se transformaron en poco tiempo en una de las armas principales de la ingeniería genética. Utilizando las enzimas de restricción es posible -por ejemplo- cortar un ADN en dos sitios específicos, aislar el fragmento y luego unirlo a otro ADN distinto, previamente cortado en un punto, con la ayuda de otra enzima, la ligasa, que es capaz de unir dos pedazos de ADN.

El segundo descubrimiento importante es que el fenómeno de la resistencia de ciertas bacterias a los antibióticos se debe a la presencia -en ciertas cepas bacterianas-, de pequeñas moléculas de ADN circular cerrado llamadas **plásmidos**, que se autorreplican en las bacterias. Así se llegó a disponer de plásmidos naturales adaptados para ser usados como "vectores de clonaje", es decir como vehículos transmisores de la información (codificada por un gen) desde un organismo dado a una bacteria. Para ello se forma un nuevo plásmido que contiene además de su ADN original, un ADN de otro origen. Por lo tanto se dice que este nuevo plásmido está formado por **ADN recombinante**. Este plásmido puede ser introducido en una bacteria apropiada y cuando dicha bacteria se reproduzca, todas las bacterias originadas llevarán el plásmido recombinante

formando un clon. Se dice por ésto que el gen (o ADN) que nos interesaba está clonado.

Herramientas y Metodologías: su evolución

El objetivo que persigue la ingeniería genética es, en general, la síntesis de una proteína por un microorganismo o una célula animal. El objetivo último es el de sintetizar proteínas de estructura y actividad biológicas idénticas a las proteínas naturales, y a veces se trata de sintetizar nuevas proteínas de interés industrial.

Supongamos que lo que se desea es expresar una proteína de origen humano en bacterias. Los pasos a seguir son, en esencia, los siguientes:

- 1) Obtención del fragmento de ADN que contenga el gen de interés
- 2) Inserción del ADN en un vector de clonaje adecuado
- 3) Introducción del vector (con el ADN ya insertado) en la célula receptora
- 4) Selección de aquellas células que han incorporado el vector y contienen el nuevo gen buscado
- 5) Introducción del gen ya caracterizado en un vector de expresión que permita la síntesis de la proteína.

El clonado del gen -que comprende los 4 primeros pasos mencionados- ha sido tradicionalmente la fase más ardua.

Los genes a clonar pueden provenir de un banco de ADN genómico (donde cada fragmento del ADN total - incorporado a un plásmido- va a parar a una bacteria distinta), pero generalmente se utiliza ADN copia (ADNc). Este se obtiene utilizando ARNm -obtenido de un tipo de célula que esté sintetizando activamente la proteína buscada- como molde. Una vez logrado éso, es posible (como en el primer caso) introducir éste ADNc en un plásmido y hacer crecer bacterias con el plásmido recombinante.

El problema es encontrar -en uno u otro banco- al menos un clon que contenga el gen buscado, es decir que contenga la información capaz de dirigir la síntesis de la proteína. Téngase en cuenta que el Nº total de genes es del orden de 1.000.000 y lo que se desea es identificar uno solo. Se ha evaluado que para tener una seguridad (99%) de encontrar un gen humano determinado en un banco genómico es necesario examinar 350.000 colonias! Un banco de ADNc contiene unas 1.000 veces menos clones que el banco genómico, pero la detección del buen clon representa asimismo un trabajo muy arduo para los investigadores.

Se comprende que sea necesario disponer de un medio eficaz y fiable para detectar sin ambigüedad el clon buscado entre todo ese conjunto. Tradicionalmente se han utilizado varios métodos, cuyo empleo depende fundamentalmente de la información que se dispone sobre el gen: una sonda capaz de reconocer e hibridarse con el gen correspondiente, anticuerpos contra la proteína buscada, detección por la actividad de la proteína, etc.

Hay que entender que esas pruebas pueden ser repetidas cientos de veces antes de dar con el buen clon. Es así que -luego de un trabajo de 2 años, el gen del interferón pudo ser clonado por investigadores de la sociedad Biogen en forma de ADN complementario. Se necesitó para ello examinar más de 10.000 clones bacterianos por métodos que detectaban la actividad antiviral del interferón!

Hasta principios de los años 80, la identificación de los genes clonados se hacía únicamente por los métodos anteriormente mencionados. Pero ahora se cuenta con una nueva vía de detección -la síntesis de oligonucleótidos y el empleo de este material como sonda ("probe")-, que permite drásticas economías en los tiempos necesarios para el clonado de un gen.

Esta estrategia simplificadora se hizo posible sólo cuando se pudo disponer de medios tecnológicos que

permitieron: 1) tener la capacidad de secuenciar al menos una parte de una proteína, y 2) poder sintetizar el ADN correspondiente (que codifica para esa proteína). La posibilidad de secuenciar no es un hecho reciente. Pero esas 2 etapas se hacen hoy con ayuda de máquinas totalmente automáticas. Por un lado, los químicos de proteínas permitieron la puesta a punto de un "microsecuenciador" capaz de determinar la secuencia de los aminoácidos de una cantidad ínfima de proteína. Por otro lado, desde hace pocos años se dispone de un sintetizador de ADN, es decir un equipo que hace la síntesis química de cualquier secuencia oligomérica de ADN que el investigador programe.

Hoy entonces -utilizando este nuevo enfoque-, el investigador que se propone identificar el clon que contiene el gen buscado entre las centenas de miles de clones de su banco, puede seguir los siguientes pasos.

Se supone que la proteína cuyo gen se quiere clonar ya fue purificada y analizada. Se establece la secuencia de aminoácidos de una parte de ella y se predice, con ayuda del código genético, la secuencia de ADN que codifica para ese fragmento. Se sintetiza una pequeña cadena idéntica a una porción del ADN conocido. El material se marca con radiactividad y se lo utiliza como sonda para detectar el clon que nos interesa. Esta

sonda, puesta en contacto con el ADN de los clones del banco, va a aparearse con las secuencias que le son complementarias (se forma entonces un "híbrido" entre la sonda y su secuencia complementaria), revelando así el o los clones que contienen probablemente el gen.

Los oligonucleótidos sintéticos permitieron por ejemplo a Genentech clonar y expresar el gen del TPA. El mismo enfoque fué utilizado por 2 equipos norteamericanos para clonar un gen de la IL2 humana. Y como veremos más adelante, la síntesis de oligonucleótidos también permitió al equipo de Biosidus lograr el clonado del gen de interferón alfa.

La exitosa técnica de detección de genes con ayuda de una sonda de ADN sintético, no debe de todas maneras hacer olvidar que una vez logrado ese objetivo se debe todavía llegar a la expresión del gen fuera de su medio normal, lo que requiere un arduo trabajo de investigación.

Efectivamente, una vez que se tiene clonado y caracterizado el gen, comienza otro proceso que es lograr la expresión de la proteína que éste codifica, es decir que la bacteria sintetice efectivamente la proteína. Para ésto hay que eliminar todas las zonas regulatorias que preceden a la zona codificante y el

gen así tratado, pasarlo a un vector de expresión; es decir, un plásmido que tiene zonas regulatorias que serán reconocidas por la maquinaria bacteriana y harán que la misma produzca la proteína extraña.

Realizado este paso, queda caracterizar la proteína obtenida (propiedades biológicas y físico-químicas, reconocimiento por anticuerpos y secuencia de aminoácidos...).

Cuando se está seguro de que la proteína recombinante concuerda en todas sus características con la natural, se dirige el esfuerzo a aumentar la producción de la misma por parte de la bacteria, ya sea por métodos de ingeniería genética, de genética clásica o mejorando las condiciones de fermentación.

La tecnología de ADN recombinante: creciente
standarización y difusión, costos decrecientes de los
insumos

Vemos que desde que apareció la ingeniería genética a mediados del decenio pasado, las técnicas se han perfeccionado y simplificado de manera notable. Particularmente el clonado de un gen ya no representa un problema, se hace rápidamente y la "tasa de fracaso" tiende a ser muy pequeña. La expresión del gen en una célula huésped todavía es un proceso más aleatorio, pero igualmente hoy ya se conocen varios modelos eficaces.

Pero además, toda esta tarea es hoy mucho más sencilla que hace 10 años por la formidable difusión de ese conocimiento. Entre otras cosas, ello hizo posible la proliferación de nuevas empresas de "servicios" que facilitan hoy enormemente el trabajo de los investigadores, y que se han constituido en una verdadera industria para la investigación en biología molecular.

Es así que la preparación de ADNc a partir de ARN mensajero hoy es factible a partir de kits de reactivos ofrecidos por firmas especializadas, con propiedades especificadas y garantizados. Estos kits contienen las enzimas, los vectores de clonación y los medios reactivos. Un investigador o una empresa pueden también

solicitar que se les construya una genoteca con el ARN mensajero de interés. La empresa Clontech (EEUU) ofrece hacerlo por U\$ 2.400, Stratagene (EEUU) por U\$ 2.400-3.000...

Clontech también ofrece expresar con alta eficiencia el gen que el cliente desee, por el precio de U\$ 3.200 (para un gen de secuencia conocida). Stratagene, por su parte, ofrece crear -con el gen del cliente- ratones transgénicos (estos organismos portarían en todas sus células el gen de interés). El precio: U\$ 7.400...

La fabricación de bancos de ADN genómico y de ADNc ya no presenta entonces obstáculos, como así tampoco el aislamiento de un gen y su expresión: además de la posibilidad de encargarse la tarea a una firma de "servicios", ya hemos descripto cómo la posibilidad de contar con equipos automáticos de síntesis de oligonucleótidos ha simplificado radicalmente este proceso, además de abrir el camino a la fabricación de genes sintéticos.

A estos datos se puede añadir la constitución de inmensos bancos de genes clonados, genotecas, vectores de clonado, vectores de expresión, virus recombinantes, líneas celulares transfectadas, etc., que están en el mercado a precios perfectamente accesibles. Aquí no hay que olvidar que cuando un laboratorio compra un plásmido, un virus, una cepa bacteriana, etc., este mismo

laboratorio puede luego reproducir eternamente el material biológico: no tiene necesidad de volver a adquirirlo. Esto remite al tema de la reproductibilidad de la información como rasgo característico de los procesos de producción biológicos¹⁷.

Digamos finalmente que para estudiar un gen que se ha aislado, se habían desarrollado distintas técnicas "manuales" hacia fines de los 70. Pero ahora se encuentra en vías de comercialización un equipo capaz de determinar en 1 día la secuencia de un ADN que posea unos 100.000 nucleótidos: dicha tarea hubiera demandado varios años a un investigador experimentado¹⁸.

Mientras que los precios de ciertos insumos para ingeniería genética se han mantenido relativamente constantes (particularmente las drogas tradicionales y aparatos, aunque la calidad de ambos ha ido en aumento), en otros casos la disminución de los precios ha sido realmente notable.

Un ejemplo de esto último es el precio de los oligonucleótidos sintéticos "por encargo" (pequeños fragmentos de ADN que las compañías sintetizan según requerimiento del cliente). Los oligonucleótidos

¹⁷ Véase: "Innovación genética...", J. Katz y N. Bercovich, Desarrollo Económico N°110, julio-septiembre de 1993

¹⁸ J. Davies: "La ingeniería genética", Mundo Científico N°71.

(cadenas lineales formadas por nucleótidos) son muy utilizados en los laboratorios en que se clonan genes. Vimos que a principios de la presente década la síntesis era artesanal e insumía mucho tiempo. Por otra parte, los errores del método eran comunes. En 1981 la empresa Collaborative Research Inc. (EEUU) ofrecía oligonucleótidos de 14-15 nucleótidos a U\$ 4.000, es decir, u\$ 266 el nucleótido. Sólo 6 años después, en 1987, Stratagene (EEUU) ofrecía el servicio a U\$ 15 el nucleótido. En 1988, varias empresas -como Synthetic Genetics (EEUU)- venden cada nucleótido a U\$ 10. Y actualmente la empresa Genetic Designs Inc. (EEUU) ofrece el mismo servicio a U\$ 5 el nucleótido.

Esta drástica caída en los precios de los oligonucleótidos -en el término de 7 años los precios se reducen en más de 50 veces- se debe a la aparición en el mercado de sintetizadores de nucleótidos automáticos que permiten hacer, a un costo relativamente bajo, oligonucleótidos más largos y con menor probabilidad de error.

Otro insumo crucial en biología molecular y que ocupa un lugar preponderante en el presupuesto de los laboratorios de ingeniería genética son las enzimas de restricción (enzimas que cortan el ADN y se utilizan cotidianamente y en cantidad). El precio de las mismas

también ha ido bajando sistemáticamente en los últimos años.

En el cuadro 1 se pueden observar algunos ejemplos. Algunas enzimas vieron disminuir 5 veces sus precios desde el 83 al 88; otras lo hicieron más discretamente, mientras que Eco RI, la menos costosa, se mantuvo sin variaciones. Eco RI se utilizó masivamente desde muy temprano en la ingeniería genética, por lo tanto su precio se redujo antes del periodo aquí considerado.

Cuadro 1

"Evolución de los precios de enzimas de restricción"¹

Enzima	Empresa ²					
	IBI	NE Biolabs			BRL	
	86/87	83/84	86/87	88/89	86	88
Eco RI	0,35	0,20	0,20	0,20	0,42	0,31
Hind III	1	1	0,35	0,35	0,52	0,40
Sma I	7,14	17,50	8,77	8,77	7,14	5,88
Taq I	5,55	9,09	1,75	1,75	3,33	2,32

1/ Elaboración propia en base a datos obtenidos de los catálogos anuales de las empresas mencionadas. Los precios se expresan en dólares/100 unidades, y son los más bajos ofrecidos por cada empresa para la enzima correspondiente.

2/ Todas las empresas son norteamericanas, y sus nombres completos son: International Biotechnologies Inc., New England Biolabs Inc., Bethesda Research Laboratories.

En este caso, la tendencia decreciente en los precios puede verse -en parte- como resultado del paso a una producción en gran escala, permitida por una demanda fuertemente expansiva. Y por otra parte hay que considerar las mejoras operadas en los procesos de producción de enzimas, ya sea el mejoramiento en la purificación (mayor rendimiento) como, en algunos casos, el clonado del gen de alguna de estas enzimas y su producción en sistemas más económicos.

Un caso muy marcado (que no aparece en la tabla) es el de la enzima Ban I. En 1988 la empresa NE Biolabs redujo el precio de las 100 unidades desde U\$ 20 a U\$ 0,80.

A medida que los procesos de producción de enzimas incorporan progresos técnicos, se standardizan, aumentan las series de producción y la competencia crece, entonces los costos unitarios tienden a bajar y los precios a que son ofrecidas por las distintas empresas tienden a empaparse, así como la calidad del producto.

Por supuesto, todas estas facilidades técnico-comerciales no eliminan la necesidad de contar con un conocimiento global del proceso, una estrategia adecuada y una elección racional de las técnicas a emplearse. Y la tendencia decreciente en los costos operativos de los

laboratorios de ingeniería genética no debe disimular el hecho que estamos todavía en presencia de una tecnología cuyo empleo requiere importantes inversiones. Pero la creciente simplificación y standarización de las técnicas, el abaratamiento de los insumos, la comercialización de herramientas biológicas que antes necesitaban ser desarrolladas en los laboratorios, etc, estarían indicando una cierta posibilidad de acceso a esta tecnología por parte de países como el nuestro, sobre la base de contar con una acumulación crítica de recursos humanos, infraestructura y financiamiento. Uno de los pocos desarrollos que se han hecho en ese sentido en el país será objeto de análisis en la segunda parte.

I.5. Una aproximación al interferón

Descubierto en 1957 por Isaacs y Lindenmann, en el National Institute for Medical Research (Gran Bretaña), el interferón es una proteína producida en cantidades ínfimas por la célula animal o humana cuando penetra un virus en el organismo.

Se trata de una molécula de alta actividad específica: con poca unidad de masa se obtiene una alta actividad biológica. Por ejemplo, para los tratamientos con interferón en oncología se usan miligramos de

sustancia, y para tratamientos antivirales corrientes apenas microgramos.

Por tratarse de una sustancia en general específica de especie, no es posible utilizar el interferón de origen animal para tratar afecciones humanas; ésto ha relativizado el interés de las pruebas realizadas en animales de laboratorio.

En el hombre existen varios tipos de interferones: el producido por leucocitos (alfa, que en realidad se trata de una familia compuesta por distintos interferones estrechamente relacionados), el producido por fibroblastos (beta), y el producido por linfocitos T (gamma, también denominado IFN inmune).

La forma de medir el interferón es por su actividad antiviral, y se expresa en unidades internacionales. La unidad de actividad de interferón se define como la cantidad de sustancia capaz de proteger de la infección viral al 50% de las células en cultivo. Hablar de una productividad de por ejemplo 20.000 unidades/ml, significa decir que a partir de 1 ml de cultivo se obtienen 20.000 de aquellas unidades. El grado de pureza de interferón se define por su actividad específica (cantidad de unidades internacionales por miligramo de proteína total). El máximo grado de pureza se obtiene

cuando la actividad específica es algo mayor de 100 millones de unidades por miligramo de proteína.

Muchas investigaciones demostraron que el interferón puede contribuir al tratamiento de distintas enfermedades de origen viral o tumoral. Alrededor de esta última posibilidad se generaron grandes expectativas a fines de los años 70, como parte del impulso que tomó en esos años la utilización de sustancias biológicas para el tratamiento del cáncer. Sin embargo, la escasa cantidad de interferón disponible, su alto costo y un insuficiente grado de purificación, limitaron durante bastante tiempo los ensayos clínicos (se estimaba en 1980 que el tratamiento experimental de 1 proceso canceroso podía costar 40.000 dólares).

En los años recientes esas restricciones fueron en buena medida superadas por el advenimiento de la producción masiva por ADN recombinante y de nuevos métodos de purificación (particularmente los anticuerpos monoclonales). El financiamiento por la American Cancer Society (EEUU) de ensayos clínicos con interferón a principios de los 80, fue de una magnitud sin precedentes en esa institución. Sin embargo, los espectaculares resultados terapéuticos esperados hace un decenio -particularmente en lo que respecta a los efectos anti-tumorales-, no fueron totalmente

confirmados. Por otro lado no está claro aún si la actividad biológica de la proteína recombinante es equiparable a la de la natural: esta última proteína es una mezcla de más de 15 moléculas, en tanto la recombinante está constituida por una sola de ellas (alfa 2).

En todo caso, ahora se ha demostrado que los interferones son agentes antitumorales activos, y como tales ocupan un lugar reconocido junto a la quimioterapia en ciertas afecciones malignas humanas¹⁹.

Hasta mediados de los años 80, todavía la mayor parte de la producción mundial de interferón se dedicaba a ensayos clínicos. Recién en 1986 en Gran Bretaña se autoriza la comercialización del interferón alfa 2 recombinante: "Intron" de Schering y "Roferon" de Roche, y también el "Wellferon" (interferón linfoblastoideo producido a partir de cultivos de células transformadas) de Wellcome. Y en 1987 la FDA autoriza en EEUU los dos primeros productos. En cuanto al interferón leucocitario de Cantell (Laboratorio Central de Sanidad Pública de Helsinki), sólo se comercializa en Finlandia desde 1987 ("Finferon") y en Argentina ("IL"- Sidus) desde 1983, y también es producido y utilizado por Cuba, URSS y otros países del este europeo.

¹⁹ Ver de C. Jasmin: "El tratamiento biológico de los cánceres", Mundo Científico N°72.

Producción de interferones naturales

Por los métodos clásicos se obtienen escasas cantidades de esta proteína. Hasta principios de los 80, la casi totalidad del interferón producido en el mundo provino del laboratorio finlandés antes mencionado (la producción pasó luego a ser asegurada por la Cruz Roja Finlandesa), donde se seguía un método puesto a punto por el Dr. Cantell que utilizaba los leucocitos de la sangre de donantes sanos. Habiendo comenzado a trabajar en la producción de interferón desde 1963, en 1980 se llegaban a obtener en el laboratorio del Dr Cantell un máximo de 50 millones de unidades (250 µg de interferón) a partir de 1 litro de cultivo. Se podían producir entonces unas 250.000 millones de unidades (aproximadamente 1 gramo) por año, usando 45.000 litros de sangre, o sea unos 100.000 dadores. Se consideraba que esa producción anual (1 gramo de interferón), alcanzaba para tratar unos 100.000 casos de infecciones virales benignas, pero sólo 2.000 pacientes con enfermedades virales crónicas y apenas 500 tratamientos experimentales de procesos cancerosos. En 1980, 1 gramo de interferón producido y purificado por las técnicas clásicas costaba 5 millones de dólares según la American Cancer Society; otras estimaciones situaban ese precio entre 5 y 50 millones de dólares.

En 1980, Francia se convirtió en el 2º productor mundial de interferón leucocitario. El Instituto Pasteur

Production, junto con el Centro Nacional de Transfusión de Sangre (su abastecedor de glóbulos blancos), desarrolló una tecnología que le permitió pasar a producir unos 100.000 millones de UI anuales.

En EEUU, algunos laboratorios públicos y privados comenzaron a producir interferón leucocitario: Warner Lambert/Parke Davis, Interferon Sciences... Y en Japón, Green Cross y la Yamanouchi Pharmaceutical Company.

Pero la técnica de producción de dicha proteína presentaba ciertos inconvenientes: por un lado, los leucocitos normales no pueden mantenerse como línea de cultivo y por lo tanto se llega rápidamente a techos de producción; por otro, la pureza máxima del producto final era insuficiente y se obtenía una mezcla de interferones. Se intentaron entonces otros caminos.

El Instituto Mérieux de Francia creó una unidad de producción de interferón a partir de cultivos de leucocitos provenientes de la sangre de enfermos afectados de leucemia mieloide crónica, la purificación se basaba en el empleo de anticuerpos monoclonales.

En 1980, la Wellcome Foundation Limited de Gran Bretaña desarrolló una tecnología para producción de interferón leucocitario a partir de linfocitos humanos transformados por el virus EBV. Esta tecnología -que permite la multiplicación en cultivo de las células

linfoblásticas- fue luego utilizada por la Sumitomo Chemical (Japón) y Hoechst (Alemania).

El interferón fibroblástico (beta) es obtenido a partir de fibroblastos (multiplicables en cultivo) provenientes de tejidos fetales o de prepucios de individuos circuncisos. Esta técnica fue desarrollada sobre todo por el laboratorio inglés Searle, que luego se asocia con el laboratorio Mochida para producir y comercializar en Japón este tipo de interferón, que también es producido por las empresas Hayashibara Biochemical Laboratories y Toray. En EEUU, el interferón fibroblástico es producido por Flow General (a partir de un método desarrollado por el Massachusetts Institute of Technology), Collaborative Research y Key Interferon. En Europa, además de Searle: Hoechst, Kabi Vitrum AB, Institut Mérieux y Sanofi (Francia), Universidad de Lovaina (Bélgica), Bioferon (Alemania Occidental) y Serono (Italia).

El interferón gamma es producido por las células T del sistema linfático. Entre las firmas productoras encontramos: Wellcome Foundation (Gran Bretaña), IHL Interferon Science Inc. y Meloy/Revlon Industries (EEUU).

Las técnicas desarrolladas para producir interferón natural fueron mejorándose con el tiempo, pero sus rendimientos siguieron siendo reducidos, limitando la cantidad disponible de esta sustancia; de allí que tenga un alto precio: 30-40 dólares por 1 millón de unidades (equivalente a una dosis mínima de tratamiento anti-tumoral). Esta situación, junto a la insuficiente pureza lograda y a la dependencia de dadores humanos sanos (en el caso del leucocitario), condujo a distintos laboratorios a intentar la vía de ADN recombinante para producir interferón.

Desarrollo y producción de interferón recombinante

En enero de 1980 Ch. Weissmann, de la sociedad Biogen, anuncia haber obtenido -por primera vez a nivel mundial- bacterias con su genoma modificado de manera tal que producían interferón humano (alfa 2). Es interesante detallar ese proceso²⁰.

Biogen se había constituido en Europa a principios de 1978, con el aporte de capital de distinto origen (principalmente INCO) y la incorporación de científicos de primer nivel a su directorio científico: CH. Weissmann (Universidad de Zurich), W. Gilbert

²⁰ Aquí se ha consultado un artículo escrito por el propio Ch. Weissmann: "Cloning of interferon and other mistakes", Institut für Molekularbiologie I, Universität Zürich, Suiza

(Universidad de Harvard), P. Sharp (MIT), B. Hartley (Imperial College), y otros prominentes biólogos moleculares. Los resultados obtenidos en el curso de las investigaciones podían publicarse sin consultar a la empresa, pero cuidando de no poner en riesgo patentes o dar ventajas a compañías rivales. Los proyectos se desarrollarían en los respectivos laboratorios de universidades o institutos, y el pago a los directores científicos estaba previsto en acciones (comercializables en un futuro). De este modo, Biogen se limitaba a financiar insumos, algunos salarios y gastos fijos de los laboratorios.

Weissmann se hizo cargo en 1978 del proyecto de clonado y expresión de interferón humano, en parte porque su laboratorio universitario ya venía trabajando en un proyecto similar y contaba por lo tanto con cierta experiencia. Además, Weissmann trabajó junto con K. Cantell (el ya mencionado pionero en la producción de interferón leucocitario del Laboratorio Central de Sanidad Pública de Helsinki).

Los distintos pasos del desarrollo hecho por el equipo de Biogen se detallan a continuación:

- 1) Se buscó obtener ARN mensajero de leucocitos humanos -es decir, donde se podía encontrar una mayor expresión del gen que se deseaba aislar- (pie de página.

recordemos que el gen no se traduce directamente en proteína, sino que primero es copiado en ARN mensajero - que es específico y complementario del gen-, y recién entonces ese ARN se traduce en proteína). Se calculó entonces que el ARNm de interferón era muy escaso: constituía solamente una fracción ínfima del ARNm leucocitario total.

2) Ese ARNm impuro se transformó en ADN copia que pudo así ser insertado en un plásmido; este plásmido recombinante se introdujo a su vez en bacterias.

3) Se obtuvieron así miles de clones, entre los que fue preciso buscar alguno que expresara efectivamente el gen responsable de la síntesis de interferón. Aquí hay que tener en cuenta que no se conocía la secuencia de aminoácidos de la proteína, por lo que la tarea era muy complicada. Es así que se necesitó examinar más de 10.000 colonias con un complicado método que, indirectamente, denotaba la presencia de ADN de interferón. Luego de ensayar distintos procedimientos y al cabo de casi 2 años de trabajo, se obtuvo un clon que producía una sustancia cuyos parámetros físico-químicos y propiedades biológicas eran iguales a los del interferón y que era reconocida por anticuerpos anti-interferón: se había llegado al clon correcto. A comienzos de 1980 se comenzó a redactar la patente y se anunció el hallazgo, previendo que en el término de 1-2

años se estaría en condiciones de producir interferón recombinante para ensayos clínicos.

4) Ese primer clon tenía una actividad interferón baja: producía apenas 20.000 unidades / litro de cultivo. Mejorando luego el plásmido utilizado, la productividad se incrementó 10.000 veces, llegándose a obtener cepas productoras de 200 millones de unidades / litro (cerca de 1 mg/l) hacia 1981. En 1983 ya se reportaban rendimientos cercanos a los 10 mg/l.

Nos resulta difícil cuantificar los recursos insumidos en este desarrollo, puesto que como queda dicho las investigaciones se llevaron a cabo en el laboratorio de biología molecular de la Universidad de Zurich, además de contar con una red de apoyos universitarios varios. Pero la siguiente información puede servir como referencia: a mediados de 1979, en un momento en que los recursos financieros de Biogen estaban exhaustos, Schering Plough debió aportar 8 millones de dólares para continuar el proyecto interferón, obteniendo a cambio los derechos sobre la futura producción y comercialización de la proteína recombinante. Dicha suma permitió a Biogen montar un laboratorio en Ginebra.

En octubre de 1980, el equipo de Genentech (que había clonado en 1977 la insulina humana en bacterias, producida y comercializada luego por Eli Lilly) anunció a su vez haber logrado -de un modo similar al de Biogen-, el clonado y expresión del interferón leucocitario humano en bacterias (cuya producción y comercialización serían tomados por Roche, empresa que había financiado el desarrollo y se obligaba a pagar royalties por el uso de la patente de Genentech). Siguiendo también la misma estrategia, investigadores del Instituto Japonés del Cáncer habían logrado en julio de ese año clonar el interferón fibroblástico humano (beta). Resultados similares fueron anunciados por los institutos Weizmann (Israel) y Pasteur (Francia). Y en octubre de 1981 nuevamente Genentech anunciaba haber logrado clonar el interferón fibroblástico (beta) humano.

Estos primeros desarrollos permitieron un mejor conocimiento de la estructura de la proteína, y fundamentalmente se pudo deducir la secuencia de nucleótidos del gen correspondiente. Ello -junto con la evolución en la tecnología general de ADN recombinante-, permitió simplificar enormemente las estrategias de clonado de interferón por otros grupos públicos y privados, abriendo el camino a la producción masiva de dicha sustancia; veremos luego cómo repercutió ello en el caso de Biosidus.

A continuación se mencionan algunas empresas privadas e institutos públicos que producen uno o varios tipos de interferón por ingeniería genética:

EEUU: Genentech/Hoffmann-La Roche, Cetus/Shell, Genex/Bristol-Myers, Collaborative Research, Interferon Science Inc.

Europa: Biogen/Schering Plough, Searle (Gran Bretaña), Kabigen AB (Suecia), Instituto Pasteur y Transgène (Francia).

Japón: Green Cross, Kyowa Hakko Kogyo, Takeda Chemical, Nippon Roche, Daiichi Seiyaku, Mitsui Toatsu Chemical, Toray (las 5 últimas en colaboración con Genentech).

Israel: Instituto Weizmann.

América Latina: Instituto de biotecnología e ingeniería genética (Cuba), Biosidus (Argentina).

Antes de pasar a otro capítulo, digamos que por la vía bacteriana se llega a una productividad muchas veces superior a la obtenida por cultivos leucocitarios (200.000 unidades/ml en el primer caso, contra 20.000 unidades /ml en el segundo caso). Hay que aclarar que aunque estamos ponderando la producción con una misma unidad de volumen de cultivo, éste está en un caso referido a medio de fermentación (bacterias), y en otro

caso a células (leucocitos): se trata de cultivos disímiles y por lo tanto al comparar productividades sólo estamos dando referencias indicativas, no rigurosas. Para un cuadro comparativo más completo habría que incluir -además de los distintos valores de actividad específica (5×10^4 en la vía clásica contra 10^6 en la bacteriana)-, otros ítems como costos de producción y purificación, actividad biológica..., sobre los cuales aún parece difícil reunir datos precisos. Digamos sin embargo que distintas fuentes estiman que los costos por la vía bacteriana serían entre 5-10 veces menores que por la vía clásica.

II. ARGENTINA: PRODUCCION LOCAL DE INTERFERON LEUCOCITARIO

II.1. Panorama de la Industria Farmacéutica Nacional

En Argentina, como en algunos otros países semi-industrializados, la industria farmacéutica se desarrolló desde los años 20 a través de la elaboración de productos biológicos, vacunas, sueros y algunas materias primas básicas (hormonas...) derivadas de la producción agrícola-ganadera y de productos naturales locales. Hacia esa época se crearon también las primeras cátedras universitarias en química orgánica, bioquímica y medicina en general.

A dicha expansión industrial contribuyó la implantación de filiales de laboratorios multinacionales, que generalmente importaban de sus casas matrices las materias primas activas para la fabricación local de fármacos específicos. La crisis de 1930 y, algo más tarde, las políticas de sustitución de importaciones, favorecieron el surgimiento de firmas locales que basan su producción en materias primas importadas, aunque un grupo de empresas de capital nacional comenzó a producir localmente materias primas

básicas, particularmente después de la Segunda Guerra Mundial. El sector nacional ha experimentado en los últimos años un rápido crecimiento de su participación en el mercado local de especialidades farmacéuticas, y hoy controla aproximadamente el 55% del total de la oferta.

Actualmente en Argentina, la industria farmacéutica formula y produce prácticamente todo el espectro de especialidades farmacéuticas o medicamentos finales que se consumen en el país. Sin embargo, la búsqueda, desarrollo y lanzamiento al mercado de nuevos principios activos se halla fuertemente concentrado en los países industrializados. Estos se han convertido en fuertes exportadores de materias primas farmacéuticas, que distribuyen internacionalmente a través de empresas trasnacionales propias o por vía de contratos de licencia con productores independientes de países en desarrollo como Argentina.

Esa polarización no ha impedido emprendimientos de fabricación local de materias primas por parte de ciertas subsidiarias de firmas extranjeras y sobre todo algunas empresas nacionales, aunque esa producción local representa hoy apenas un 15% de los principios activos utilizados para la elaboración de fármacos. De hecho, de los 210 laboratorios (50 son subsidiarias) con que

cuenta el sector, no más de 15 han seguido una política de integración vertical hacia la elaboración de principios activos. Podemos citar a Roemmers, Bagó, Microsules, Sintyal, Plusquimia, Gerardo Ramón, Sidus, Argentia, Beta, Gedor, Labinca (entre las empresas nacionales), Ciba-Geigy y Roche (entre las subsidiarias). En general se trata de materias primas producidas para uso propio en plantas que fabrican lotes chicos, mientras que dichos productos se fabrican internacionalmente en plantas mucho mayores, con tecnologías más complejas y fuertes economías de escala. Esto ha tenido consecuencias dramáticas en algunos casos, como es el de la producción de materias primas antibióticas tradicionalmente elaboradas por la industria local (Squibb, Bagó, Lepetit, Pfizer). Es que la evolución tecnológica internacional que favoreció a las grandes plantas de fermentación continua se conjugó con una política pública (1976-82) claramente orientada al subsidio de las importaciones. Las pequeñas escalas domésticas y las tecnologías "batch" aquí empleadas perdieron drásticamente competitividad: la producción local de antibióticos pasó de 330.000 kg en 1976 a 125.000 kg en 1981.

En los años recientes, justamente, se advierte una iniciación de esfuerzos productivos que se distinguen de los anteriormente señalados. Se trata de la producción

de intermediarios de síntesis de alto valor unitario, en plantas multipropósito de pequeña y mediana escala.

Tal vez sirva aquí trazar una tipología de los modelos vigentes de producción de materias primas farmoquímicas. En esta actividad, los países industrializados cuentan con dos tipos de plantas. Uno corresponde a la planta pequeña, con equipos chicos, relativamente flexible, y que produce lotes reducidos de un número amplio de productos diferentes (cimetidina, etc). Por lo general se trata de establecimientos que producen materias primas novedosas en el escenario internacional, de alto precio unitario y de elevado margen de beneficio, y en las que -a raíz del escaso tamaño fabril- el operar con cierta pérdida de economías de escala no tiene mayor significación. Este modelo de actividad industrial requiere generalmente un uso intensivo de recursos humanos calificados.

En el otro tipo de planta la producción (de antibióticos, etc) se organiza en reactores de gran tamaño, capaces de elaborar centenares de kilogramos de un producto estable, homogéneo, con muchos años de difusión internacional y de precio relativamente bajo. Aquí, la escala de planta pasa a ser un factor esencial para la supervivencia y la capacidad competitiva del establecimiento, y se requiere una fuerte actualización

en materia de ingeniería de procesos, métodos de producción continua, automatización, etc.

Lo interesante de notar es que, en Argentina, la industria de materias primas farmoquímicas tiende a ser del primer tipo: plantas chicas, flexibles, de producción en lotes.

El desarrollo de actividades de síntesis orgánica, fermentación y producción de sustancias biológicas, ha implicado la utilización de equipos experimentales y personal calificado en diversas actividades de investigación. Se ha estimado que el gasto en I&D en la industria local oscila alrededor del 1.5% del total de sus ventas, lo que significa un gasto anual de 20 millones de dólares. De todos modos, dichos porcentajes sobre las ventas son notoriamente inferiores a los observados en países industrializados (entre el 6 y el 12%)²¹.

Salvo pocas excepciones, las actividades de investigación en el país se limitan a la síntesis orgánica (o a la obtención por fermentación u otras vías) de monodrogas conocidas y ya descritas en las publicaciones internacionales. Se trata de obtener localmente un proceso de síntesis, una técnica de

²¹ Véase de J. Katz: "La Industria Farmacéutica y Farmoquímica: Desarrollo Histórico y Posibilidades Futuras. Argentina, Brasil y México", Estudios e Informes de la CEPAL, 1987.

fabricación a escala industrial y el control de calidad de una molécula química ya conocida. Además de este tipo de actividades de I&D, las empresas de capital nacional operan con un rápido ritmo innovativo a nivel de productos, concentrado en duplicaciones y combinaciones medicamentosas (o sea nuevos fármacos en los que se reúnen dos o más principios activos ya conocidos). Esta actividad reclama también esfuerzos de investigación en química analítica, bioquímica, farmacología experimental, etc

Vemos pues que el lanzamiento de nuevos productos farmacéuticos por parte de algunos laboratorios nacionales reposa generalmente en actividades de I&D - tendientes a la síntesis química y desarrollo farmacéutico de un compuesto activo internacionalmente conocido- que no guardan relación con el tipo de actividades que llevan a cabo las empresas de los países industrializados.

II.2. Biotecnología en el sector

Además del tradicional e importante desarrollo que tuvo en Argentina la fermentación de antibióticos (hoy discontinuada por las razones antes mencionadas) y la producción de vacunas, hay algunas iniciativas industriales en el campo de la producción biológica para la salud que merecen destacarse (sin contar aquí los esfuerzos de IyD en el sector público).

En el campo de la salud humana, Biosidus (Sidus) es la firma que parece más avanzada (por lo que la que hemos elegido para realizar nuestro estudio de casos): desarrollo y producción de interferón leucocitario y recombinante, desarrollo de insulina recombinante, desarrollo de varios test de diagnóstico.

Otra firma pequeña, Polychaco, nace como iniciativa empresaria de un profesional universitario y comienza desarrollando y comercializando un test para diagnóstico de Chagas. Actualmente comercializa también tests para diagnóstico de gravidez, Hepatitis B, Toxoplasmosis y SIDA, que son elaborados por la firma sobre la base de insumos importados (por ej., anticuerpos monoclonales) y algunos desarrollos propios. Otros dos emprendimientos de Polychaco -en conjunto con la empresa brasilera Agrocere- son financiados por el CABBIO (Comisión

Argentina-Brasileña de Biotecnología): micropropagación de papa semilla, y producción de hormonas gonadotróficas (reguladoras del ciclo ovulatorio) y somatotróficas (reguladoras de la producción de leche) bovinas. Para el desarrollo de hormonas bovinas, ambas empresas tienen como "partners" al INTA y UNEA (Argentina), y EMBRAPA y Universidad de Minas Gerais (Brasil). Se trata de una producción extractiva (a partir de glándulas de ganado bovino, lo que establece limitantes en los niveles de producción), y el desarrollo está centrado en la puesta a punto de la fase de purificación de ambas hormonas. De esta manera, el esfuerzo de investigación sería valorizable aún en el caso probable en que la producción masiva de estas sustancias por ADN recombinante venga a desplazar al proceso extractivo.

Finalmente mencionemos a Wiener, empresa especializada en el área de la química clínica (reactivos para dosaje de urea, colesterol, glucosa, etc), y que se está diversificado hacia los kists inmunológicos (hepatitis, etc).

En salud animal, hay una tradicional producción local de vacunas como la antiaftosa (100% de cobertura vacunal en 1986), antibrusélica, peste porcina, etc. La fermentación parece ser aquí un método de producción muy difundido. El laboratorio San Jorge Bagó está desarrollando conjuntamente con el INTA inmunógenos

contra neumonías, diarreas, etc. El Instituto Científico Paul posee una importante planta de vacunas (antiaftosa, antirrábica, etc), y está desarrollando una nueva vacuna contra el virus de la fiebre aftosa. También hay algunos desarrollos en el campo del diagnóstico animal y vegetal.

Algunas de estas empresas -como Polychaco y Paul-, se han diversificado hacia el sector agrícola, montando laboratorios de micropropagación vegetal. Estos son los únicos casos (que conocemos) que reflejan localmente la ya mencionada tendencia internacional de la industria farmacéutica hacia la penetración de otros sectores como el agrícola (semillas) y el alimenticio, a partir de su dinamismo y know-how biotecnológico.

II.3. Sidus

El Instituto Sidus fué fundado en 1938 por dos inmigrantes españoles (Antonio y Miguel Argüelles, familiares del actual presidente de la firma -Marcelo Argüelles-), y surgió como una escisión del laboratorio "Andrómaco". El primer producto elaborado fué el "Calcio Sidus", de gran difusión en su momento y que permitió al laboratorio consolidar su presencia en el mercado.

Al igual que una decena de laboratorios nacionales, la expansión de Sidus en los últimos años es

espectacular. En 1978 sus ventas eran de 8.3 millones de dólares y ocupaba el puesto 35 en el ranking; en 1988 ya ocupaba el puesto 12 y sus ventas ascendían a 22 millones de dólares.

Un rápido ritmo de lanzamiento de productos nuevos con la consiguiente recomposición de sus precios promedio (el 50% de los productos elaborados en 1987 no figuraba en el mix de 1983), un fuerte crecimiento de su fuerza de venta, acuerdos de representación (con Biobasal, Merkle, Ana, Robapharm) para fabricar localmente productos extranjeros... se encuentran entre los principales elementos explicativos de la performance de Sidus. En realidad ello constituye una senda de acumulación también seguida por muchos laboratorios nacionales: el sector logra así disputar la primacía al grupo de subsidiarias de laboratorios extranjeros, y pasa actualmente a controlar cerca del 55% del mercado farmacéutico local, contra sólo un 45% en 1980.

Ahora, un hecho significativo viene a confirmar esa tendencia ascendente de los laboratorios de capital nacional: la adquisición por parte de Sidus de la planta fabril que "Merck, Sharp & Dohme" posee en Argentina, probablemente una de las más modernas de Latinoamérica. El acuerdo con el importante laboratorio norteamericano debe también comprenderse como parte de la reorganización a escala mundial de las actividades de

MSD, y contempla la cesión a Sidus de toda la línea de productos que el primero venía comercializando en Argentina, a la vez que Sidus se compromete a fabricarlos con materia prima provista por MSD.

Sidus ha seguido un camino predominante de importación de los principios activos utilizados en la elaboración de sus fármacos. Pero se advierte recientemente una tendencia a la integración vertical hacia la producción de materias primas. Es así que surge Lasifarma, en asociación con otro laboratorio argentino, Labinca. Dicha empresa farmoquímica hoy produce 4 drogas de alto valor agregado, y cuenta con un plantel profesional que ha hecho el desarrollo para la elaboración de varias otras sustancias. Su producción actual se destina primordialmente para uso de Sidus y Labinca.

Además de esa iniciativa en el campo farmoquímico, desde 1980 Sidus comienza a interesarse fuertemente en la producción de sustancias biológicas, particularmente interferón. Para la elaboración desde 1979 de un producto antiviral -Inter All-, había comenzado adquiriendo interferón leucocitario a un pequeño laboratorio local -Inmunoquemis-. Es justamente el responsable científico de ese laboratorio de existencia

fugaz quien se asociará con Sidus para llevar a cabo un mayor desarrollo del proceso de producción de interferón

Al comienzo, pues, se trataba solamente de asegurarse el abastecimiento de un principio activo útil para la fabricación de un fármaco. En ese momento, a nivel mundial, crecían las expectativas en torno al interferón, particularmente respecto a su posible aplicación en oncología; pero no se elaboraba todavía como producto farmacéutico. Había sólo algunos Institutos y Hospitales Públicos que lo producían para trabajos de experimentación, e importarlo como materia prima era entonces muy problemático.

Pero también hay que tener en cuenta el contexto en que se toma la decisión de lanzarse en esta actividad biotecnológica: en esos años la promesa "bio" era "fuerte" a nivel mundial y -como hemos señalado en la primera parte- el sector farmacéutico multiplica sus iniciativas para controlar la nueva tecnología, las grandes firmas crean divisiones biotecnológicas propias o se asocian con pequeñas empresas innovadoras, y se lanzan a penetrar sectores "ajenos" como el de la producción vegetal.

En ese marco, aunque Sidus no tenía una tradición importante en biológicos, el laboratorio va tomando conciencia de la potencialidad de la biotecnología para optimizar procesos, generar nuevos productos y abrir

nuevos caminos de investigación farmacológica, y de su utilidad para consolidar una presencia en el sector farmacéutico. Seguramente esa visión cobra aún más fuerza con la asunción de una nueva generación empresaria en la conducción de la firma, y su voluntad de abrir una nueva senda de acumulación por vías no tradicionales. La firma aprovecha entonces una ocasión que de todas formas estaba buscando, y decide dotarse de una cierta capacidad de investigación, desarrollo y fabricación de sustancias biológicas.

Veremos enseguida que -en el curso del proyecto de producción de interferón- se planteó la necesidad de desarrollar la producción de interferón recombinante, y fué necesario desarrollar una serie de técnicas básicamente utilizables en distintos procesos biotecnológicos: cultivo masivo de células, purificación de proteínas, ingeniería genética, anticuerpos monoclonales, fermentación. Dominando estas técnicas ya no sólo era posible producir interferón, sino también otras sustancias biológicas, reactivos de diagnóstico, etc. Se fué comprendiendo además que -para rentabilizar globalmente la inversión hecha en investigación, equipos, etc-, no sólo era posible sino que era preciso diversificar el mix potencial de productos y por lo tanto los desarrollos en curso. El proyecto de interferón leucocitario se amplió entonces al de

interferón alfa recombinante, gamma recombinante, insulina recombinante, reactivos de diagnóstico, vacuna de polisacáridos, superóxido dismutasa, etc. El proyecto inicial se fué complejizando.

En esas condiciones, Sidus entendió que esta tarea -muy intensiva en I&D- se diferenciaba crecientemente del tipo de actividad, dinámica, funcionamiento, administración y organización de la firma farmacéutica, y que cobraba una proyección no compatible con la de una simple área biotecnológica del laboratorio. Fué entonces cuando contempló la necesidad de constituir a Biosidus como una empresa autónoma.

II. 4. Biosidus

El desarrollo para producción de interferón leucocitario comienza en Sidus en 1980, con la incorporación del Dr. Alberto Díaz quién, como se ha dicho, venía de protagonizar una incipiente experiencia de producción de interferón en Inaunoquemia. La iniciativa se este pequeño laboratorio privado se interrumpe ante la imposibilidad de continuar financiando el desarrollo de un producto que a nivel mundial aún estaba en una fase de investigación, y que por lo tanto necesitaba de un sostén financiero importante a mediano plazo.

Sidus decide entonces la construcción de un laboratorio ad-hoc, en el mismo predio de su planta industrial: la inversión inicial rondó los 300.000 dólares, incluyendo los equipos. Allí, se comienza a desarrollar la técnica para producción, purificación y control de interferón leucocitario: la idea era llegar rápidamente a la fabricación de un producto, cuya venta pudiera financiar -aunque más no sea parcialmente- nuevos desarrollos tecnológicos. Es así que desde 1982 se logra comenzar a producir interferón leucocitario, el que se comercializa actualmente bajo distintas

presentaciones para diversos usos (como antiviral, y próximamente en oncología).

En 1981 se comienza a desarrollar la técnica de interferón recombinante. Es en este punto que la actividad se comienza a perfilar claramente como área biotecnológica de Sidus, ya que la decisión de abrirse a la ingeniería genética le da a la iniciativa mayor actualización tecnológica, perspectivas de diversificación y continuidad, una nueva envergadura.

Nuevas líneas de I&D van siendo encaradas: interferón gamma natural y recombinante, producción de interferón por linfoblastos, insulina recombinante, procedimientos para diagnóstico de distintas patologías... El laboratorio -que al comienzo empleaba 12 personas-, pasa actualmente a contar con 40 empleados (más algunos becarios), el 70% de los cuales son profesionales entre los que se cuentan algunos doctorados. En 1987 se construye un nuevo laboratorio para Biosidus, lo que marca la posibilidad de una creciente autonomía vis a vis de Sidus: la nueva inversión en infraestructura y equipos asciende a 1,6 millones de dólares.

Biosidus está dirigido por el Dr. Alberto Díaz, y en él existen actualmente 3 laboratorios: el de Ingeniería Genética (dirigido por el Dr. Jorge Zorzopulos, con Marta Gay a cargo de la fermentación), el de Bioquímica de Proteínas (dirigido por el Dr.

Marcelo Criscuolo), y el de Cultivo de Tejidos (dirigido por la Lic. Analía Pesce).

Estudiaremos a continuación como se desarrollan las distintas etapas del proceso de producción de interferón leucocitario, para concentrarnos posteriormente en el desarrollo de la técnica de interferón recombinante - desde el clonado hasta la fermentación-: aprendizaje, tiempos, costos, requisitos en recursos humanos calificados, noción de flexibilidad, etc.

II.5. Producción de interferón leucocitario

El contexto mundial y nacional

Conviene recordar que, como ya se ha señalado, en la época en que se inicia el trabajo de Biosidus el interferón natural estaba todavía en plena fase de experimentación a nivel mundial y no se comercializaba.

En cuanto al proceso para su obtención, se habían desarrollado fundamentalmente 3 caminos: la producción por medio de leucocitos humanos (Cantell), por células linfoblastoideas y por fibroblastos. El desarrollo de esas técnicas se acompañó de una gran difusión del conocimiento acerca de las propiedades de la molécula, sus posibles utilizaciones terapéuticas y las condiciones para su producción.

Por otro lado, hacia fines de los 70 las nacientes empresas de biotecnología comienzan a trabajar en la obtención de interferón recombinante. En 1980, Biogen obtiene las primeras bacterias que producen esta proteína.

Poco después de su descubrimiento en 1957, en Argentina se comienza a trabajar en el tema interferón. Primero en el Instituto Roffo, que por aquel entonces era también cátedra de biología de la Facultad de Ciencias, y después en el Instituto Malbrán: en ambos lugares se fué desarrollando un principio de cultura de investigación sobre el tema, aunque ello no llevó a emprendimientos mayores (del tipo de Helsinki) debido entre otras cosas a la discontinuidad impuesta por los regimenes autoritarios posteriores (que también afectó - como es sabido- toda la proyección del Instituto Malbrán como centro de primer nivel internacional en investigación y producción de vacunas, antibióticos, etc).

A principios de los 70 una investigadora del Roffo realiza una tesis sobre interferón, y pocos años después se inician en dicho Instituto algunas producciones chicas de interferón leucocitario que se dedican a investigación básica y ensayos clínicos, sobre todo en oftalmología y dermatología.

El itinerario del Dr Díaz en el sistema académico se cruza en cierto momento con la experiencia desarrollada en el Roffo. Díaz había trabajado en "fiebre hemorrágica argentina" y purificación de virus en el Malbrán, en inmunología como investigador del CONICET, en regulación de producción de proteínas en el Instituto de Investigaciones Médicas (hoy Alfredo Lanari). En 1970 asiste al primer curso de biología molecular dictado en el Instituto Campomar, y en el 72-73 trabaja en Francia dentro del mismo tema. De vuelta en Argentina, hace docencia en las Facultades de Medicina y Veterinaria. Es en esa época que trabaja junto con investigadores del Roffo en interferón (ganan un premio de la Academia de Medicina en oftalmología), y se acerca al tema en su aspecto productivo.

Luego dirige la (ya citada) iniciativa privada de Inmunoquemia, pequeño laboratorio que proveía de interferón a Sidus, pero cuya producción se realizaba en condiciones muy artesanales. En 1979 lleva el proyecto de producción de interferón leucocitario a Sidus.

El desarrollo del proceso de producción en Sidus

El proyecto inicial fue desarrollar el interferón leucocitario de Cantell, es decir la producción de interferón a partir de leucocitos humanos.

El montaje del laboratorio llevó aproximadamente 1 año y exigió una inversión inicial de 300.000 dólares. Todo el sistema de producción fué diseñado por el equipo de Biosidus y construido localmente, a excepción del material analítico de control y unos pocos equipos. La tecnología utilizada es en general relativamente sencilla y artesanal, no hay sistemas automatizados. En este aspecto no existirían mayores diferencias con respecto a los laboratorios de Finlandia o Cuba, salvo en lo que se refiere a la escala que sí es aquí bastante más pequeña. Es en la fase de purificación y en las actividades de I&D donde se requieren (y se dispone de) equipos e insumos más sofisticados en general importados, como ser una ultracentrífuga (aunque común en laboratorios públicos, es un equipo poco difundido en firmas privadas locales), enzimas, frasquitos de plástico especiales y estériles utilizados para valoración de interferón, etc.

Los conocimientos tecnológicos requeridos fueron, fundamentalmente: cultivo de tejidos (para realizar el

cultivo de leucocitos), virología (se utiliza un virus para inducir el interferón), y purificación de proteínas. Las dos primeras técnicas se requieren también para valorar la acción antiviral del interferón.

En su primera experiencia productiva Díaz había utilizado estas técnicas, pero de manera bastante artesanal. En Sidus se trataba de trabajar con moléculas bien definidas, con un mayor conocimiento de los principios activos, de manera más rigurosa.

Para empezar se siguieron todos los pasos del método del Dr Cantell. Esa técnica estaba bien descrita en publicaciones científicas, pero además el propio Cantel -recordemos, del Laboratorio de Sanidad Pública de Helsinki- asumió históricamente una actitud activa de difusión de sus conocimientos. Así como en el caso de Cuba -por ejemplo-, ayudó decisivamente a que este país pudiera dotarse de una importante capacidad de investigación y producción de interferón leucocitario, también en el caso de Sidus brindó un asesoramiento puntual y espontáneo. Por otro lado, Díaz había visitado distintos laboratorios extranjeros que producían interferón utilizando dicha técnica.

De todas maneras, toda esa información disponible hubo que adaptarla a las condiciones concretas de producción en Sidus. Y en el curso de esa adaptación, al

proceso se le introdujeron mejoras y desarrollos propios que constituyen esfuerzos tecnológicos dignos de análisis.

Puesta a punto del proceso y esfuerzos adaptativos

Las fases del proceso de producción de interferón leucocitario en Biosidus son las siguientes:

1) obtención de los glóbulos blancos y su purificación (centrifugación);

2) los glóbulos blancos purificados se ponen en un medio de cultivo adecuado (cultivo celular en balones), y se le agrega un virus inductor de interferón; se deja en agitación 24 hs. a 37°;

3) como los glóbulos blancos expulsan el interferón al medio, se centrifuga para eliminar las células y el líquido sobrante contiene el interferón;

4) inactivación del virus (no se puede introducir el virus en un producto farmacéutico);

5) purificación parcial del interferón hasta una actividad específica de 100.000 (10^5) unidades internacionales por miligramo de proteína total.

1) Los glóbulos blancos (leucocitos) se extraen de donadores humanos. Recordemos que la sangre contiene glóbulos rojos y blancos, plaquetas y plasma. En las transfusiones sanguíneas, lo fundamental son los

glóbulos rojos; las plaquetas están prescritas sólo en algunas patologías, así como el plasma, que se utiliza fundamentalmente para elaboración de albúmina y gamaglobulina. En cambio, la transfusión de glóbulos blancos está casi descartada: se trata de células que contienen la información de la inmunidad, por lo que su transmisión de un individuo a otro puede causar serios trastornos.

En Argentina -más allá de las transfusiones-, no existe una utilización global de la sangre con fines industriales. Hoy Biosidus tiene proyectos para elaborar albúmina, gamaglobulina y otros subproductos de la sangre como el superóxido-dismutasa, potente antiinflamatorio obtenido a partir de los glóbulos rojos y que ya ha comenzado a ser vendido localmente por Sidus. La albúmina y la gamaglobulina se importan en casi su totalidad, y antes de la aparición de la demanda de glóbulos blancos para producción de interferón, aquellos se transfundían o tiraban. Hay que tener en cuenta que además de los interferones, otras moléculas interesantes pueden obtenerse a partir de los glóbulos blancos, como las interleuquinas 1 y 2, etc.

La sangre se obtiene -en el país-, en los centros de hemoterapia. Los hay públicos y privados. Al comienzo, Sidus hizo un contrato con el del Hospital de Clínicas y en conjunto desarrollaron la técnica para

extraer los leucocitos, que se obtienen por un método sencillo consistente en centrifugar, aplastar, utilizar bolsas triples, aplicar velocidades adecuadas, lograr buena recuperación de leucocitos, etc. Además, se realiza un control de calidad (diagnóstico de SIDA y Hepatitis B) que se repite a su vez en Biosidus. Este desarrollo conjunto ilustra el tipo de convenios de mutua conveniencia que se pueden encarar entre una institución universitaria y una firma privada.

Luego se hicieron contratos con otros centros públicos y privados de hemoterapia, a los cuales se transfirió dicha técnica. Es así que Sidus recibe glóbulos blancos de varios centros, con lo que logra una provisión mensual que puede variar entre 400-800 bolsitas (1 bolsita = 1/2 litro = 1 dador), de acuerdo a las necesidades de producción y al número de dadores de sangre. Se realiza un control serológico estricto para detectar hepatitis, Chagas, sífilis, SIDA, etc; y una vez hecho el control de calidad, los glóbulos blancos se purifican para eliminar el plasma y los glóbulos rojos contaminantes.

2) Luego se ponen en balones, en medios de cultivo con el virus Sendai -que es inductor de interferón-, donde deben permanecer 24 horas en agitación a 37°.

En esta fase de producción tienen mucha importancia cuestiones tales como el diseño del vaso de cultivo, la

temperatura, la velocidad y el tipo de agitación, las ondas dadas por la paleta de agitación, etc, variables todas que hubo que ir ajustando y resolviendo en base a sucesivas experimentaciones.

Un problema mayor que hubo que resolver fue la construcción de todo el sistema de cultivo. Es que localmente no se fabricaban equipos como los requeridos ni existían empresas de desarrollo que pudieran construirlos, y la importación de dichos equipos resultaba excesivamente onerosa.

Se comenzó a trabajar con vasos standards y con un sistema de agitación "desde abajo", pero los resultados eran mediocres y aleatorios. Se descubrió por ejemplo que al cargar enteramente los balones no se dejaba suficiente cámara de aire. Se procedió entonces al desarrollo -junto con artesanos vidrieros- de nuevos balones de 5 litros, diseñados especialmente, utilizando un vidrio adecuado y tratándolo de tal manera que no quedaran pegados ni los glóbulos blancos ni el interferón producido. Los balones se llenan ahora hasta la mitad, y se organizaron en la sala de cultivo como módulos: se emplean tantos como requerimientos de producción haya.

Por otro lado, trabajando conjuntamente con torneros externos a la empresa, se hizo el desarrollo de equipos de agitación. En el nuevo sistema los agitadores

cuelgan "desde arriba", y la forma de las paletas se desarrolló hasta encontrar la que producía menos turbulencia, mayor contacto, buena oxigenación del medio, etc. Además, los agitadores magnéticos -adaptados de unos que usa la industria veterinaria- cuentan con una barrita de imán forrada en teflón, que se pega al fondo y gira. Esas barritas normalmente se importaban a un precio unitario de 50 dólares, lo que significaba un gasto corriente considerable. Bajo indicaciones del equipo de Sidus, un tornero logró fabricar barritas perfectamente utilizables y a un costo 10 veces menor.

El nuevo sistema permitió standarizar el proceso, y a partir de allí optimizarlo variando la velocidad de agitación (se utiliza un motor con diferentes poleas), el pH, cantidad de virus, etc. Es que a diferencia del sistema anterior -que era estático y arrojaba resultados aleatorios-, las nuevas condiciones permiten jugar con varios parámetros. El hecho es que inicialmente un lote daba -en crudo (sin purificar)-, entre 10-15.000 UI/ml; y el nuevo sistema permitió casi duplicar ese rendimiento.

Además del equipo descrito para realizar el cultivo de leucocitos se prepara un medio de cultivo adecuado en el cual se ingresa un nutriente proteico para que los primeros sobrevivan, y un virus inductor.

Sidus se vió obligado a autoabastecerse de dichos insumos.

Por un lado, como no existe localmente quien provea el nutriente proteico (suero humano sin gamaglobulina), hubo que montar una línea de fabricación a partir del plasma humano.

Por otro lado, dado que la importación del virus Sendai es onerosa, se dispuso su producción en el laboratorio. Se compró originariamente una semilla de virus y ahora se dispone de un stock de semillas. El virus se inyecta en huevos embrionados (con 9 días de fecundación, se compran unos 400 huevos semanales) y allí se multiplica en 48 horas. La integración de esta actividad no está exenta de complicaciones (los huevos embrionados pueden venir infectados, hay que hacerles control de calidad, etc), por lo que en un principio se intentó que esta actividad fuera asumida por una empresa veterinaria. Pero finalmente la producción del virus tuvo que hacerse en Sidus, ante las dificultades planteadas a la hora de transferir al "tercero" la tecnología necesaria, el riesgo de impuntualidad en las provisiones y la perspectiva de un mayor encarecimiento del proceso.

En esta fase tienen también importancia la selección y purificación del virus Sendai. No todas las cepas son buenas inductoras, así que se van variando

hasta encontrar las mejores. Además se requiere cierto grado de pureza para que el cultivo no se contamine. Al principio se utilizaba el virus "crudo" (tal como estaba descripta la técnica en las publicaciones), pero éste venía acompañado de proteínas de huevo que debían ser luego extraídas. Ahora se comienza por purificar el virus, con lo cual se logró mejoras en la productividad y en la calidad del producto. Hay que tener en cuenta que al final del proceso se necesita purificar el interferón, y por lo tanto cuanto menos se "ensucie" el medio menos pasos de purificación serán necesarios y por lo tanto mayor será el rendimiento global del proceso.

Las etapas 3) y 4) no presentan mayores dificultades.

5) Una vez obtenido el lote de producción viene una purificación que puede ser parcial o total. En el interferón crudo, de cada 100.000 moléculas sólo 1 es de interferón: esto representa una baja actividad específica de 10.000 UI/mg de proteína. Recordemos que cuanto mayor es la actividad específica, más puro es el interferón.

Al comienzo se siguió el método de purificación clásico utilizado por Cantell, pero luego se introdujeron algunos cambios.

En 1983-84, un profesional del laboratorio (M. Criscuolo) había sido enviado a Francia para trabajar

sobre interferón gamma, cuyo método de purificación (absorción en ácido silícico) no guarda similitud con el del alfa. Sin embargo surgió la idea de aplicar el método para purificar este último interferón, con lo que se logró simplificar el sistema de purificación descrito por Cantell: el nuevo método permite reducir en 10 veces el volumen (1 litro de interferón puro cada 10 litros de interferón crudo) a manipular, obteniendo un interferón estabilizado y suficientemente puro para su aplicación local (10^5). Es decir que si se parte de 10.000 UI/mg, al pasar por un paso de purificación con silícico se obtienen 100.000 UI/mg; al sacar proteínas contaminantes aumenta 10 veces la actividad del interferón por unidad de masa.

El paso al interferón inyectable requirió un mayor desarrollo de la fase de purificación para lograr un más alto grado de pureza. Hay que tener en cuenta que en la producción del interferón leucocitario de 10^5 el rendimiento del proceso -desde el volumen de interferón bruto que produce el leucocito hasta la obtención del interferón purificado-, es del 80% mientras que en el caso del interferón purificado a 10^6 el rinde es apenas del 50%. Aquí también se fueron experimentando distintos métodos ya publicados (precipitación con alcohol, separación por ultrafiltración, utilización de columnas de cromatografía) hasta llegar al grado deseado de

pureza. El interferón así obtenido fue enviado a algunos laboratorios internacionales -en particular al National Institutes of Health de EEUU-, donde se valoró y se corroboró el alto grado de pureza.

Una vez purificado el interferón, éste debe "titularse" o sea medir su actividad antiviral. Esto se realiza en el laboratorio de cultivo de tejidos, dirigido por Analía Pesce. En una placa se ponen células humanas, que serían destruidas al agregar luego un virus. Pero si previamente se introduce interferón, éste produce un estado antiviral que depende de la cantidad de interferón presente. Dicho sistema mide la actividad del interferón en unidades internacionales por mililitro, mediante la comparación con la actividad de un standard internacional. Además de la titulación de interferón, este laboratorio hace cultivo de células y virus para los distintos proyectos en curso, y también está haciendo un desarrollo de anticuerpos monoclonales para purificación de la proteína recombinante.

En un principio, cuando se llegaba a un cierto grado de purificación del interferón -adecuado para utilizarlo en aplicaciones externas-, lo obtenido se liofilizaba y se mandaba a producción farmacéutica. Pero como Sidus no tenía cámara de liofilización, se debía recurrir a un servicio exterior que además sólo tenía

experiencia en liofilización de antibióticos. Entonces se consiguió cambiar el método de purificación de manera que no se necesitara liofilizar. En efecto, la utilización de un alcohol (etilenglicol, adecuado para entrar en el medio de las formas farmacéuticas finales) en la purificación, permitió estabilizar el producto sin necesidad de pasar por la liofilización (por lo que se puede igualmente hacer stocks). Este cambio significó un ahorro neto en el costo del proceso.

Además de las distintas adaptaciones y mejoras señaladas anteriormente -que están en la base de los progresos observados en los rendimientos-, hay que mencionar aquí otros esfuerzos tecnológicos como los inherentes a todo "escalamiento" de la producción, así como también ciertas deseconomías externas provocadas por dificultades en el aprovisionamiento de insumos biológicos importados o en la provisión de servicios.

Respecto a lo primero, al comienzo se hacían lotes de 1 litro, y al juntarse 5 lotes se purificaban volúmenes de 5 litros: cada reacción funcionaba con un pH y una fuerza iónica determinados durante un cierto tiempo, etc. Cuando se aumentó la escala de producción y se pasó a purificar volúmenes de 25 litros, fue necesario cambiar los parámetros ya ajustados, comprar nuevos equipos, reajustar todo el proceso.

En segundo término, y al igual que en otras actividades productivas, aquí se requiere importar ciertos insumos y equipos no fabricados localmente. Esta necesidad choca con diversos problemas: desde retardos burocráticos que llegan a provocar el descarte de material biológico (que requiere condiciones especiales de mantenimiento), hasta largos plazos en los tiempos de instalación y reparación del equipo importado.

Otro inconveniente que frecuentemente aparece en relación a la producción biológica -que trabaja con organismos vivos- es el de los servicios eléctricos deficientes (así como los de otros insumos básicos como agua y gas). Por ejemplo, en este caso el stock de virus debe mantenerse a cierta temperatura, y sucede que las eventuales interrupciones en la provisión de electricidad o simplemente el hecho de contar con una refrigeradora preparada para funcionar en condiciones que aquí son aleatorias (con 220 V constantes), expone al laboratorio a accidentes que pueden provocar la pérdida de los microorganismos, células animales o virus, o por lo menos una pérdida de sus propiedades biológicas. Es de notar que la extrema vulnerabilidad de lo biológico en relación a la variabilidad de los insumos, lleva normalmente a los laboratorios a buscar prevenir en lo posible dichos inconvenientes, lo que supone inversiones suplementarias en infraestructura o

equipos. Así Biosidus, en su nueva planta, ha creído necesario disponer de 3 congeladores: uno conectado a una línea eléctrica, otro conectado a otra línea, y un tercero conectado a un generador propio.

Performance del proceso

Hasta aquí hemos descrito la puesta a punto de las principales etapas del proceso productivo. La información tecnológica necesaria estaba -como dijimos- disponible y suficientemente descrita en distintas publicaciones científicas y en los propios laboratorios creadores de esa tecnología. Nos ha parecido interesante, sin embargo, mostrar los significativos esfuerzos locales necesarios para hacer funcionar efectivamente la información original; y cómo en el proceso de copia-adaptación se van agregando desarrollos propios que hemos descrito con detalle, y que contribuyen a optimizar la productividad global del proceso y a una disminución de los costos.

En efecto, entender lo idiosincrático del esfuerzo tecnológico local no acaba cuando señalamos su carácter de "copia de una información generada externamente", sino que es posible distinguir también una serie de elementos presentes en este caso-estudio: necesidad de un alto grado de integración vertical "fuera de programa" (que en los países industrializados no se

observa al estar los insumos provistos por terceros), déficits en el funcionamiento institucional (problemas para abastecimiento de sangre y para importar insumos), relativa penuria de equipos, importante disponibilidad de mano de obra calificada y creativa (ya sea en tareas profesionales como artesanales).

O sea que por un lado tenemos un conjunto de esfuerzos tendientes a repetir exitosamente un proceso ya conocido; otros que intentan compensar o salvar al menor costo posible obstáculos propios de nuestra estructura productiva, o sea adaptar el proceso a las condiciones concretas; y otros que tienen que ver con la optimización del proceso en general, y que pueden incluso aportar contribuciones de interés al estado del conocimiento en la materia. (La disponibilidad de recursos humanos calificados es importante para cualquiera de estas actividades innovativas. Pero tal vez sea posible distinguir un cierto perfil más pragmático útil a los 2 primeros tipos de esfuerzos tecnológicos, y un perfil relativamente más intelectual y creativo necesario para los desarrollos de optimización que no surgen necesariamente de la exigencia copia-adaptación.)

La performance del proceso de copia-adaptación-optimización puede medirse, en este caso, por la

evolución de los índices de rendimiento a lo largo del tiempo presentados en el cuadro 2.

Cuadro 2

"Evolución de los índices de rendimiento del proceso de producción de interferón leucocitario en Biosidus"¹

<u>Año</u>	<u>Sangre tratada</u> (Buffy-coats ¹)	<u>Producción</u> (unidades internacionales)	<u>Productividad</u> (unidades/B.C.)
1982	2.000	600 x 10 ⁶	0,3 x 10 ⁶
1983	3.650	1.825 x 10 ⁶	0,5 x 10 ⁶
1984	4.200	2.940 x 10 ⁶	0,7 x 10 ⁶
1985	9.208	14.325 x 10 ⁶	1,56 x 10 ⁶
1986	8.951	15.217 x 10 ⁶	1,70 x 10 ⁶
1987	8.649	12.185 x 10 ⁶	1,40 x 10 ⁶

*/ Elaborado sobre la base de información proporcionada por Biosidus

1/ La medida corresponde a aproximadamente 1/2 litro de sangre de donadores normales. Por sedimentación, de cada buffy-coats se obtiene una concentración final de leucocitos de 10⁷ cel/ml.

Llevó 1 año de trabajo (además del montaje del laboratorio que ya había insumido otro año) llegar a los primeros resultados productivos. Como se vé en el cuadro anterior, en 1982, por cada 1/2 litro de sangre se obtenían 300.000 UI de interferón. Recién en 1985 se llega a obtener un promedio de 1,5 millones por 1/2 litro, que es el nivel en el que se mantiene hasta hoy el rendimiento del proceso. Según la información disponible, esos índices son similares a los obtenidos por Cuba y por el Dr Cantell quien, en 1984, producía 4 millones de UI de interferón cada 2 litros tratados.

Se observa una caída en la productividad entre 1986-1987, que pasa de 1,70 a 1,40 millones/1/2 litro. Esto se explicaría por la disminución en el ritmo de producción (decidido por limitaciones de demanda), lo que habría aparejado un resentimiento en los niveles de rendimiento. Es que mientras se mantiene (o aumenta) un cierto ritmo de producción, es posible ir ajustando detalles que elevan la productividad; mientras que si aquel se discontinúa (o disminuye), se manifiesta un fenómeno inverso. Es interesante retener ésto, ya que hace a una particularidad de la producción biológica. La conservación de las cepas (en este caso del virus inductor) guarda estrecha relación con la actividad de producción: es en el ciclo de producción donde se van seleccionando las mejores (en este caso se hacen pruebas

previas antes de emplearlas en producción para retener las de mayor poder inductivo). Este fenómeno hace que toda discontinuidad en los procesos de producción biológicos pueda traer como consecuencia un drástico rezago tecnológico (particularmente en lo que respecta a la productividad de las cepas empleadas) difícil de revertir, problema que se ha hecho notar por otro lado en el caso de la fermentación local de antibióticos.

Se comenzó produciendo 600 millones de UI en 1982, alcanzando el mayor nivel de producción durante 1985-86: 14.300 y 15.200 millones respectivamente, con un pico mensual de 5.000 millones de UI en 1985. Recientemente, ante la inminencia del lanzamiento al mercado del interferón en forma inyectable (hay que tener en cuenta que las UI de un gel antiviral se cuentan en decenas de miles, mientras que en el caso del inyectable para oncología se cuentan en millones), se ha planteado la necesidad de elevar sustancialmente el nivel de producción. Actualmente, la producción se destina tanto para ventas a Sidus como para investigación clínica y farmacológica.

Algunas limitaciones en la producción de interferón leucocitario y la búsqueda de caminos alternativos de producción de interferón

Hasta el momento, el abastecimiento de sangre -del que depende inevitablemente la producción de interferón a partir de leucocitos puesto que estas células no se multiplican en cultivo- no ha sido un limitante en cuanto a capacidad de producción. Como vimos, el mercado local de antivirales -al que se destinó hasta ahora con exclusividad el interferón de Biosidus- es pequeño. No sucede lo mismo con oncología, donde las ventas del producto de Schering llegan actualmente a rondar las 5.000 millones de unidades y para el cual Biosidus prevee lanzar el interferón inyectable. Por ahora se está aumentando la provisión de sangre, pero se puede preveer desde ya un techo en la recolección. Es que en Argentina -y a diferencia de otros países como Francia o Cuba-, no hay ningún tipo de plan nacional de sangre, la donación voluntaria es limitada, y entonces cualquier utilización masiva de este recurso se torna problemática.

Otra dificultad relacionada con la obtención de interferón a partir de leucocitos es la que afecta al costo de un proceso que debe tratar varias decenas de miles de litros de sangre para obtener 1 gramo de interferón puro. Más allá de la alta actividad

específica de esta molécula (1 microgramo de interferón es suficiente para tratar varios pacientes) y de su alto valor unitario, la aparición de métodos de producción alternativos como el ADN recombinante amenazan con desplazar el proceso tradicional.

Finalmente, el origen sanguíneo del interferón exige poner en práctica múltiples y caros controles y puede plantear cuestiones de confiabilidad difíciles de contrarrestar.

Teniendo en cuenta todos esos elementos, Biosidus decidió buscar caminos alternativos (o complementarios): la producción de interferón a partir de linfoblastos, y fundamentalmente una fuerte apuesta por el desarrollo y dominio de una técnica muy potente como es la ingeniería genética.

Respecto a lo primero -que sigue siendo una vía natural como en el caso del leucocitario-, dijimos ya que se trata de una técnica utilizada por la Burroughs Wellcome (Inglaterra) que posee la ventaja de utilizar células humanas capaces de multiplicarse en cultivo, inmortales y por supuesto productoras de interferón. Una planta de producción de interferón a partir de células linfoblásticas construida por los ingleses en Japón costó 10 millones de dólares.

Biosidus compró en EEUU la línea celular correspondiente (Namalwa) a un precio aproximado de

2.000 dólares, y se desarrolló a pequeña escala la producción por este método. El paso a una escala mayor de producción no está exenta de problemas pero existe como alternativa potencial: requiere dominar la fermentación masiva de células, tecnología en plena difusión actualmente a nivel mundial.

Los interferones naturales (el de Namalwa y el leucocitario) tienen en general las mismas propiedades físico-químicas y terapéuticas, y similares reacciones secundarias que el recombinante, aunque pareciera que hay diferencias en cuanto al nivel de actividad.

Tomando como referencia las 2 grandes etapas del proceso de producción de interferón leucocitario (producción/purificación), las alternativas mencionadas van a modificar completamente la primera fase y sólo parcialmente la segunda. Si nos referimos al ADN recombinante, esta vía implica disponer de una cepa bacteriana a la que se ha dotado de la capacidad de producir interferón en grandes cantidades (es aquí donde interviene la ingeniería genética, y es a este desarrollo al que nos referiremos en el próximo capítulo), fermentar, extraer la proteína, y recién después pasar a la etapa de purificación. Es entonces en la fase de producción donde la ingeniería genética aporta ventajas decisivas en cuanto a producción masiva de proteínas.

Respecto a la etapa de purificación, en el caso del interferón leucocitario lo que contamina es el medio de cultivo, formado fundamentalmente por suero humano o sea por proteínas humanas. En cambio en el caso del recombinante, como el interferón no es expulsado al medio sino que queda dentro de la bacteria y por ello hay que "romperla" para liberarlo, la contaminación proviene de proteínas bacterianas y por lo tanto la purificación de este producto -para ser utilizado en forma inyectable- debe asegurar la total eliminación de los componentes bacterianos. Así, mientras se considera suficiente que el interferón inyectable natural tenga una actividad específica de 10^6 UI/mg, en el caso del inyectable recombinante se requiere obtener un interferón totalmente puro, o sea 2×10^8 UI/mg. Esto significa que en la purificación del interferón recombinante, la recuperación no excede el 30% (es decir que por cada 100 moléculas que sintetiza la bacteria se pueden recuperar sólo 30). Por otro lado, los métodos de purificación utilizados en el caso del recombinante son más sofisticados y caros, como es el caso de los anticuerpos monoclonales requeridos (cuyo desarrollo está en curso en Biosidus).

Las dificultades señaladas en la producción de interferón leucocitario no deben sin embargo hacer

pensar necesariamente en un desplazamiento total de esta alternativa técnica a favor de la vía microbiana. De confirmarse ciertas diferencias observadas entre las actividades biológicas de ambas moléculas (natural y recombinante), el interferón natural podría mantener su vigencia para algunas indicaciones terapéuticas. Además, si bien muchas empresas en los países industrializados han abandonado la vía natural para adoptar la recombinante, muchos países periféricos interesados en la producción de interferón podrían considerar la vía leucocitaria como la alternativa más conveniente o directamente como la única accesible. En efecto, veremos que la producción de interferón de ingeniería genética supone una movilización de recursos financieros y científico-técnicos que no está al alcance de cualquier país y que sólo se justifica a partir de un cierto tamaño de mercado (o como parte de un mix más amplio de productos). Esta situación podría valorizar la experiencia adquirida por Biosidus en la producción de interferón leucocitario, al dotar a la firma de la capacidad de transferir eventualmente una tecnología relativamente simple, que puede llegar a ser incorporada por un centro de hemoterapia no especialmente sofisticado, y por lo tanto adaptada al nivel de desarrollo de países no industrializados.

En todo caso, hoy Biosidus produce rutinariamente interferón a partir de glóbulos blancos, prácticamente domina la tecnología de producción de interferón a partir de linfoblastos, y está poniendo a punto la vía fermentativa que permitirá obtener grandes cantidades, bajar costos unitarios e independizarse de la sangre.

Veremos a continuación cómo ha sido posible este último desarrollo, que entre otras cosas significó haber adquirido la capacidad de "armar" una cepa bacteriana en función de un objetivo determinado como es la producción de interferón, pero que al mismo tiempo supuso acceder al dominio de una tecnología de recombinación genética aplicable ya sea a la producción de otras proteínas útiles o a la elaboración de diagnósticos en el campo de la salud, como en actividades ajenas ese sector.

III. EL PROYECTO DE INGENIERIA GENETICA Y LA PRODUCCION MICROBIANA DE INTERFERON: SU ECONOMIA

En 1981, cuando aún se estaban construyendo los primeros laboratorios para producción de interferón leucocitario de lo que sería Biosidus, surge el proyecto de desarrollar el interferón recombinante. Hay que tener en cuenta que en 1980 Biogen había ya anunciado en conferencia de prensa la obtención de bacterias que producían interferón. Era por otra parte conocido el empeño de Genentech por conseguir el clonado de esa proteína, luego de haber logrado el de la insulina en 1979. Y precisamente en 1981 se publicaban los trabajos de esta compañía norteamericana mostrando que había podido aislar el gen de interferón.

Es decir que en ese momento Sidus visualiza, por un lado, la inminente emergencia de un nuevo método de producción masiva de interferón, previsiblemente con costos incomparablemente menores que los implicados en la producción de interferón leucocitario; y al mismo tiempo surge por ello mismo la factibilidad de aislar y hacer expresar el gen responsable de la producción de esa proteína. Es así que se decide encarar el proyecto de interferón recombinante -bastante difuso inicialmente

por tratarse de una tecnología emergente-, paralelamente al de interferón leucocitario. Esto suponía necesariamente -en aquel momento- el desarrollo local de la cepa recombinante, además de poner a punto el proceso de fermentación y el de purificación (que plantea otras exigencias que la purificación del leucocitario).

Se crea entonces el laboratorio de biología molecular, dirigido actualmente por Jorge Zorzopulos. Este doctor en bioquímica se había recibido en 1970, haciendo luego su tesis en la cátedra de biología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica sobre un tema bioquímico básico. En 1973 -buscando una orientación más aplicada- pasa al INTA; allí crea un nuevo laboratorio donde se trabaja en parasitología bioquímica e inmunológica. En 1976 el grupo es desmantelado, y al año siguiente Zorzopulos decide emigrar a EEUU. Allí comienza nuevamente a trabajar en microbiología básica, desarrollando un mayor conocimiento sobre los sistemas moleculares más íntimos. Incluso recurre circunstancialmente a la ingeniería genética, accede a sus técnicas básicas. Hay que tener en cuenta que esta tecnología recién comenzaba a manejarse en investigación, y el grupo de Genentech (San Francisco) era de los pocos que estaban intentando utilizar la técnica con una orientación más productiva.

En 1981 Zorzopulos regresa a Argentina, se relaciona con A. Díaz de Sidus, y junto con otro bioquímico (C. Denoya, que emigrará a EEUU al cabo de 2 años) conforman el laboratorio de biología molecular. En el proyecto de interferón recombinante participarán además 2 técnicos, y más tarde (1987) se incorporará un doctor en biología.

La tarea emprendida era muy difícil por entonces, dados los recursos técnicos disponibles; particularmente, no había reglas generales (aceptadas, standarizadas) para lograr la expresión. Pese a todo, la técnica empleada por los grupos de avanzada estaba bien descripta y publicada, de manera que se comenzó tratando de reproducir en el laboratorio la información disponible.

III.1 Estudio de las etapas del desarrollo

Habíamos descripto en detalle -en la primera parte- las distintas etapas que conducen a la expresión de una proteína en bacterias y su utilización en la producción masiva de esa molécula. También nos referimos concretamente al desarrollo pionero de interferón recombinante por el grupo de Biogen, definiendo a grandes rasgos los condicionantes que debió afrontar, las etapas, los tiempos y los recursos insumidos. Veremos ahora cuál fué el camino seguido por el equipo de Biosidus, que se inicia unos 3 años después del comienzo de la investigación en aquel laboratorio europeo. Intentaremos mostrar cuáles fueron las condiciones que hicieron posible el éxito, y cuáles fueron los tiempos y los costos de la estrategia seguida. Veremos que ésta no significó una mera copia de los pasos pioneros (lo que hubiera demandado recursos inalcanzables, y un tiempo mayor), sino que combinó originalmente copia, aprovechamiento de "atajos" que van surgiendo a medida que se difunde y standardiza esta tecnología (y están crecientemente disponibles y a menor costo), e innovaciones propias. Como señaló en una entrevista Zorzopulos, "... La realidad es que nosotros nos iniciamos como copiadores, y terminamos haciendo cosas originales".

El trabajo comienza a mediados de 1981, y durante 1 año se fueron comprando equipos y experimentando técnicas.

Como no había terminado la construcción de los laboratorios, los primeros meses fueron de trabajo teórico. De manera que recién en noviembre del 81 se realiza el primer experimento, y entonces se comienzan a ensayar sistemas clásicos no dirigidos específicamente a la obtención de interferón: extracción de un plásmido, su purificación, corte con una enzima de restricción, ligamento de dos pedazos de ADN, etc. Así se logran montar las técnicas básicas, reproducirlas en el laboratorio.

Después en el CEVAN (Centro de Virología Animal, CONICET) y Zorzopulos en EEUU, ambos investigadores habían practicado previamente algunas de esas técnicas. O sea que al principio se trató de reproducir en Biosidus técnicas ya conocidas. Pero en el desarrollo posterior se fueron planteando problemas novedosos, y en cuya resolución intervinieron distintos factores que hacen al tiempo y costo involucrados en este proceso. A continuación presentamos una descripción a grandes rasgos de las distintas etapas transitadas.

1) Aislamiento del gen

Cuando se encara esta tarea ya el interferón había sido descrito por los grupos de punta a nivel internacional. Es decir que su secuencia ya se conocía, había sido publicada, lo que fue determinante porque permitió elaborar una estrategia para el aislamiento muy sencilla y muy distinta de la que habían tenido que seguir los grupos pioneros.

Para entender esto último es preciso remitirse a lo explicado en el primer capítulo sobre clonado de bacterias. Inicialmente, los grupos de avanzada sólo sabían que existía una actividad antiviral del interferón, pero no conocían su secuencia: la única conexión conocida entre el gen y la proteína era una actividad biológica detectada. Por lo tanto -y como vimos anteriormente en el caso de Biogen-, para aislar el gen tuvieron que cortar el ADN, clonarlo en un plásmido, y realizar un screening hasta obtener un cierto plásmido donde se detectó un poco de actividad antiviral. Y recién entonces supieron que tenían un fragmento que contenía muy posiblemente el gen de interferón, y a partir de allí pudieron aislarlo y obtener su secuencia. Este penoso trabajo de selección - en las condiciones técnicas de fines de los 70-, insumió varios años y mucho dinero.

Conociendo entonces la secuencia, lo que se hizo en *Biosidus* fue sintetizar una pequeña parte de ella para utilizar ese tramo como "sonda" (detector). Por otro lado se consiguió una biblioteca de genes humanos (pedazos de ADN clonados en plásmidos, en donde hay una gran diversidad de clones que representa el total del genoma), y con aquella sonda se pudo reconocer directamente la existencia del gen que quedó entonces aislado.

En realidad éste es un procedimiento muy difundido cuando se trata de aislar un gen cuya secuencia es conocida de antemano, ya que permite "circunvalar" todo el proceso de aislamiento por actividad biológica. Y de todos modos, en los últimos años han aparecido nuevos métodos de selección, más simples y rápidos: lo que hace sólo 10 años era un duro trabajo de años, hoy se realiza en 1 mes.

En esta etapa surgieron 2 dificultades que fueron superadas con ayuda externa.

La primera tenía que ver con la fabricación de la sonda, lo que exigía una síntesis de oligonucleótidos. En ese momento esta tarea era muy artesanal y se sintetizaban oligonucleótidos de 20 nucleótidos máximo. Las opciones eran, o montar esa técnica en el laboratorio -con la consiguiente pérdida de tiempo en un desarrollo de utilidad puntual-, o comprar la sonda -que

era muy cara-. Finalmente se optó por una variante dentro de esta segunda alternativa: conseguirla a partir de un acuerdo con un investigador conocido que trabajaba en el exterior precisamente en síntesis de oligonucleótidos. Biosidus podrá próximamente realizar esa tarea en pocas horas, cuando disponga de un equipo computarizado que sintetiza automáticamente oligonucleótidos de 300-400 nucleótidos.

El otro aporte externo provino de otro investigador que regaló la biblioteca de genes, con lo cual se ahorró el trabajo de construirla (lo que hubiera sido factible en cualquier caso).

2) Expresión

Una vez aislado el gen, se intentó un camino clásico para lograr la expresión de aquel en una bacteria (es decir para introducir el gen en una bacteria y que ésta sintetice en consecuencia la proteína). Recordemos que para ello no basta haber introducido el gen en un vector encargado de introducirlo en la bacteria, sino que es preciso que la bacteria pueda copiar la secuencia del gen, reconocerlo como propio y así sintetizar la proteína. Ello sólo es posible si la bacteria encuentra en el vector de expresión cierta secuencia regulatoria

que hay que construir (porque es una combinación de la secuencia del vector con la de la propia bacteria).

Cuando se publicó (1982) el trabajo de Genentech anunciando que ya tenían expresión de la proteína, en Biosidus recién se había comenzado a trabajar en el aislamiento del gen; de modo que cuando se logra ésto último, ya había varias publicaciones y un cierto conocimiento sobre cómo llegar a expresarlo. Y también distintos laboratorios de investigación en el mundo disponían de varias secuencias regulatorias útiles. Por otro acuerdo externo, Biosidus pudo conseguir un vector de expresión que tenía -accidentalmente- señales de regulación distintas a las que habían utilizado Genentech y Biogen.

Por otra parte era preciso modificar el gen de manera de hacerlo encajar en esa secuencia regulatoria, lo que requería hacer una síntesis de una parte del gen. Como Biosidus no estaba en aquel momento en condiciones de hacer síntesis de oligonucleótidos, se decidió hacerlo por un método enzimático, de aproximaciones sucesivas. El resultado -en cierta medida azaroso- fue una construcción con rasgos distintivos y tal vez ventajosos (como veremos más adelante) respecto a las obtenidas por las empresas extranjeras que sí tenían acceso a la síntesis. Lo interesante es que por una limitación de medios se utiliza un método más artesanal

y lento, pero se consiguen resultados sorprendentemente buenos.

Así entonces se llega finalmente -en 1983-, a disponer de un clon con el gen de interferón alfa 2. Desde que se montó el laboratorio (que, como dijimos, insumió 1 año) hasta el logro de la expresión, habían pasado unos 3 años de trabajo.

3) Optimización de la expresión

Una vez que se llegó a una construcción que expresaba (que sintetizaba) la proteína, se trató de optimizar esa expresión, es decir de aumentar la producción de proteína por la bacteria.

En función de ello se hicieron una serie de cosas, algunas de ellas en el terreno de la ingeniería genética, otras en el de la genética clásica y otras en fermentación. En lo genético se trató de ir cambiando las características del huésped (la bacteria), de manera que degradara menos el producto, que reconociera mejor la secuencia y por lo tanto copiara más rápidamente, etc; hasta que se llegó a una bacteria que tenía una expresión mucho mayor que la inicial.

El primer clon de *Biosidus* expresaba 170 UI de interferón/ml de cultivo, y al cabo de 2 años se llegó a un clon de 200.000 UI, que es el índice de expresión que se tiene actualmente y que se acerca a los de los

laboratorios de punta: como hemos visto en la primera parte (y siempre según la información disponible) Biogen partió de una expresión cercana a 20 para llegar finalmente a 200.000 unidades/ml.

4) Puesta a punto de la fermentación

La fermentación de una bacteria recombinante plantea problemas distintos (en tiempo, volumen, calidad, crecimiento de masa celular, "scaling-up", etc) a los propios de los procesos de fermentación clásicos y en los cuales había cierta experiencia en el país. En el primer caso, por ejemplo, la fermentación dura pocas horas, se realiza en vasos de pocos litros, y no hay grandes riesgos de contaminación; las fermentaciones clásicas, en cambio, pueden durar varios días, se realizan normalmente en grandes tanques, y en ellas la prevención de contaminaciones se torna un aspecto crucial.

Debido a ello hubo que resolver problemas nuevos, que la bióloga encargada de la planta de fermentación (a partir de fines del 86) no había enfrentado en su experiencia profesional (académica) anterior. En realidad, directamente no se sabía cómo fermentar una bacteria recombinante. Pero una vez resueltos los problemas novedosos, se trató simplemente de estudiar en forma sistemática los parámetros hasta llegar a las

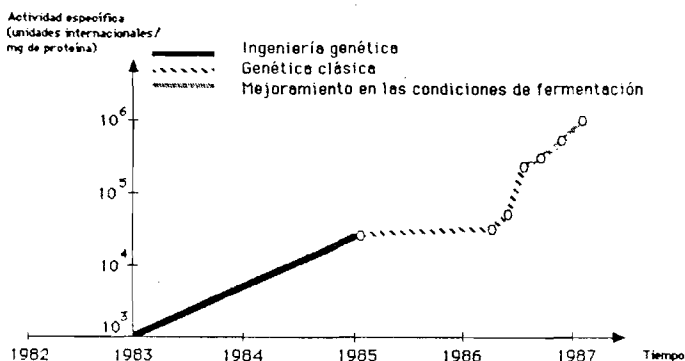
condiciones óptimas de fermentación, lo que constituyó una tarea relativamente más manejable y predecible que las anteriores. Incluso el "scaling-up" se resolvió con cierta facilidad, porque la diferencia entre el fermentador de prueba y el de producción no es significativa. El primero tiene 1 litro, y el vaso del segundo es de 5 litros.

Por otra parte, a raíz de los desarrollos originales hechos en las fases ya descritas, la construcción bacteriana a la que se llega presenta algunas particularidades respecto a las conocidas a través de publicaciones, y sobre todo una ventaja mayor en lo que respecta a la economía de la fermentación. En efecto, hoy se dispone de una bacteria que crece con muy pocos requerimientos nutricionales y que no necesita inductores (elementos que normalmente se agregan para provocar la expresión). Hasta donde se sabe (por lo que ha sido publicado), en los sistemas existentes se hace crecer la bacteria hasta cierto punto sin que produzca interferón, entonces se agregan los inductores (se "dispara"), las bacterias sintetizan y mueren, y se recupera luego el producto. En el sistema desarrollado por Biosidus, en cambio, la expresión es constitutiva (no precisa inductores), las cepas producen continuamente (ya que expresan a la proteína como si fuera propia) sin que se llegue a niveles tóxicos (las

bacterias no mueren), y se obtienen concentraciones comparables a los sistemas clásicos. Por lo tanto, y a diferencia de estos últimos, con estas cepas se puede hacer fermentación semi-continua o continua. La fermentación continua permite usar fermentadores pequeños y producir grandes cantidades (ya que el producto se va reciclando continuamente), además de disminuir los tiempos "muertos" y de preparación, reduciéndose entonces sensiblemente los costos en esta fase de producción.

El siguiente gráfico ilustra cómo fueron evolucionando los niveles de productividad de interferón recombinante en las distintas etapas del desarrollo, cuantificando las contribuciones respectivas de las técnicas de ingeniería genética, genética clásica y fermentación.

"Niveles de producción de Interferón recombinante en distintas etapas del desarrollo"



* Elaborado en base a datos proporcionados por Biosidus

Vemos que -una vez que se ha logrado aislar el gen, introducirlo en la bacteria y que ella lo exprese, utilizando técnicas de ingeniería genética-, éstas permiten lograr en un principio grandes saltos en la capacidad de producción de la bacteria (la que se llega a multiplicar por 40). La ingeniería genética aparece hasta allí como una herramienta insoslayable para llegar a un umbral elevado de actividad bacteriana, acorde con un uso industrial. Llegados a ese punto, técnicas de genética clásica (1°/ cambio de hospedador, 2°/ primer paso de mutagénesis y selección por resistencia a ampicilina, y 3°/ segundo paso de mutagénesis y selección) y el mejoramiento de las condiciones de fermentación (cambios en la composición del medio, aireación, etc.) hacen posible dar saltos menores (en el primer caso la productividad se multiplica por 10, y en el segundo caso por 2,5), pero que resultan muy significativos en volúmen porque ya se había llegado a un nivel de productividad elevado. En ese momento puede llegar a ser más rentable poner el acento en este tipo de mejoras antes que continuar exclusivamente en el terreno de la ingeniería genética, si se está ante la necesidad de jerarquizar esfuerzos de investigación (como de hecho sucede corrientemente en condiciones de relativa escasez de recursos).

III.2. Reflexiones sobre el desarrollo

Vemos, a partir de la descripción de las distintas etapas del desarrollo de interferón recombinante en Biosidus, que llegar al clon adecuado para utilizarlo en fermentación a escala industrial significa que a lo largo del tiempo hubo que resolver una serie de problemas básicamente desconocidos.

Es cierto que en principio se partió de un cierto conocimiento de las técnicas de base que serían utilizadas en el desarrollo, que habían sido aprendidas en experiencias anteriores en organismos locales de investigación públicos y en el exterior. Pero luego hubo que enfrentar y resolver cuestiones sobre las que no había una experiencia previa (ni propia ni en general en el país). Ello se logró en base a la copia o utilización de información y modelos conocidos (previamente desarrollados, predominantemente en el exterior), el recurso a "servicios externos" (generalmente informales y gratuitos), y en buena medida en base a la experimentación y creatividad propias. Explicaremos esto.

Respecto al primer punto, la técnica empleada por los grupos de punta estaba bien descripta, y el acceso a esa información no resultó problemático. La información

se sacaba de revistas a las cuales Biosidus estaba suscripta, o de bibliotecas (Universidad, Campomar, etc).

La amplia difusión y disponibilidad de información científica y en alguna medida tecnológica -y al menos en lo que hace a las disciplinas biológicas- tiene que ver seguramente con el hecho que esa información proviene de una enorme cantidad de grupos que trabajan en la frontera y que no tienen orientación industrial directa. Esos grupos son generadores de conocimientos de primera línea, y muchos de ellos publican continuamente. Dada la estrecha relación que se establece entre ellos a partir justamente de esa "socialización" de información, los desarrollos están muy encadenados y se produce la llamada "evolución convergente" en el nuevo conocimiento. Esto significa que un laboratorio -por más industrial que sea y quiera guardar un secreto-, probablemente está haciendo un desarrollo similar al que realizan 2 o más laboratorios académicos. En esas condiciones los secretos generalmente no dan grandes ventajas, dado que existe una alta probabilidad que contemporáneamente se llegue a los mismos resultados en laboratorios académicos (donde la información es normalmente de dominio público).

Esta parece ser la razón que torna más eficaz para las compañías la protección por patentes de "uso"

(utilización de un producto para determinados fines), antes que por las de "proceso" (utilización de un cierto proceso para la producción de un producto). Asegurar el cumplimiento efectivo de estas últimas parece ser cada vez más problemático (y costoso) dadas las "superposiciones" observadas en las innovaciones pasibles de patentamiento (por la diversidad de procesos posibles para llegar al mismo punto), y donde los antecedentes científicos son generalmente muy "abiertos" y por lo tanto poco propicios para demostrar "exclusividades".

Lo que hay que ver es que en el escenario internacional lo decisivo para las firmas es "llegar" primero al producto, y en esa carrera la difusión de información "en el camino" no las hace más vulnerables y es de todas maneras difícil de impedir. Lo sustancial para ellas es contar con un equipo científico de primer nivel y un financiamiento continuo, de manera de llegar rápidamente al producto, patentar su uso, y así excluir a los competidores. Por ejemplo, aunque la difusión de la secuencia del interferón -que había sido identificada por Biogen y Genentech- permitió a varios grupos (entre ellos Biosidus) lanzarse con facilidades dentro de la misma trayectoria, el hecho es que el avance decisivo con que contaban los 2 grupos pioneros les permitió

llegar primero (uno en Europa y el otro en EEUU) y consolidarse monopólicamente.

En lo que respecta a los "servicios externos", vale aclarar que Biosidus no contrató asesores externos. Sin embargo, hemos visto la importancia que tuvieron determinadas contribuciones externas puntuales, obtenidas sobre la base de acuerdos (no "institucionales" sino informales) con investigadores del exterior. Esto es muy importante de subrayar: la información -no solamente en forma de publicaciones sino también incorporada en material biológico- circula muy fácilmente y se convierte por lo tanto en un insumo de primer orden obtenido en forma poco onerosa. Esto tiene que ver con el funcionamiento mismo del sistema científico: la asistencia a Congresos, el flujo permanente de pasantías en todos los laboratorios de primer nivel, etc. (e incluso -en el caso de nuestro país- la emigración de muchos investigadores argentinos), permiten una multitud de contactos informales que viabilizan un formidable tráfico de información. Si recordamos -como fué desarrollado por nosotros en una publicación anterior²²- que en el terreno de lo biológico generalmente el factor de producción fundamental es una información biológica, que

²² Véase: "Innovación genética...", op.cit

en muchos casos la producción significa la reproducción de esa misma información (lo que significa que ésta "circula", se difunde, con mucha facilidad), etc, etc, estamos en condiciones de comprender la importancia crucial que puede tener un acceso fluido y gratuito a las fuentes donde se generan y se reproducen nuevas informaciones.

Finalmente, también se hace evidente la importancia que tuvo la capacidad innovadora propia en la performance tecnológica de Biosidus. A su vez, esa capacidad se asienta en 2 pilares: por un lado, el propio equipo científico y su trabajo en condiciones convenientes desde el punto de vista equipamiento, información, acceso a Congresos, etc; por otro lado, el vínculo orgánico existente -en el pasado y en el presente- entre este equipo científico y el sistema científico-académico nacional.

El hecho es que ese conjunto de condiciones permitió un sendero innovativo original que comenzó utilizando y reproduciendo localmente información disponible, que permitió articular una estrategia que contara con la incorporación de "paquetes" externos fácilmente accesibles (que antes que obstáculos tecnológicos insalvables representaban tramos arduos que de esta manera fue posible evitar), y que además supo hallar en distintos momentos soluciones propias y

novedosas (a veces accidentales, como suele suceder en la tarea investigativa). Por éso el camino por el que este equipo llega a la expresión del gen de interferón en bacterias fue distinto a los ensayados por Genentech o Biogen, y la construcción bacteriana final es única y podría incluso llegar a presentar ventajas respecto a los sistemas conocidos.

III.3. Tiempos, costos y estrategia del desarrollo

Nos parece interesante ahora intentar cuantificar -para las distintas fases del desarrollo-, los tiempos y recursos empleados. Ello puede servir para estimar aproximadamente el orden de tiempo, de recursos humanos y de inversión requeridos para llevar adelante un proyecto de producción de proteínas por ADN recombinante.

En relación al tiempo, descomponiendo por etapas sucesivas tenemos:

- montaje del laboratorio y de técnicas básicas: 1 año
- aislamiento del gen: 1 año
- expresión: 2 años
- optimización de la expresión: 2 años.

Hasta aquí contabilizamos 6 años de trabajo en total. Ese tiempo puede descomponerse, por un lado, en 4

años de trabajo de un equipo por el que circularon 4 personas directamente afectadas al desarrollo del interferón alfa recombinante: 2 bioquímicos doctorados con cierta experiencia previa (1 de ellos emigra al cabo de 2 años de comenzar la experiencia), 2 técnicos (1 de ellos también se va al cabo de 2 años).

Se estima por otro lado que el desarrollo de las fases de fermentación y purificación habrá insumido 2 años de trabajo de 1 bióloga, 2 bioquímicos y 3 técnicos. Claro que aquí no se toma en cuenta la experiencia acumulada anteriormente en purificación del interferón natural, que obviamente acertó mucho el tiempo de desarrollo de la purificación del recombinante.

Más allá de esta estimación de tiempos y personal involucrados (que de todas maneras es sólo aproximada, ya que la dedicación al proyecto del personal contabilizado no fue exclusiva), sería problemática una contabilización de detalle de los gastos en infraestructura, equipos, insumos, etc, que correspondieron específicamente al desarrollo del proyecto de interferón alfa 2 recombinante. Por ello preferimos manejarnos con una estimación global, que parte de considerar que el laboratorio de biología molecular absorbe 1/3 de los gastos corrientes (salarios e insumos varios) y 1/5 de la infraestructura y equipos

disponibles. Ello equivale a atribuirle un requerimiento en infraestructura y equipos de aproximadamente 400.000 dólares, más gastos corrientes acumulados en 6 años del orden de los 2 millones de dólares. Si tomamos en cuenta -lo que parece razonable- dentro del costo del proyecto de interferón recombinante las actividades relacionadas con él dentro de los laboratorios de cultivo de tejidos y de purificación, llegaríamos a un costo estimado global cercano a los 3 millones de dólares.

Si ahora confrontamos estos tiempos y costos con los correspondientes al desarrollo pionero de Biogen, vemos que el tiempo utilizado por Biosidus para llegar a resultados comparables con los de aquel laboratorio de primer nivel fue aproximadamente el mismo, pero la diferencia de costos enorme. Obviamente, esa diferencia marca la distancia que va entre una innovación que desarrolló un nuevo proceso para producir una proteína (ya conocida, es cierto), y una innovación (desde el punto de vista de nuestro país) que se limitó en buena medida a reproducir localmente aquel proceso ya conocido a nivel mundial. Y por supuesto el mayor costo de la innovación original se compensa con la conquista de una posición monopólica que hace posible la captación de rentas extraordinarias en los mercados más importantes.

Pero hay que señalar aquí otro factor que hace factible actualmente una notable disminución de tiempos

y costos en los desarrollos de ADN recombinante: la acelerada evolución de esta tecnología que está entrando en su fase de madurez. En efecto, el progreso vertiginoso de la biología molecular ha venido poniendo continuamente a disposición de los laboratorios nuevas técnicas que permiten reducir crecientemente los tiempos y costos de IyD. El aislamiento de cualquier gen actualmente se puede realizar en un lapso de 3-6 meses, cuando hace tan sólo una década se trataba de toda una proeza que podía insumir varios años de penoso trabajo. Como vimos en la primera parte, la standarización de técnicas útiles en ingeniería genética, su rápida difusión y comercialización a precios cada vez más bajos, la aparición de laboratorios de servicios que elaboran "a medida" y venden vectores de clonado y sondas, comercializan kits de reactivos, etc. son todas condiciones que simplifican y tornan cada vez más accesible la producción por ADN recombinante.

Es interesante ver entonces -desde el punto de vista de una producción local y de la eventual captación de mercados exteriores secundarios-, que el clonado y producción de una proteína recombinante pueden ser encarados en el país no mucho después del desarrollo original, y a un costo sensiblemente inferior y de hecho al alcance de una firma mediana local (ésto, fuera de toda consideración sobre mercados rentabilidad, etc).

Esto es posible bajo ciertas condiciones que hacen a la estrategia tecnológica-comercial de la firma local.

Ante todo, el supuesto es que se apunta a reproducir un proceso ya desarrollado previamente, para fabricar una proteína con un mercado asegurado. En estas condiciones el riesgo (y con ello el costo) de la innovación se reduce enormemente: por un lado ya se ha demostrado internacionalmente la utilidad terapéutica de la molécula en cuestión, por lo que se trata de penetrar un mercado virtualmente abierto (la desventaja aquí es que se está en presencia de firmas monopólicas en los mercados centrales, por lo que se apunta a un limitado número de mercados secundarios), sin necesidad de financiar las costosas fases experimentales; por otro lado, no sólo ya se ha demostrado la viabilidad de la producción por ADN recombinante, sino que también se difunden parcialmente los caminos a seguir.

Aún así -tratando de reproducir un proceso ya desarrollado en el exterior- Biosidus siguió una estrategia en base a la cual no necesitó "hacer todo" por sí misma. Pero si buena parte del largo y costoso aprendizaje (información) hecho por los grupos pioneros pudo ser captado rápida y en gran medida gratuitamente por el laboratorio local, es porque éste posee una cierta consistencia científico-técnica, un vínculo

fluido con el sistema científico local e internacional y la seguridad de un financiamiento sostenido.

Lo primero significa que se cuenta (más allá de algunas salvedades que veremos al final de este punto) con infraestructura y equipos adecuados, pero sobre todo con un equipo de profesionales de buen nivel con cierta experiencia, con acceso sin restricciones a bibliografía especializada, con posibilidad de participación en seminarios y conferencias nacionales e internacionales, etc. y que poseen la "inteligencia global" del proceso a desarrollar. Esto último es lo importante: el equipo científico domina el conocimiento tecnológico global, y en base a esa capacidad es que puede diseñar una estrategia selectiva que entre otras cosas contemple que ciertas etapas del proceso se realicen en el exterior (por incapacidad local o por conveniencia).

En segundo término, el vínculo con el sistema científico tiene que ver no solamente con la proveniencia de los investigadores, sino con una política deliberada de preservar y ampliar la intervención del equipo tecnológico en aquel medio: actividad académica, dictado y participación en seminarios, publicaciones, becarios, etc. Estos dos primeros puntos implican gastos considerables sin una finalidad productiva directa, pero que pueden ser la

condición necesaria para recoger los beneficios mencionados.

En tercer lugar, es evidente que el financiamiento de Sidus fue lo que posibilitó este desarrollo, ya sea en forma directa o absorbiendo la producción de Biosidus a un precio superior al del mercado. Esto pone de relieve la importancia de una determinación empresarial capaz de tomar riesgos en función de una apuesta "estratégica" cuyos resultados sólo podrán medirse en el mediano plazo.

Finalmente, sería conveniente señalar los dos aspectos mayores que nos han sido mencionados como limitantes o más bien "retardatarios" para el cumplimiento del proyecto. Uno en referencia a la disponibilidad de equipamiento adecuado que, como vimos, no fue óptima. La posibilidad de disponer tempranamente -por ejemplo- de un sintetizador de oligonucleótidos o de un fermentador experimental (que sólo se compró en 1987), hubiera permitido seguramente avanzar más rápido, con mayor seguridad y obtener mejores resultados, más allá que los caminos no clásicos a los cuales condujo aquella carencia permitieron en este caso alcanzar resultados interesantes. De todas maneras, se considera que actualmente faltarían no más de 3 equipos importantes como para poder estar al mismo nivel de

equipamiento que un laboratorio de primera línea internacional.

La otra gran dificultad se refiere a la falta de personal experimentado. Ya dijimos que el proyecto de interferón recombinante fué iniciado por 2 bioquímicos con cierta experiencia previa, y un técnico. Uno de los bioquímicos se radicó en EEUU al cabo de 2 años. Cuando se precisó expandir el laboratorio se enfrentó el problema de la falta de profesionales y técnicos formados para el trabajo específico. De manera que la mayoría del personal incorporado no tenía experiencia previa y debió ser formado en el laboratorio.

III.4. Situación actual del proyecto de interferón recombinante

La puesta a punto de la fase de producción (desarrollo de los clones productores de interferón, y ajuste de las condiciones de fermentación) está lograda, y actualmente se producen lotes de interferón para la siguiente etapa: la purificación.

A ese nivel, el desarrollo del interferón recombinante para uso local (cremas y geles, donde se emplea en un estado de relativa impureza), ya está terminado. Existe una gran disponibilidad de este interferón y una prueba clínica está en curso.

En cambio, el desarrollo del interferón recombinante para utilización como inyectable (sobre todo en oncología) no está resuelto ya que aún se está trabajando sobre el proceso de purificación de la proteína.

Recordemos que el interferón inyectable tiene requerimientos de alta pureza, y exige por lo tanto una serie de controles. Y si en el caso del interferón natural la pureza requerida para el inyectable es de 10^6 , en el de interferón recombinante se requiere una pureza del 100%, es decir 2×10^8 . En efecto, si por un lado se considera que las proteínas contaminantes en el interferón natural no implican grandes problemas ya que la elaboración se hace con material humano, en cambio cuando se emplea interferón recombinante las prevenciones son mayores ya que todas las proteínas provienen de la bacteria.

Ahora bien, para llegar al máximo grado de pureza se necesita un anticuerpo monoclonal determinado. Este anticuerpo es producido (al menos) por una compañía inglesa (Celltech), pero su alto precio encarece enormemente la producción de interferón (se estima que absorbe más del 50% del costo total). Por este motivo el laboratorio de células de Biosidus está haciendo el desarrollo del anticuerpo monoclonal requerido: su producción local (estimada para fines del presente año)

permitirá destrabar la fase de purificación del interferón recombinante para uso inyectable.

Una vez resuelto el desarrollo en monoclonales, se estaría teóricamente en condiciones de pasar a fermentar en forma continua unos 50 litros diarios, o sea unos 15.000 litros anuales. Teniendo en cuenta que la productividad actual del proceso gira alrededor de 200.000 UI/ml de cultivo, se puede estimar la capacidad potencial de producción en 10.000 millones de unidades diarias de interferón crudo. Con una hipótesis de recuperación del 20% luego de los sucesivos pasos de purificación, llegaríamos teóricamente a una producción anual cercana a los 600.000 millones de unidades, o sea casi 3 veces la producción de interferón natural del mayor productor mundial (Laboratorio Central de Sanidad Pública de Helsinki), y unas 6 veces la capacidad potencial de producción de interferón leucocitario del mismo Biosidus. En valor, teniendo en cuenta que el precio internacional se sitúa cerca de los 30 dólares/1 millón de UI, estaríamos ante una producción anual de 18 millones de dólares.

Analizando la competitividad de la firma local, más allá de las diferencias de costos que pudieran existir con los grandes laboratorios multinacionales hay que considerar el hecho que el mercado del interferón

recombinante está todavía fuertemente oligopolizado, autorizando la existencia de rentas innovativas considerables. Con esta morfología de mercado -donde los precios no expresan directamente los costos de producción y las tasas de ganancia son muy elevadas-, las diferencias marginales en los costos no afectan sustancialmente la alta rentabilidad de los pocos productores.

De todos modos, tomando como referencia los precios actuales del interferón, los costos de producción del interferón recombinante en Biosidus parecen ser competitivos. Dada la existencia de un margen de ganancia considerable, la posibilidad de una caída en los precios internacionales no representa un riesgo importante para la firma local en el mediano plazo, sobre todo teniendo en cuenta que la presión competitiva en este mercado es escasa (además de Cuba, Biosidus es el único productor de interferón recombinante por fuera de los países industrializados).

No tenemos información sobre costos de producción de los grandes grupos para poder confrontar con los de Biosidus. Pero más allá del problema que afronta transitoriamente la firma local relacionada con la importación de monoclonales para purificación -lo que "infla" mucho sus costos actuales-, y sin contar con las posibles diferencias en las construcciones bacterianas -

que como explicamos no irían especialmente en desmedro del laboratorio local-, pensamos que no debería haber un diferencial de costos importante. Esto tiene que ver con la inexistencia de economías de escala significativas en unidades de producción de proteínas recombinantes que son en cualquier caso pequeñas, debido a los reducidos volúmenes de una producción mundial que se mide en gramos. Aunque el grado de automatización no parece diferir significativamente -al igual que la productividad del proceso-, es cierto que la planta irlandesa de Schering es más grande que la de Biosidus y que su escala de producción es mucho mayor. Pero si consideramos que con un fermentador de 5 litros Biosidus está en condiciones de abastecer de interferón recombinante probablemente al mercado actual de todos los países latinoamericanos, entonces comprenderemos que la distancia respecto a la escala óptima no puede ser abismal, y por lo tanto el impacto que pueden tener aquellas diferencias sobre los costos unitarios es seguramente marginal.

Por otro lado nos encontramos ante un modelo investigativo y productivo caracterizado por su flexibilidad (multipropósito), y por la inexistencia de

indivisibilidades importantes ²³, salvo en lo que hace a la actividad de IyD. Tal vez esté aquí la deseconomía de escala más significativa que deba afrontar Biosidus, que se ha visto obligado a financiar durante varios años este desarrollo (aunque en magnitud muy inferior a lo gastado por lo grupos de punta). Lo mismo podría decirse de Schering o Roche, pero precisamente la escala de sus operaciones les permite a estas multinacionales amortizar más fácilmente sus gastos de IyD: no sólo por el mayor volumen de ventas de interferón recombinante y por la captación "plena" de la renta innovativa permitida por su posición de liderazgo (compartido), sino también porque buena parte de sus actividades de IyD (e incluso parte de la infraestructura de producción) relacionadas con interferón recombinante encuentran seguramente aplicación en otros proyectos biotecnológicos y entonces los gastos en IyD pueden ser amortizados en diversos productos. Este tema "obliga" en cierta forma a Biosidus a diversificar su horizonte de acción, de manera de asegurar un retorno de lo invertido hasta ahora en IyD que difícilmente pueda lograrse satisfactoriamente en base a un solo producto. Veremos

²³ La inversión necesaria en infraestructura y equipos no llega al millón de dólares; entre los equipos más caros podemos citar al sintetizador de oligonucleótidos (40.000 dólares) y al fermentador experimental (35.000 dólares)...

más adelante cuáles son esos otros proyectos, y analizaremos en qué medida la flexibilidad de ciertas producciones biológicas y la diversidad de aplicaciones de los conocimientos de base que están en juego, permiten justamente generar economías de "scope" que relativizan el imperativo tradicional de la gran escala.

IV. SITUACION GLOBAL DEL PROCESO INNOVATIVO EN BIOSIDUS

IV.1. El mercado local de interferón y el postergado autofinanciamiento del laboratorio

Como ya dijimos, Sidus vendía desde 1979 un producto antiviral -Inter A11- conteniendo interferón asociado a otras drogas. Ya en 1980 Sidus comienza a gestionar otro certificado para el nuevo producto -IL-, esta vez conteniendo solamente interferón, que se empieza a vender en 1984 bajo la forma de ungüento dérmico, ungüento oftálmico y colirio. El gel saldrá recién en 1986, como también una combinación de distintos productos antivirales, Acicloferón. El IL está prescripto para uso antiviral en distintas patologías: virus herpes, virus de papiloma, virus respiratorios, etc.

En un primer momento -en función de una rápida llegada al mercado- se planteó la realización de una purificación sólo parcial del interferón (10^5 unidades internacionales por mg de proteína) y su utilización en aplicaciones locales. El logro de un mayor grado de purificación (10^6 en el caso del leucocitario) -

requerido para utilización en inyectable- aparecía como una tarea tecnológicamente más complicada que se encaró en un segundo momento.

El certificado del interferón inyectable está todavía en trámite, y será destinado para virología en general (hepatitis crónica), y fundamentalmente para el tratamiento de determinados tumores en oncología.

Hasta el momento, entonces, el interferón producido por Biosidus se destina exclusivamente al mercado de antivirales. Se trata de un mercado reducido, puesto que hasta el momento no se han descubierto principios activos de eficacia incontestable en el tratamiento de patologías de origen viral. IL representa en valor el 2% de las ventas totales de Sidus, y sólo el 1% del total de unidades vendidas: el precio de IL duplica el precio promedio de los productos comercializados por Sidus.

En 1987, el mercado local de antivirales (contabilizando: Idulea de Elea, IL de Sidus, Poviral de Roemmers, Zovirax de Wellcome) representó en total cerca de 470.000 unidades, o sea solamente el 0.1% del mercado farmacéutico total. Ese año, las ventas de IL ascendieron a 83.500 unidades, o sea cerca del 18% del mercado específico medido en unidades; pero si se considera este mercado en valor, las ventas de IL para 1987 -650.000 dólares-, representan el 24,5% del total (2.652.000 dólares), lo que trasluce el alto precio

unitario relativo del IL. La irrupción del interferón -a través de Inter A11 primero, e IL después-, no significó un desplazamiento de productos competitivos (esencialmente Idulea, de laboratorios Elea, que vende alrededor de 300.000 unidades anuales) sino más bien una ampliación del mercado específico.

Dada la estrechez del mercado de antivirales, la estrategia central de Sidus apunta a entrar en el de oncología a través del interferón inyectable. Una vez resuelto el problema del certificado (hasta ahora bloqueado), Biosidus estaría en condiciones de proveer suficiente interferón leucocitario como para abastecer el mercado interno, y como dijimos se está preparando para tal eventualidad. Sin embargo, y más allá de las dificultades que podrían presentarse para el abastecimiento de glóbulos blancos en las cantidades requeridas para el inyectable -probablemente insalvables en una perspectiva de exportación-, los costos de producción serían excesivamente altos. Esta es una de las principales razones que dan impulso a la alternativa de producción por ADN recombinante.

Hay que tener en cuenta que Schering está comercializando su interferón inyectable recombinante ("Intrón") en Argentina por lo menos desde septiembre de 1987, como se puede apreciar en el IMS (publicación especializada que releva el mercado farmacéutico). El

precio en farmacia por 1 ampolla de 3 millones de UI era de 780 A en noviembre del 88, el equivalente a 18 dólares la mega-unidad. No conocemos con suficiente precisión los costos de producción de interferón leucocitario (materia prima) en Biosidus, pero su precio en el mercado internacional está entre 30-40 dólares por 1 millón de UI: el precio al que se comercializa el interferón natural duplica el precio del producto final elaborado en base a la sustancia recombinante. Es que se considera que el costo de producción de 1 millón de UI de interferón recombinante no superaría los 4 dólares.

Las ventas de "Intrón" detectadas por el IMS alcanzaron los 650.000 A en febrero de 1988 (unos 100.000 dólares, cerca de 5.000 millones de UI). Se considera que Argentina representa hoy uno de los principales mercados del producto de Schering.

En la comercialización del nuevo producto -tarea en principio asumida por Sidus- aparecen dos aspectos remarcables. Por un lado, los requerimientos de marketing del interferón -en tanto producto biotecnológico novedoso que en algunas aplicaciones debe convivir o competir con otros productos o tratamientos tradicionales, y en otras directamente debe abrir un mercado nuevo²⁴ -, han llevado a poner a un biólogo al

²⁴ Es el caso del herpes genital, para el cual no había tratamientos indicados.

frente de las actividades de comercialización en Biosidus. Y las potencialidades del nuevo producto están dando impulso a una política activa de apertura de mercados externos.

Finalmente apuntemos que la actividad innovativa en Biosidus no se ha limitado a la producción de interferón y su suministro como materia prima a Sidus, donde se produce la forma farmacéutica. Al tratarse de una nueva molécula, se debió también trabajar con el departamento farmacéutico de Sidus en investigación clínica de los interferones y en el desarrollo de las formas farmacéuticas, es decir en los ensayos clínicos y en la conversión de la proteína en un fármaco (terreno en el cual no existía ninguna experiencia): estabilidad, ausencia de toxicidad y pirógenos, formas de administración, aplicaciones... 25. Incluso en la actualidad (antes de la salida del inyectable) sólo un 40% de lo producido por Biosidus es vendido efectivamente como materia prima a Sidus, el resto se destina a experiencias clínicas, aprendizaje en clínica, farmacología, etc.

²⁵ Es cierto por lo demás que en el país no se realizan verdaderas pruebas clínicas que establezcan la eficiencia y no toxicidad de las nuevas drogas -y el interferón no es una excepción-, tomándose como referencias habilitantes las pruebas clínicas realizadas en los países industrializados. Sin embargo, para el tratamiento de patologías inexistentes hoy en aquellos países -como el Chagas o la lepra-, una utilización eventual de interferón (gamma) deberá pasar por una corroboración experimental previa realizada "in situ".

Se considera que los gastos operativos mensuales de Biosidus -incluyendo aquí no sólo los costos de producción de interferón sino también los de todas las actividades de IyD desarrolladas en el laboratorio, que absorben algo más del 60% del gasto total- ascienden a 100.000 dólares, más que duplicando hasta ahora el valor de ventas de lo producido. Dentro de los costos variables de producción, los rubros que sobresalen son: en lo que respecta al interferón leucocitario, la provisión de sangre (alrededor del 3% del valor de producción, incluye las bolsas que provee Biosidus, los glóbulos blancos y los diagnósticos) y los reactivos para detección de SIDA, Hepatitis B y Pirógenos; en el caso del interferón recombinante, sobresale el costo de los anticuerpos monoclonales para purificación que por el momento se importan; finalmente, mencionemos los distintos insumos utilizados en el proceso de purificación y el material de plástico (importado) necesario para control o valoración de interferón. Los salarios totales de Biosidus representan un 50% sobre el total de gastos.

Sidus financió desde el principio toda la inversión fija y los gastos corrientes, y financia hasta hoy los gastos de Biosidus no cubiertos por sus ingresos. Pero además este laboratorio absorbe toda la producción de

Biosidus -y a un precio superior al del mercado-, lo que puede ser visto también como una forma indirecta y parcial de financiamiento, y ayudó desde el principio a disminuir incertidumbres concernientes a la demanda²⁶. El financiamiento público fue limitado y más bien reciente (prácticamente no aportó al desarrollo en estudio): la empresa se vió beneficiada por un crédito de 600.000 dólares (que sólo llegó parcialmente) otorgado por el Banco de la Prov. de Es. As. /BANADE en 1987 para equipamiento de su nueva planta; y en 1988 recibió en forma parcial un subsidio del Programa Nacional de Biotecnología.

IV.2. La imperiosa diversificación: fertilidad cruzada, flexibilidad, y economías de escala y de "scope"

Habíamos visto cómo el proyecto original de producción de interferón leucocitario se prolongó luego al interferón linfoblástico, al interferón gama natural, al de otras interleuquinas y al proyecto de gamaglobulina, aportando economías en todos ellos como

²⁶ Es preciso subrayar que, a su vez, toda la actividad innovativa desplegada por Biosidus probablemente ha tenido una externalidad considerable sobre el mejoramiento de la imagen de mercado del propio Sidus. No es aventurado suponer que la identificación del laboratorio farmacéutico con este desarrollo científico-técnico ha contribuido en alguna medida a su exitosa performance comercial en los últimos años.

también en el proyecto de interferón recombinante. Lo que sucede es que se va conformando un "pool" de conocimientos y experiencias relacionados con una cierta línea de trabajo biológico (producción de proteínas a partir de sangre, su purificación), que facilita los nuevos emprendimientos, los cuales son a su vez imprescindibles para rentabilizar convenientemente la inversión hecha en el proyecto original. Esa fertilización se da en realidad en todos los sentidos, es cruzada, lo que multiplica las economías resultantes de la diversificación. Así por ejemplo, mientras el aprendizaje realizado en el desarrollo del interferón leucocitario permitió luego lanzarse rápidamente en el desarrollo del interferón gama a partir de linfocitos T, la aplicación del método de purificación de este último al primero dió como vimos excelentes y sorprendentes resultados. Asimismo, toda la experiencia acumulada en purificación fue posible luego volcarla en el proyecto del recombinante.

Algo similar se puede observar en ingeniería genética, donde el proyecto troncal de interferón alfa recombinante fructifica en desarrollos posteriores como en los casos de interferón gama recombinante, proyecto de IL2 recombinante, insulina recombinante y diagnósticos.

El proyecto de insulina es en principio un emprendimiento conjunto con Biobras (Brasil), con quien Sidus formó un joint-venture. Desde hace unos meses en Biosidus se está llevando adelante el desarrollo del clon. La puesta a punto de la fase de fermentación la asumiría la firma brasilera, que dispone de una importante planta de fermentación. El acuerdo también contempló la transferencia a Biobras de la cepa desarrollada por Biosidus para producir interferón.

Vemos entonces que en proteínas se plantean modelos que tienen garantizada su llegada al mercado: la molécula ya fue descubierta, se conocen sus aplicaciones terapéuticas, ya está en el mercado y hay una cierta difusión de la información tecnológica necesaria para su producción. Como ya dijimos, ello tiene que ver con la necesaria minimización de los riesgos (costos) de desarrollo. Las posibilidades de fracaso y los costos son bastante más grandes cuando se intenta clonar, por primera vez, una proteína ya conocida y serían enormes si de lo que se tratara fuera de clonar una proteína cuyas aplicaciones terapéuticas no estuvieran claramente definidas.

En el área de diagnósticos -donde los mercados son más pequeños- los costos de desarrollo son relativamente menores y el riesgo por lo tanto disminuye. Además, al no ser drogas de administración clínica, no están

sujetos a las exigencias y controles del aparato regulatorio público y por lo tanto su colocación en el mercado es más sencilla y rápida. Aquí Biosidus ha encarado proyectos más originales, con una cierta incertidumbre respecto a su llegada al mercado, pero que pueden ser novedosos a nivel mundial.

Se siguen en este campo dos enfoques distintos. Uno está dirigido a diagnósticos ("probes") que detectan el patógeno. El otro está dirigido a detectar el anticuerpo. Sendos tipos de diagnóstico tienen distinta validez y pueden llegar a ser complementarios.

En el primer caso, se trata del diagnóstico de enfermedades infecciosas por hibridación molecular. Se localizan zonas "típicas" del material genético de un microorganismo, sobre esa base se construyen "probes" y a través de una reacción de reconocimiento (llamada hibridación) realizada "in vitro" se reconoce al microorganismo en materiales clínicos.

En esa primera dirección, se está trabajando sobre el modelo de papiloma (virus genital considerado responsable de la mayor parte de la patología cervical, incluidos los carcinomas), hepatitis B, enfermedades respiratorias (localización e identificación rápida de virus -como el Adenovirus- que causan ese tipo de enfermedades), diarreas infantiles, lepra, tuberculosis,

control sanitario de alimentos (salmonella y clostridium), etc.

Las técnicas básicas de preparación del reactivo son bastante parecidas, pero cada uno de los modelos que se van tomando tiene sus propias dificultades: hay que localizar un tramo "típico" del genoma, hacer estudios epidemiológicos para saber cuáles son las variantes en la población microbiana con la cual se trabaja, y finalmente hacer estudios más prácticos como la simplificación y standarización de la reacción para que la puedan hacer los laboratorios de análisis clínicos. Esas particularidades plantean la necesidad de contar con investigadores que trabajen en cada uno de los modelos.

El segundo enfoque es el desarrollo de reactivos para construir antisueros o para detectar anticuerpos directamente, por medio de la expresión de genes como antígenos. Recién se está encarando el desarrollo técnico, y la primera etapa es tener genes de antígenos. Ya hay algunos modelos desarrollados (hepatitis B, Chagas, Adenovirus, papiloma). Se considera que éste es un desarrollo muy original que permitiría producir a bajo costo diagnósticos extremadamente rápidos.

Además de proteínas recombinantes y diagnósticos, el laboratorio de ingeniería genética tiene una actividad secundaria de control de las pruebas clínicas

-en particular de interferón-, a través de procesos moleculares. Por ejemplo, siendo el virus del papiloma atacable por interferón, se desarrolló un test para la detección de aquel virus; de manera que cuando se hacen las pruebas clínicas se puede controlar -a través de mediciones moleculares "in vivo"- el grado de ataque.

Vemos que en el campo de la ingeniería genética la fertilización va más allá de una línea específica de trabajo (como podrían ser las interleuquinas -proteínas de los leucocitos-). Es que dicha técnica -como hemos explicado en la primera parte- se aplica en el sector salud a la producción y purificación de distintas proteínas de utilidad terapéutica, procedimientos de diagnóstico y vacunas; y trasciende incluso a este sector: su campo de aplicación potencial es en realidad transectorial porque puede incuumbir a la agricultura (plantas genéticamente recombinadas), ganadería (animales transgénicos), alimentación (aditivos, enzimas, fermentos), energía (recuperación de metales por microorganismos), etc.

Aquí nos asomamos al tema de la gran generalidad de los procedimientos biotecnológicos, en el sentido que permiten la aplicación de los mismos principios de producción en distintas actividades industriales. Los conocimientos básicos necesarios para recombinar una

célula humana se aplican también a las células animales y vegetales. Y ya sea en la producción farmacéutica (antibióticos, proteínas), alimenticia (enzimas) o energética (etanol), los procesos de fermentación se basan en principios esencialmente idénticos. Esta universalidad de los conocimientos y procedimientos biotecnológicos permite contar con una gran flexibilidad, en el sentido de transferibilidad de medios de producción²⁷, recursos humanos y conocimientos entre distintas actividades y entre distintos sectores productivos. Esa generalidad y esa flexibilidad permiten economías que pueden llegar a poner en cuestión el concepto clásico de rendimientos a escala, de forma similar a lo observado para la microelectrónica. En efecto, en producciones de bajo volumen y alto valor agregado como la de interferón recombinante, lo decisivo en función de disminuir los costos unitarios ya no es la gran unidad, los equipos y el personal superespecializados, etc, etc, sino por el contrario la "generalidad", lo "multipropósito", la flexibilidad, es decir aquellas características que brindan la posibilidad de poner los mismos recursos productivos a disposición de otras líneas de productos, ya sea dentro del mismo sector salud o por fuera de él.

²⁷ Es así que Biosidus pudo utilizar en una ocasión el fermentador de una empresa química -Síntesis Química- para producir interferón.

Volviendo a Biosidus, los casos del interferón y de la insulina ilustran con bastante claridad tanto la generalidad de los nuevos procedimientos biotecnológicos como la posibilidad de valorizar en una nueva actividad el conocimiento tecnológico adquirido en un desarrollo previo.

Partamos recordando que la insulina natural se obtiene por un proceso extractivo a partir de páncreas bovino y porcino. La tecnología aplicada en este proceso no tiene nada que ver con la utilizada en la producción de interferón natural -salvo en la fase de purificación- y las unidades productivas respectivas difieren completamente, así como la formación del personal interviniente. En cambio, la producción por ADN recombinante de dichas proteínas parte de un desarrollo tecnológico esencialmente similar, se realiza con los mismos procedimientos técnicos básicos, y puede llevarse a cabo utilizando la misma infraestructura productiva (agregando eventualmente pequeños fermentadores) y el mismo personal.

Concretamente lo anterior significa, por un lado, que el desarrollo del clon de insulina y la puesta a punto del proceso de producción y purificación insumirían bastante menos tiempo que el que demandó el interferón recombinante. Se estima que llegar a la expresión de la proteína por el clon y su puesta a punto

para uso industrial llevarían en total unos 2 años. El proyecto inicial se llevó adelante al mismo tiempo que se iban montando técnicas y el propio laboratorio. Hoy es ya rutina cortar ADN, aislar un gen, etc. y ya se sabe qué hacer con una bacteria recombinante una vez que se coloca en el fermentador. Es decir que todos los tiempos reseñados en el modelo original (interferón recombinante) ahora se pueden predecir mejor y comprimir, no solamente porque ha avanzado el "estado del arte" en la materia, sino también por el aprendizaje acumulado. Lo mismo se puede decir respecto a la fase de purificación.

Por otro lado, la similitud de modelos de producción de proteínas recombinantes permite que en el desarrollo se usen los mismos equipos: la parte experimental en insulina se podrá hacer en el mismo fermentador de prueba utilizado para interferón, etc. etc. Y si mañana Biosidus decide tener los dos modelos fermentando, podrá agregar otro fermentador de producción o usar el mismo fermentador alternativamente. Finalmente, es evidente que el personal involucrado en el desarrollo, producción y purificación de interferón recombinante podría desempeñarse en el proyecto de insulina recombinante.

Esta descripción permite volver sobre el tema de la vigencia de economías de escala en este tipo de

producciones; vemos que si bien en ciertas situaciones pueden ser importantes, en general tienden a prevalecer economías de flexibilidad (multiuso). Es seguro que - para un volumen bajo (dado) de producción- el costo de desarrollo y de instalación de un laboratorio para producir una proteína recombinante es (en la actualidad) por el momento mayor que el correspondiente a un proyecto de desarrollo y producción clásica (natural) de esa proteína. Es decir que la inversión fija requerida será mayor en el caso de la proteína recombinante y - dado un mismo volumen de producción-, los costos unitarios serán en ese caso más elevados que en la producción clásica. En estas condiciones, cuando la ingeniería genética sustituye un método de producción tradicional, la economía de escala puede aparecer como una condición de rentabilidad de la producción por ADN recombinante: sólo la producción masiva de proteínas que ésta posibilita permite un descenso abrupto de los costos unitarios. Pero por otro lado vemos cómo la línea de trabajo en ADN recombinante permite encarar una variedad de desarrollos, en los cuales se va volcando el aprendizaje acumulado (minimización de los tiempos de I y D) y reutilizando los recursos disponibles (disminución de los costos fijos involucrados en cada proyecto). Estas economías de "flexibilidad y generalidad" son tal vez las decisivas en estos modelos

productivos, y son las que originan las rentas innovativas a lo Schumpeter.

Cuando se confrontan unidades productivas por ADN recombinante de escala distinta, evidentemente hay economías de escala que favorecen a la gran unidad, pero como hemos señalado más arriba, ello no implica costos unitarios sustancialmente menores en producciones en las que la infraestructura productiva propiamente dicha es pequeña y no muy costosa. Aquí lo fundamental a amortizar es la inversión acumulada en actividades de IyD y la incorporada en equipos de desarrollo (los más costosos). En ese sentido, las economías más importantes surgen de la posibilidad de valorizar en distintos proyectos los recursos puestos en juego.

IV.3. Formación de recursos humanos: situación universitaria, política empresaria y rol del Estado

Es importante destacar que para superar dos puntos señalados como limitantes importantes a lo largo del desarrollo -disponibilidad de equipos y formación de personal especializado- el Estado puede contribuir con políticas ad-hoc. Ya sea a través de créditos promocionales, facilidades de importación, beneficios impositivos..., o por la vía del refuerzo de la formación

en biología molecular, organización de post-grados, financiamiento de becarios en el sector privado. Ciertas iniciativas públicas apuntan en esas 2 direcciones, aunque de manera insuficiente y anárquica. De hecho Biosidus ha recibido parcialmente el crédito mencionado del BANADE y recientemente un subsidio otorgado por el Programa Nacional de Biotecnología (CABBIO); y por otro lado el laboratorio se ha beneficiado con la incorporación de un cierto número de becarios del CONICET, amén de la participación de varios de sus investigadores en cursos y seminarios especializados subvencionados por el sistema estatal.

En el 2° capítulo describimos la trayectoria profesional del director de Biosidus, Dr. Alberto Díaz. Veremos ahora la composición de los 3 departamentos que conforman el laboratorio, sus relaciones con el sistema científico-técnico, y cómo se ha ido resolviendo la formación profesional.

El laboratorio de Bioquímica de Proteínas -donde se lleva a cabo la producción de interferón leucocitario, la purificación y se hacen desarrollos conexos- está dirigido por el Dr. en bioquímica M. Criscuolo, quien trabajó previamente como investigador en la Universidad de Lomas de Zamora y en el Instituto de Investigaciones

Médicas "Alfredo Lanari"; Criscuolo fué enviado por Biosidus a Francia para una formación corta en purificación de proteínas. Dos otros bioquímicos de este laboratorio (A. Vidal y M. Carcagno) se desempeñaron previamente como investigadores en la UNEA y en el INTA respectivamente. El personal del laboratorio se completa con un profesor en Ciencias Naturales (D. Mella) y 2 técnicos (estudiantes de bioquímica).

El laboratorio de Cultivo de Tejidos está dirigido por la Lic. en Bioquímica A. Pesce, que trabajaba hasta 1983 en el Hospital Nacional de Microbiología "Dr. Carlos Malbrán". Otra licenciada en bioquímica (S. García Franco) se incorporó al laboratorio en 1986 luego de desempeñarse como investigadora en el Instituto de Fiebre Hemorrágica de Pergamino. Junto a ellas trabajan 3 técnicos (2 de ellos estudiantes de bioquímica).

El laboratorio de ingeniería genética está dirigido por J. Zorzópulos, doctor en bioquímica que había adquirido una experiencia previa en el sistema científico-técnico local y norteamericano, y es docente en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Recordemos que el otro iniciador del laboratorio de ingeniería genética fue Denoya, otro bioquímico formado

en el sistema científico-técnico local y español, quien actualmente reside en EEUU.

A cargo del área diagnóstico del virus del Papiloma se desempeña un biólogo -E. Corley- que se incorporó en 1983 luego de una experiencia en Campomar (instituto público de investigación) en bioquímica clásica. Y el responsable del proyecto de interferón gamma -M. Seigelchifer- es doctor en biología, fue jefe de trabajo prácticos en la carrera de biología, hizo un post-grado de 2 años en EEUU donde trabajó en biología molecular, y se incorporó a Biosidus en 1987. Corley se formó íntegramente en Biosidus en lo que hace a biología molecular, y Seigelchifer debió seguir un entrenamiento de un par de meses: ninguno de los dos tenía una experiencia previa en el trabajo específico desarrollado en Biosidus. Junto a estos 3 investigadores se desempeña un técnico.

La planta de fermentación está a cargo de una bióloga -M. Gay-, quien fue profesora de procesos de fermentación en la Facultad de Ingeniería, es decir que sólo tenía una experiencia académica en el tema. Vale aclarar que en el país hay sólo 2 o 3 grupos de investigación en fermentación clásica, y ninguno de ellos está dirigido a resolver los problemas planteados por la fermentación de bacterias recombinantes. Por lo demás, la falta de bioquímicos especializados en

fermentación industrial tiene que ver con la casi inexistencia de fermentación industrial en el país.

El personal no profesional está compuesto por una decena de empleados administrativos, 4 personas de lavado y 2 operarios.

Vemos entonces que Biosidus -que al comienzo empleaba 12 personas-cuenta actualmente con 40 (más algunos becarios), el 50% de las cuales son profesionales: en su mayoría biólogos y bioquímicos, algunos de ellos doctorados y con formaciones en el exterior. Casi todos los investigadores se han formado en el sistema científico-técnico y algunos mantienen una relación institucional con dicho espacio, lo que facilita la circulación de información científica-tecnológica y su actualización.

Se considera que los profesionales mejor formados para este tipo de trabajo son los biólogos y los bioquímicos; y en algunas funciones específicas se requieren otras formaciones, como médicos o químicos (para síntesis de oligonucleótidos por ej.). En ese sentido, se puede decir que una mayor extensión de la producción biotecnológica marcará un hecho inédito: la irrupción masiva de la profesión de los biólogos a la industria.

La impresión recogida es que el "background" universitario es bueno en general, con una marcada deficiencia en disciplinas como biología molecular y fermentación industrial, y una gran carencia de formaciones de post-grado.

El primer curso de postgrado de biología molecular dictado en el marco de la Universidad se llevó a cabo en Campomar en 1970, año en que su director -F. Leloir- obtuvo el Premio Nobel. A esa formación se accede actualmente recién en el doctorado, ya que los laboratorios que trabajan en el tema están hoy casi todos fuera de la Universidad : Campomar, INGEBI, CEVAN. Dentro de la Universidad hay escasos grupos, entre ellos el del departamento de bioquímica de la Universidad de La Plata. Todos estos institutos dictan ocasionalmente algunos cursos (a los que han asistido investigadores de Biosidus), incorporan becarios, etc. Pero no dejan de ser esfuerzos desperdigados: no existe una coordinación, un plan de formación ordenado, controlado e institucionalizado.

Sin embargo, el problema mayor parece ser la ausencia de post-grados. En EEUU, por ejemplo, los post-grados se hacen en las Universidades, y generalmente las empresas toman profesionales con 5 años de doctorado y no menos de 2 años de post-doctorado. En Argentina hay

pocos cursos de post-grado en carreras como biología o bioquímica, y son generalmente deficientes.

En esas condiciones, Biosidus ha debido incorporar graduados (con alguna experiencia previa en investigación) que luego tuvieron una formación específica en el laboratorio -práctica y a través de seminarios internos-, y en algún caso en el exterior. Esta opción es muy marcada en biología molecular, donde se ha optado claramente por la formación interna ya que desde su perspectiva es la única garantía de formación con una orientación útil a Biosidus al cabo de unos 3-4 años.

En efecto, la carencia en el país de profesionales aptos para el trabajo en biología molecular explica que en el laboratorio de ingeniería genética trabajen en total 12 personas: además de las 4 personas mencionadas del "staff", hay 8 becarios de distinto origen (5 del CONICET) que se incorporaron sin ninguna experiencia previa. Los becarios hacen entonces su post-grado en la empresa, algunos de ellos podrán eventualmente ser incorporados a ella, y mientras tanto hacen contribuciones de interés al trabajo del laboratorio. Examinemos esta situación.

Dos becarios trabajan en un tema básico (evolución), pero han puesto a punto técnicas

consideradas muy importantes para el laboratorio, que no son productos pero que contribuyen indirectamente a llegar a un producto. En general se considera que la presencia de becarios trabajando en temas básicos es de suma utilidad, ya que se produce un "feed-back" de conocimientos generales entre los distintos investigadores, se hacen seminarios, etc. con lo que se genera una dinámica importante.

Otros becarios trabajan en distintos modelos de detección y caracterización de microorganismos, desarrollando técnicas que podrán ser aplicadas en el campo del diagnóstico. De hecho, gran parte del conocimiento necesario para el diagnóstico está siendo desarrollado por ellos, y de allí surgieron varias nuevas líneas de trabajo con posibilidades industriales concretas. Cabe finalmente aclarar que algunos becarios están en proyectos compartidos con laboratorios de la Universidad y con algunos hospitales públicos.

Como vemos, ninguno de los becarios está directamente afectado al proyecto de interferón, pero varios otros proyectos funcionan en buena medida en base al trabajo de cada uno de ellos. Por otro lado, se considera que desde el punto de vista del montaje y funcionamiento del laboratorio el aporte de los becarios fue considerable, ya que el grupo ha podido recibir un "feed-back" importante de todos los trabajos realizados

y ello habría optimizado la dinámica del laboratorio. Y si el hecho de no poder encuadrarlos en una política empresarial estricta puede por un lado generar deseconomías para la firma, por otro lado parece resultar muy funcional tener investigadores empleados por la empresa "mezclados" con investigadores con un interés teórico menos aplicado, que generan nuevos conocimientos y hacen cosas con más libertad.

En la actualidad, el desarrollo de varios proyectos parece facilitar la integración y formación de los nuevos investigadores. Todos manejan varias técnicas y las pueden transmitir rápidamente. Incluso el criterio imperante es que quien pone a punto una técnica debe traspassarla rápidamente a cualquier colega que lo requiera. De esta manera hay una retroalimentación: cuanta más gente hay, más temas se manejan y se incorporan.

Cabe aquí también mencionar un proyecto de investigación encarado junto con un equipo de profesionales del Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari" (UNBA), sobre regulación y producción de interferón gamma y otras moléculas. Se trata nuevamente de 2 becarios del CONICET que trabajan

alternativamente en el instituto público y en el laboratorio privado²⁸.

Vemos entonces que aquí la tarea de apoyo del CONICET es importante, en cuanto a posibilitar la especialización de un conjunto de profesionales y al mismo tiempo subsidiar recursos humanos calificados que contribuyen de alguna manera a los proyectos de Biosidus. Es evidente en este último sentido que el sistema de becas ha permitido a la empresa incorporar una dotación considerable de profesionales subsidiados por el Estado. Esto está acompañado de ciertos condicionamientos: el compromiso con el CONICET es posibilitar que los becarios hagan sus tesis, lo que supone no apartarlos de sus temas principales ni estipular plazos estrictos; de esta manera, la lógica industrial queda subordinada a la lógica académica y se pone de relieve el componente de beneficio social que debe revestir este tipo de contratos. Por otro lado, hay un costo para la empresa en cuanto a espacio, material y tiempo de atención requerido por los becarios. Sin embargo, los beneficios que recoge la empresa en cuanto a multiplicación de relaciones con el sistema académico, formación de profesionales que podrán ser incorporados eventualmente por ella, y sobre todo la contribución

²⁸ Este es un caso en el cual se ponen en valor las relaciones de los investigadores de Biosidus con el medio académico: recordemos que A. Díaz y M. Criscuolo habían trabajado en el IIM.

que los becarios hacen a la dinámica del laboratorio en general y a los proyectos industriales en particular, todo ello autoriza a hablar de subsidios públicos y de externalidades considerables en este terreno.

Digamos finalmente que en su estado actual, el conjunto de personas que conforman Biosidus parece presentar una configuración muy flexible. Domina una serie de técnicas que han sido utilizadas en distintos modelos: de alguna manera todas sirven para todo, y también todos sirven para todo. Ello ha permitido una cierta diversificación: se encaran problemas que hacen a la producción de fármacos, al análisis clínico y al diagnóstico. Pero por ejemplo el diagnóstico podría utilizarse también para el control de higiene de alimentos, de agua, diagnóstico vegetal... Y si se planteara la necesidad de hacer -por ejemplo- ingeniería genética vegetal, el equipo actual tendría que aprender ciertas cosas (cómo hacer crecer una célula vegetal, etc), pero los conocimientos y técnicas de base serían los mismos que los utilizados actualmente (armar y desarmar genes, etc). Es decir que podrá encontrar dificultades en las particularidades pero no en la base: el grupo actual es capaz de abordar un ancho abanico de temas en biotecnología, debido precisamente a la "universalidad" de las técnicas y de los conocimientos

básicos requeridos. Esto plantea nuevamente la posibilidad de explotar economías de flexibilidad, de generalidad, particularmente importantes en firmas pequeñas y medianas.

IV.4. La nueva planta

En 1986, dada la envergadura que van tomando los nuevos desarrollos llevados a cabo en Biosidus, Sidus decide construir un nuevo laboratorio. Para ello solicita y le es otorgado un crédito del Banco de la Provincia de Bs. As., que sólo llega a ser parcialmente efectivizado.

En el nuevo edificio la superficie disponible para laboratorios es 6 veces mayor que antes, multiplicándose también (x 3) las necesidades de equipamiento al aumentar la autonomía de cada laboratorio. Se considera -por ejemplo- que la capacidad de producción de interferón leucocitario se verá aumentada en 4 veces.

El costo de construcción del inmueble fue de 1.700.000 millones de dólares, mientras que la nueva inversión en equipos asciende a 600.000 dólares. Pero contabilizando los equipos previamente disponibles, la

inversión total en equipos ronda hoy 1 millón de dólares²⁹.

En el país no hay casi experiencia en construcción de este tipo de laboratorios, lo que supuso tener que resolver una serie de problemas desconocidos. Incluso fue escaso lo que pudo aprovecharse de antecedentes como el de Campomar, laboratorio cuya construcción fue financiada con recursos mucho mayores a los disponibles en este caso.

En esas condiciones, aunque la ingeniería del proyecto fue confiada a un estudio de arquitectura local, el trabajo se hizo en base a una interacción

²⁹ A continuación, damos un detalle de los principales equipos y sus precios aproximados:

- 1 ultracentrífuga (40-50.000 U\$): se usa un poco en producción, pero sobre todo en desarrollo
 - 1 fermentador experimental de alta complejidad (35.000 U\$)
 - 1 fermentador de producción (10.000 U\$)
 - 8 flujos laminares (6.500 U\$ -importación-, y 3.000 U\$ - fabricación local-)
 - 1 estufa gaseada para cultivo de células (4.000 U\$)
 - varios equipos de electroforesis para distintos usos (en total: 20.000 U\$)
 - 1 cromatógrafo (3.000 U\$)
 - 1 centrífuga "Sorval" + rotores (25.000 U\$)
 - 1 congeladora (4.000 U\$)
 - equipos de agua (4.000 U\$)
 - 1 HFLC (70.000 U\$, utilizada parcialmente por Biosidus pero en realidad comprada por Sidus)
 - material de plástico (micropipetas, 8 flujos laminares, etc).
- Entre los equipos que están siendo comprados actualmente:
- 1 sintetizador de oligonucleótidos (40-50.000 U\$)
 - 1 FPLC (40.000 U\$. Se trata de un cromatógrafo líquido de alta precisión, con gran sensibilidad para separar sustancias; similar al HFLC pero más apto para sustancias biológicas, se usa mucho para control de calidad en la industria farmacéutica)
 - 1 sistema para romper bacterias (para ingeniería genética), de manera de liberar los productos útiles contenidos en ellas
 - varios autoclaves con controles electrónicos (de fabricación local).

constante con el equipo de profesionales de Biosidus, quienes fueron planteando las distintas necesidades a satisfacer. Además se hicieron visitas varias, consultas de revistas especializadas, consultas con profesionales de distintas especialidades (para hacer las áreas estériles, por ejemplo, se buscó el asesoramiento de fabricantes locales de equipos de flujo laminar), etc. Como resultado de ese trabajo interdisciplinario, hoy se dispone de un know-how considerable aplicable a nuevos emprendimientos eventuales en el campo de la producción biológica.

Uno de los aspectos más difíciles y costosos de resolver fue el del aire acondicionado para áreas estériles, en relación con las condiciones de seguridad y aislamiento necesarios para los distintos niveles: oficinas, lugares de mediana seguridad (trabajo con células) y de alta seguridad (trabajo con bacterias). Hubo que hacer 3 caminos distintos para evitar contaminaciones, aplicando presiones distintas (en ingeniería genética se requiere presión negativa para evitar cualquier "escape" de microorganismos). Se estima que este sistema representó cerca del 25% de la inversión total en infraestructura.

Entre otras particularidades de las nuevas instalaciones, pueden mencionarse.

- lugar central de servicios donde se inactiva el material, se descontamina, se lava, se esteriliza, se llena con los medios correspondientes y se reparte a cada laboratorio;

- en la parte superior de cada laboratorio circulan los distintos servicios: varios tipos de gases, presión, agua desionizada.

IV.5. Puntualizaciones finales

Hemos intentado a lo largo del trabajo establecer las condiciones concretas y los rasgos salientes del proceso por el cual distintos conocimientos biotecnológicos avanzados fueron generados o incorporados por una firma privada local, en función del desarrollo y producción de interferón leucocitario y recombinante. Trataremos ahora de agrupar esquemáticamente el conjunto de conclusiones a que fuimos arribando a lo largo del estudio.

1) En lo que respecta a las condiciones en que se desenvuelve el proceso innovativo, destacaremos cuatro puntos.

Digamos por un lado que la innovación se genera en el marco de una firma farmacéutica nacional de mediana

dimensión, pero que protagoniza en los últimos años - junto a una decena de laboratorios nacionales- un ascenso vertiginoso en el ranking de ventas del sector. Dicha expansión la coloca actualmente entre los primeros laboratorios nacionales, y se logra contemporáneamente con el desarrollo biotecnológico en cuestión. El crecimiento del laboratorio en el mercado farmacéutico tradicional tiene un componente innovativo menor (acelerada diferenciación de productos), lo que no autoriza a hablar de una dinámica innovativa global de la firma. Pero evidentemente su expansión le ha permitido encarar un financiamiento a largo plazo de esfuerzos de investigación y desarrollo en el campo biotecnológico que hoy representan aproximadamente el 4% de su valor de ventas.

Hemos señalado que Sidus había encarado en el campo farmoquímico la producción local de algunas materias primas, lo que constituye un comportamiento no generalizado dentro del sector y puede verse como un antecedente de la decisión de lanzar la producción de interferón. Pensamos que la decisión de abrirse con fuerza hacia la innovación biotecnológica puede tener relación con el cambio generacional operado en la dirección de la firma, el que habría reforzado la búsqueda de una nueva senda de acumulación.

Finalmente, la opción inicial por interferón en el proyecto de desarrollo biotecnológico de la firma se explica porque confluyen dos elementos: un cierto interés manifestado por el laboratorio a partir del "boom" de dicha proteína a nivel mundial, y el protagonismo inaugural de un investigador universitario que se integra a Sidus, con ciertos antecedentes científicos y productivos en este tema (que -por otro lado- había tenido un tratamiento relativamente temprano en los medios académicos locales).

Es interesante señalar que el proyecto de desarrollo biotecnológico en su dimensión actual no se concibe "de una vez", sino que es resultado de una maduración de condiciones que van amplificando el impulso inicial (que se limitó durante un tiempo al desarrollo y producción de interferón leucocitario). Entre esas condiciones figura la posibilidad de aprovechar externalidades tecnológicas generadas en el proyecto inicial, y la necesidad de rentabilizar adecuadamente la inversión que aquel había exigido.

Un segundo elemento significativo es la constitución de Biosidus como unidad independiente del laboratorio farmacéutico. Que el impulso innovador haya tenido lugar en el marco de una empresa de la dimensión de Sidus le dió al proyecto ventajas en cuanto a un

flujo sostenido de financiación y un acceso facilitado al mercado. Pero desde el punto de vista organizacional, la consolidación del proyecto de desarrollo biotecnológico parece haber requerido de ventajas propias de la pequeña unidad: la dinámica general del laboratorio muy intensivo en IyD, la flexibilidad requerida en cuanto a organización del trabajo y gerencia, las relaciones que ella establece con el mundo académico, son algunos de los elementos que se contraponen con los condiciones de funcionamiento de una planta de producción tradicional.

En tercer lugar, si lo que caracteriza nuestro desarrollo dependiente es la importación masiva de recursos tecnológicos, este caso ilustra el hecho que dicha transferencia no es asimilable a una operación de compra-venta o de simple copia, y puede -bajo ciertas condiciones- significar una acumulación tecnológica propia considerable. Desde el momento en que la tecnología es una forma de aplicar el saber y no una mera técnica, que no es algo dado, inmediatamente accesible y aplicable en cualquier proceso productivo independientemente del contexto, una vez que se logra hacer funcionar localmente el modelo tecnológico "exógeno" éste necesariamente ha debido ser modificado y

adaptado a las condiciones concretas en que deberá operar.

La capacidad de adaptar y optimizar los modelos iniciales en que se inspiraron los desarrollos hechos por Biosidus para interferón leucocitario y recombinante, dependió de la cantidad de información que la firma disponía sobre aquellos modelos, de los recursos financieros y materiales con que contaba, de la cantidad y capacidad del personal que llevó a cabo el desarrollo, de los insumos disponibles y en general de las economías externas presentes en el medio local, del mercado y de los mecanismos de regulación pública (políticas de importación, control de medicamentos, interacción con el sistema científico-técnico...), etc. Estas situaciones específicas condicionaron un tipo de organización del trabajo, de normas y volúmenes de producción... en fin, una función de producción que no guarda necesariamente relación con la inherente al modelo original. Este proceso de copia-adaptación-aprendizaje-optimización por parte de firmas locales como Biosidus supone un esfuerzo de desarrollo tecnológico que es fuente de innovaciones menores, y permite la captación de rentas innovativas por parte de los agentes que protagonizan dicho proceso

En cuarto lugar, el Estado aparece en todo este desarrollo jugando un rol no particularmente activo; pero podemos diferenciar al menos cuatro niveles donde su acción es notoria, con déficits que han sido parcialmente discutidos a lo largo del estudio:

- regulación favorable al crecimiento de Sidus, entre otros laboratorios farmacéuticos nacionales;

- generación de conocimientos básicos y tecnológicos que han sido luego transferidos de una u otra forma a la firma en cuestión;

- formación de los investigadores y subsidio parcial (becarios) de profesionales que se capacitan en el laboratorio;

- financiamiento parcial para equipamiento e investigación.

2) En lo que hace a los rasgos específicos de la innovación biotecnológica estudiada, para empezar habría que distinguir entre el proyecto de interferón leucocitario por un lado, y el de recombinante por otro.

La producción de interferón a partir de leucocitos aparece a nivel internacional como una tecnología madura, "tradicional", y crecientemente relegada por el interferón de ingeniería genética que supone ventajas decisivas en facilidad de producción y costos (más allá del mayor o menor "espacio" terapéutico que finalmente

pueda reconocerse a la proteína natural). El desarrollo de esta tecnología en nuestro ámbito presenta sin embargo una relevancia no desdeñable. Es que lo avanzado de una tecnología no puede analizarse sólo desde el punto de vista universal, desde que los niveles y los modos de desarrollo difieren claramente de país en país.

En ese sentido, este desarrollo biotecnológico significó esfuerzos innovativos con impactos ciertos y novedosos en el medio local, ya sea a nivel de la industria farmacéutica (producción biológica local de una molécula relativamente nueva), del mercado (comercialización de interferón como antiviral), y estableciendo ciertos precedentes de relación Universidad-Industria (convenio con el centro de hemoterapia del Hospital de Clínicas) con algunas externalidades aprovechables por el sector público.

Digamos también que la producción de interferón a partir de leucocitos -a diferencia de la tecnología de ingeniería genética-, aparece como claramente al alcance de países de escaso desarrollo científico-técnico, lo que abre la posibilidad para la firma local de concretar transferencias internacionales de la tecnología que ha adaptado y desarrollado.

Finalmente, es indudable que el desarrollo de esta tecnología de producción de interferón permitió a Biosidus transitar un camino madurativo que le hizo

posible y facilitó lanzarse en el desarrollo de interferón recombinante, al generar por un lado un conjunto de conocimientos sobre la proteína, su purificación, sus aspectos clínicos y de mercado, etc, y asegurar por otro lado un financiamiento parcial del laboratorio.

El interferón de ingeniería genética exigió un fuerte input científico-técnico por tratarse de un desarrollo con reducido rezago respecto de la frontera, en un terreno con escasa experiencia en el país, y porque Biosidus apuntó a controlar la totalidad del proceso: desarrollo de la bacteria recombinante, su fermentación, y la purificación de la proteína.

Que estemos ante un desarrollo "imitativo" -en el sentido que intentó repetir caminos ya transitados por los grupos de punta a nivel mundial-, no puede ocultar el hecho que estamos frente a la primera aplicación en el país -a escala industrial- de la tecnología de ADN recombinante. El acceso a esta tecnología estratégica se hizo posible bajo ciertas condiciones:

- Se contó con modelos desarrollados previamente en el exterior. La información sobre estos desarrollos de punta -que permitió avanzar rápidamente, a menor costo y minimizando riesgos- circula con relativa facilidad y sin demasiado rezago, entre otras cosas por el hecho que

buena parte de los grupos que los protagonizan pertenecen a la esfera pública o tienen relación estrecha con ella. Se trató por lo tanto no de avanzar en la frontera, sino de aprovechar tempranamente información de grupos que están trabajando en ella. Esto supuso abrir distintos canales de acceso a esa información: suscripción a publicaciones científicas, asistencia a Congresos, etc.

- Biosidus pudo beneficiarse de algunos servicios externos importantes, prestados de manera informal por investigadores que trabajan en el exterior. Esa posibilidad la da el funcionamiento mismo del sistema científico a escala mundial (que favorece el intercambio entre los distintos grupos de investigación), y ligado a ello el hecho que los investigadores de Biosidus provengan del sistema científico-técnico. Esta información incorporada en material biológico y transferida a bajo costo permitió resolver problemas que hubieran demandado mayor tiempo o equipos de los cuales el laboratorio local no disponía.

- La articulación de una estrategia eficaz y selectiva, capaz de complementar los desarrollos llevados a cabo localmente con aportes exógenos sin por ello resignar el control de la "inteligencia global" del proceso, depende de la propia consistencia científica-técnica del grupo de investigadores. Hemos visto que

algunos de ellos tienen nivel doctoral, siguieron formaciones en el exterior y tuvieron experiencias previas en el sistema científico-técnico local. También, el desempeño del grupo requiere obviamente de cierta disponibilidad de equipos, insumos, literatura, acceso a Congresos, etc, todo lo cual supone un financiamiento sostenido "a pérdida" que no debe ser minimizado. En relación con ello, digamos que lo incipiente de la mayoría de los desarrollos biotecnológicos en curso crea una relativa incertidumbre acerca de los tiempos de llegada al mercado y posibilidades comerciales. Además, en proyectos más avanzados como el que ha sido estudiado, se nota una escasa delimitación entre las actividades de desarrollo y las propiamente productivas.

- Desde que emergió la ingeniería genética a mediados del decenio pasado, sus técnicas han ido evolucionando y simplificándose de manera notable, y todavía hoy el estado del arte en la materia avanza aceleradamente. El riesgo de fracaso se ha reducido, los tiempos y costos de estos desarrollos son mucho menores y más previsibles. Además, ha ido emergiendo una verdadera industria al servicio de la investigación en biología molecular (particularmente en EEUU), en la que se libra una gran competencia que ha hecho bajar rápidamente los precios de muchos insumos, tradicionalmente caros en esta área. No sólo éso sino

que también se ha facilitado enormemente el trabajo: hoy es posible comprar a precios relativamente accesibles herramientas biológicas que antes necesitaban ser enteramente desarrolladas en el laboratorio, permitiendo "atajos" considerables.

- Las condiciones antes mencionadas permiten entender que el desarrollo en cuestión -clonado y producción de una proteína recombinante como el interferón- haya podido ser encarado en el país no mucho después del desarrollo original, a un costo abordable por una firma mediana local.

De todos modos la inversión es significativa, y es necesario plantearse el tema de la escala requerida para amortizarla adecuadamente. En ese sentido hemos interpretado la diversificación de proyectos en Biosidus como la necesidad de valorizar la inversión realizada y disminuir costos unitarios, aprovechando las múltiples externalidades generadas en los desarrollos iniciales.

Aquí se ponen de manifiesto las economías de generalidad y de flexibilidad permitidas por los procedimientos biotecnológicos, en el sentido que permiten la aplicación de los mismos principios de producción en distintas actividades. Esa universalidad de los conocimientos y técnicas biotecnológicas permite contar con una gran flexibilidad, en el sentido de trasferibilidad de medios de producción y recursos

humanos y conocimientos entre distintos proyectos (e incluso entre distintos sectores productivos). Esto entonces tiende a cuestionar el imperativo tradicional de la gran escala para la fabricación de un producto y pone el acento en la escala general de actividades a nivel de la firma, ya que aquí surgen economías considerables a partir de la posibilidad de valorizar en un mix amplio de productos los recursos puestos en juego

Documentos de trabajo de la Oficina en Buenos Aires de la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), de distribución limitada.

- [1] * Los servicios de consultoría en la Argentina: la oferta local y la experiencia exportadora. [1983].
- [2] * Política económica y procesos de desarrollo. La experiencia en Argentina entre 1976 y 1981 [1983].
- [3] * Las empresas públicas en la Argentina: su magnitud y origen. [1983]
- 4 * Nota sobre la evolución de la economía argentina en 1982. [1983].
- 5 * Estadísticas económicas de corto plazo de la Argentina. Tomo III: precios, salarios y empleo. [1983].
- 6 * Exportación argentina de servicios de ingeniería y construcción. [1983].
- 7 * La crisis económica internacional y su repercusión en América Latina. [1983].
- 8 * Argentina y la cooperación interregional Sur-Sur. Un análisis de la cooperación económica con la India e Indonesia. [1983].
- 9 * América Latina y la nueva situación económica mundial. [1983].
- 10 * Estadísticas económicas de corto plazo de la Argentina. Tomo V: moneda, crédito y finanzas públicas. [1984].
- 11 * Un enfoque alternativo para el análisis del desarrollo regional: estudio de la estrategia de crecimiento agrícola de la región NOA en el decenio 1970-80. [1984].
- 12 * Nota sobre la evolución de la economía argentina en 1983. [1984].
- 13 El proceso de industrialización en la Argentina en el período 1976-83. [1984].
- * Agotado.

- 14 * La evolución del empleo y los salarios en el corto plazo. El caso argentino. 1970-1983. [1985].
- 15 Nota sobre la evolución de la economía argentina en 1984. [1985].
- 16 Las empresas transnacionales en la Argentina [1985].
- 17 * Principales consecuencias socioeconómicas de la división regional de la actividad agrícola. [1985].
- 18 * Tres ensayos sobre inflación y política de estabilización. [1986].
- 19 * La promoción industrial en la Argentina. 1973-1983. Efectos e implicancias estructurales. [1986].
- 20 * Estadísticas económicas de corto plazo de la Argentina: sector externo y condiciones económicas internacionales. [1986].
- 21 * Nota sobre la evolución de la economía argentina en 1985. [1986].
- 22 * Exportación de manufacturas y desarrollo industrial. Dos estudios sobre el caso argentino. 1973-1984. [1986].
- 23 * La distribución personal del ingreso en el Gran Buenos Aires en el período 1974-1983. [1986].
- 24 Nota sobre la evolución de la economía argentina en 1986. [1987].
- 25 Despoblamiento rural y cambios recientes en los procesos de urbanización regional. [1987].
- 26 Nota sobre la evolución de la economía argentina en 1987. [1988].
- 27 La promoción a la inversión industrial en la Argentina. Efectos sobre la estructura industrial. 1974-1987. [1988].
- 28 Estadísticas económicas de corto plazo de la Argentina: cuentas nacionales, industria

manufacturera y sector agropecuario pampeano. [1988].

29 Tendencias y fluctuaciones del sector agropecuario pampeano. [1988].

30 Biotecnología e Industria Farmacéutica. Desarrollo y producción de Interferon natural y recombinante en un laboratorio argentino. [1988].

Esta publicación se terminó de imprimir
el 30 de noviembre de 1988 en:
REPROGRAFIAS JMA S.A.
San José 1573, Cap. Fed.