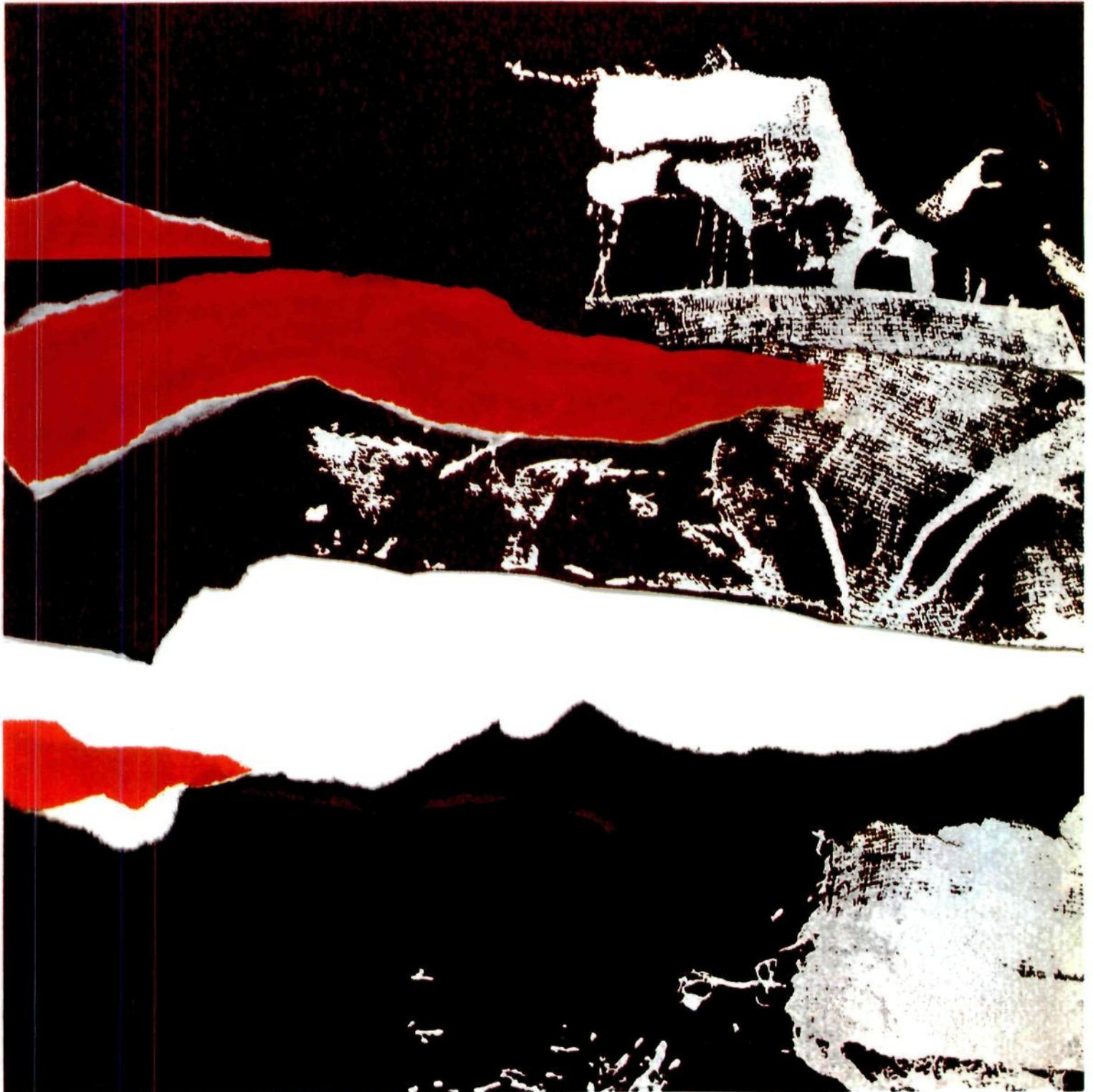


Programa Movilizador de **BIOTECNOLOGIA**



Programa Movilizador de BIOTECNOLOGIA



MINISTERIO DE EDUCACION Y CIENCIA
Secretaría de Estado de Universidades e Investigación



© MINISTERIO DE EDUCACION Y CIENCIA
DIRECCION GENERAL DE POLITICA CIENTIFICA
COMISION ASESORA DE INVESTIGACION CIENTIFICA Y TECNICA

Primera edición: Junio 1985. Tirada: 1.000 ejemplares
Edita: Servicio de Publicaciones del Ministerio de Educación y Ciencia

ISBN: 84-369-1209-8
Depósito Legal: M-21768-1985

Impreso en España por: Grafisa, Gráficas Internacionales, S. A.
Emilia, 58. 28029 - MADRID

Segunda edición: Octubre 1985. Tirada: 1.000 ejemplares

ISBN: 84-369-1209-8
Depósito Legal: M-33601-1985

Impreso en España por: Comercial Malvar, S. L.
San Leopoldo, 70. 28029 - MADRID

PROLOGO

Con el fin de establecer los principios básicos de actuación y los objetivos fundamentales a cumplir por el Programa Movilizador de Biotecnología, se constituyó por la Dirección General de Política Científica, y de acuerdo con la CAICYT, un grupo de trabajo.

Este grupo, que inició sus reuniones el 30 de marzo de 1983, está constituido por expertos procedentes de distintos sectores relacionados más o menos directamente con la Ingeniería Genética y la Biotecnología, entendido en un sentido amplio del término y en los aspectos de gestión de la investigación científica y técnica y desarrollo tecnológico.

El propio Director General de Política Científica, el Dr. D. Emilio Muñoz, ha sido el promotor de los trabajos del grupo, asistiendo prácticamente a todas las reuniones.

La coordinación general ha correspondido al Dr. D. Armando Abert del CSIC, actualmente Asesor Científico de la Secretaría de Estado de Universidades e Investigación del Ministerio de Educación y Ciencia.

Los componentes del grupo han sido los Doctores:

D. Francisco J. Alvarez Vara.—Equipos Electrónicos, S.A.

D. Manuel Bravo López.—Enfersa

D. Francisco Ferrandiz García.—CAICYT

D. Pedro González Porqué.—Centro Ramón y Cajal

D. Rodrigo Keller Rebellón.-INI

D.^a Concepción Llaguno Marchena.-CSIC

D. Juan Francisco Martín Martín.-Universidad de León

D. Angel Martín Municio.-Universidad Complutense de Madrid

D. Luis Mellado Brauns.-INIA

D. Juan Pérez-Carballo Veiga.-INI

D.^a Regina Revilla.-CDTI

D. Jesús Sebastián Audina.-CSIC

Una de las primeras actuaciones de este grupo fue el asesoramiento en la preparación de la Conferencia Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología que, patrocinada por ONUDI, se celebró en Madrid en septiembre de 1983 a nivel de altos funcionarios y expertos (días 7 al 9) y a nivel de Ministros Plenipotenciarios (días 12 y 13) con el fin de establecer un Centro Internacional, su localización y puesta en marcha.

Lo que se expone a continuación es en parte el resultado de muchas reuniones de trabajo a nivel pleno y de comisiones especializadas del grupo, y supone una integración de las distintas opiniones que se han expresado por sus miembros.

El estado de las distintas ciencias y de los problemas principales que tienen planteados los distintos sectores industriales o agrarios están basados en distintos estudios e informes (OTA-AC-1981), especialmente los realizados para el Congreso de USA y por especialistas de ONUDI con motivo del proyecto de creación del Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología (1982). Commercial Biotechnology: An International Analysis. U.S. Congress, Office of Technology Assessment. OTA-BA-218 1984. Vol. 1. Europe, Online Publications Pinner 4.K.

La Dirección General de Política Científica como órgano del Gobierno responsable en primer lugar de la puesta en marcha del Programa Movilizador aunque en colaboración con instancias equivalentes de los Ministerios de Agricultura, Pesca y Alimentación; de Industria y Energía y de Sanidad y Consumo, expresa en este documento su postura respecto de la situación inicial en el campo de la Ingeniería Genética y la Biotecnología y los objetivos a cumplir a corto y medio plazo.

Madrid, abril de 1984

I. INTRODUCCION

1. DEFINICION DEL PROGRAMA MOVILIZADOR DENTRO DE LA POLITICA CIENTIFICA DEL GOBIERNO

La definición de prioridades es uno de los problemas más difíciles de resolver en la actuación política en general, y por su carácter de ineludible, adquiere una especial importancia en el caso de la Ciencia y la Tecnología.

La política científica en España ha de contemplar:

1. Una racionalización de los mecanismos de planificación que permitan una mayor coordinación del esfuerzo en investigación científica, desarrollo y tecnología del Estado.

2. Una ampliación del sistema investigador, que está muy por debajo de la capacidad industrial y del nivel de educación del país.

3. La selección de objetivos prioritarios en I+D dada la limitación de recursos disponibles, aún en el caso de que éstos aumentaran de modo sustancial.

En cualquier caso, la planificación en materia de investigación y desarrollo, independientemente de las dificultades que implica toda selección de prioridades, viene impuesta por la propia naturaleza de la actividad investigadora, en la que es prácticamente imposible la improvisación.

En primer lugar *el personal* que realiza esta actividad requiere un alto grado de especialización, lo que implica, en general, un período de formación entre cinco y diez años.

Por otro lado la infraestructura necesaria implica inversiones muy costosas en equipo que ha de seleccionarse muy cuidadosamente.

Finalmente, la gran variedad de campos de estudio y de problemas planteados obliga a la toma de decisiones respecto de los fines a lograr en esta actividad.

El Gobierno como principal promotor de la actividad investigadora y en función de los objetivos previamente seleccionados, ha de establecer los mecanismos o instrumentos de actuación que le permitan intervenir eficazmente en el sistema para el cumplimiento de los mismos, mediante la aplicación de los recursos disponibles.

Los llamados *Programas Movilizadores*, son instrumentos mediante los cuales el gobierno pretende el desarrollo a corto y medio plazo de un área concreta de investigación, por su especial interés socio-económico, y por su importancia como sector estratégico.

Un estudio previo de la situación en lo que se refiere a recursos materiales y humanos,

legislación, intereses de la empresa pública y privada, etc. permite dirigir de modo especial el esfuerzo económico de la Administración para atraer a todos los elementos potencialmente implicados hacia objetivos científicos y técnicos previamente seleccionados.

Se pretende, con los Programas Movilizados, colocar a la comunidad científica nacional

en el área, en una situación equiparable a la de los grupos mundialmente más avanzados, aunque sea en pocas disciplinas y darle una masa crítica que permita cuando interese, encontrar las áreas de confluencia entre las posibilidades de la investigación en nuestro país y los intereses económicos y empresariales, con el fin de desarrollar tecnología propia de modo inmediato en un futuro próximo.

2. BIOTECNOLOGIA, DEFINICION, IMPORTANCIA GENERAL COMO NUEVA TECNOLOGIA

Dado el carácter pluridisciplinar de las biotecnologías y el hecho de que presentan interfases con otras tecnologías de punta, que también pueden considerarse de carácter prioritario, es necesario situar lo que se va a considerar como Biotecnología en el programa movilizador, dentro de unos límites, que impidan en lo posible situaciones equívocas o malentendidos que sin duda desvirtuarían o diluirían los efectos que se buscan.

De todas las definiciones que se han dado para la Biotecnología la que parece aceptarse de manera más general es la adoptada por la OCDE¹ según la cual es Biotecnología «la aplicación de los principios de la Ciencia y la Ingeniería al tratamiento de materiales por agentes biológicos o al tratamiento de materiales biológicos, para la producción de bienes y servicios».

En esta definición «los principios de la ciencia y la ingeniería» cubren una gama amplia de disciplinas pero fundamentalmente la Biotecnología se apoya en la Microbiología, Bioquí-

mica, Genética y las Ingenierías Química y Bioquímica.

Por otro lado se consideran «agentes biológicos» los catalizadores biológicos en general y especialmente los microorganismos, las enzimas y las células animales y vegetales. El concepto «materiales» comprende tanto los materiales orgánicos como los inorgánicos y conviene aclarar que, en la definición se incluyen no sólo los procesos en los que se utilizan catalizadores biológicos, sino también aquellos procesos en los cuales los materiales biológicos sufren transformaciones químicas.

Los términos «producción de bienes y servicios», hacen referencia, en el primer caso, a la obtención de productos para su utilización, y en el segundo a los tratamientos en los que no se busca un producto, sino evitar perjuicios con el menos costo posible, como en el caso de *purificación de aguas o efluyentes*, y la reutilización o eliminación de residuos urbanos, industriales o agrícolas.

A modo de ejemplos se pueden mencionar que, en el área de la Salud, entra dentro de la Biotecnología la producción de medicinas, tales como antibióticos, vacunas, anticuerpos, etc., pero no se considera como tal su utiliza-

¹ Committee For Scientific and Technological Policy.-Biotechnology and Government Policies.-International Trends and Perspectives in Biotechnology.-A State of the Art Report, by A. Bull, G. Holt and M.D. Lilly. Paris 1982, SPT (82)4.

ción en el tratamiento médico. Tampoco se puede considerar dentro de la definición, la ingeniería y tecnología médicas, conocidas como ingeniería biomédica (a veces también como bioingeniería).

En el área de la Agricultura parece que hay un acuerdo general en que los métodos tradicionales para la obtención de cosechas o cría de animales no se consideren biotecnología.

Sin embargo, algunos aspectos de estas actividades sí que deben considerarse como tal. También son biotecnología, la producción de pesticidas microbianos, el uso de técnicas modernas de manipulación genética para el desarrollo *in vitro* de variedades animales o vegetales más productivas o resistentes o con mejor capacidad de fijar nitrógeno, etcétera.

El interés por la biotecnología ha aumentado extraordinariamente, debido al desarrollo reciente de la ingeniería genética que ha ensanchado en gran medida sus posibilidades de influir de manera decisiva en áreas de tanta importancia económica como la obtención y conservación de energía, la alimentación, la industria química y farmacéutica, la agricultura y otros, tales como el reciclado de desechos y aguas residuales.

Se prevé un volumen de consumo de productos o servicios biotecnológicos del orden

de 65.000 millones de dólares USA² para las proximidades del año 2000, distribuidas como se indica en la tabla I.

Un análisis de las industrias basadas en la biotecnología actualmente existentes en el mundo muestra que, por la capacidad o volumen de producto tratado, las más importantes sin duda, son: las relacionadas con tratamiento y purificación de aguas residuales; la industria de alimentación (vinos, cervezas, quesos y otros productos lácteos); la obtención de levadura, de ácidos orgánicos (cítrico) y antibióticos, por este orden en términos de toneladas y valor. En la tabla II se reflejan estos datos y su relación con el tipo de tecnología necesaria.

En lo que se refiere a productos químicos de gran valor añadido, los antibióticos (penicilinas, cefalosporinas y tetraciclinas) son los más importantes. En USA el mercado actual de química fina —vía biotecnología— es del orden de 8.000 millones de dólares, de los que un 50 % son antibióticos, seguidos de lejos por aminoácidos y otros ácidos orgánicos.

Estudios basados en las solicitudes de patentes de productos o procedimientos vía biotecnología³ muestran que en las últimas dos décadas la mayoría de las patentes eran para obtener antibióticos, enzimas, productos farmacéuticos, química fina, biomasa, aminoácidos, polímeros, ácidos orgánicos, aditivos para alimentos y esteroides. A partir de 1974-1975 es importante también el número de patentes en biomasa, pesticidas microbianos, estimulantes de crecimiento y aceites-grasas.

Al final de los 70, en USA, los productos más patentados eran aminoácidos, péptidos y proteínas, hidratos de carbono y ácidos orgánicos. El 80% de las patentes procedían de países de la OCDE y el 16% de países de economía planificada.

Por países individuales el 60% de los solicitantes procedían del Japón, el 10% de USA, el 5 % de URSS. Francia, Alemania e Inglaterra

TABLA I

MERCADO MUNDIAL DE PRODUCTOS Y SERVICIOS OBTENIDOS POR BIOTECNOLOGIA PROSPECCION A 15 AÑOS

AREA	MILES DE MILLONES \$ USA	% DE TOTAL
Energía	16	24.6
Alimentación	13	20.0
I. Química	11	16.9
Medicamentos	10	15.4
Agricultura	8	12.3
Otras	7	10.8
TOTAL	65	100.0

² T. A. Sheets. Management Consultants Report.

³ Mestrand P.K. Patterns of Change in Biotechnology Occasional Paper Series n.º 15, pág. 83. Science Policy Res. Unit. University of Sussex. U. K. 1981.

TABLA II

TIPOS DE PRODUCTOS O SERVICIOS	VOLUMEN TRATADO U OBTENIDO	VALOR AÑADIDO OBTENIDO	NIVEL DE TECNOLOGÍA NECESARIO	CAPITAL NECESARIO INVERSIONES
Purificación aguas residuales.	ALTO	BAJO	BAJO	Relativamente bajo. Operaciones Sencillas.
Trat. residuos sólidos.				
Biomasas.				
Metano.	INTERMEDIO	INTERMEDIO	INTERMEDIO	Moderadas. Operaciones complejas.
Alimentación animal.				
Alimentación humana. Bebidas (vino, cerveza, quesos).				
Biofertilizantes.	BAJO	ALTO	ALTO	Elevada. Procesos y plantas industriales sofisticadas. Alta especialización.
Pesticidas.				
Aminoácidos.				
A. orgánicas.				
Polímeros.				
Metales.				
Antibióticos.				
Otros fármacos.				
Enzimas.				
Proteínas.				

presentan porcentajes entre 4 y 2%, semejantes a Polonia, Checoslovaquia o la República Democrática Alemana.

Por otro lado, las características de la Biotecnología en lo referente a polivalencia, eficacia y economía no sólo están repercutiendo sobre las actividades y aspectos de la economía mencionados, sino sobre las estructuras, tecnológicas y de producción industriales, que, como consecuencia de la introducción de la Biotecnología, tendrán que sufrir transformaciones importantes. Todo ello explica la gran preocupación de los países desarrollados y en vías de desarrollo por incluir como temas prioritarios la Ingeniería Genética y la Biotecnología en sus estrategias científicas y de de-

sarrollo económico, así como los esfuerzos de las organizaciones internacionales (ONUDI, ECE, CEE, OCDE, etc.), por fomentar la cooperación en este campo mediante el establecimiento de redes de centros de referencia o centros internacionales, programas de formación de científicos y técnicos, etc.

España puede y debe incorporar la Biotecnología a sus sistemas de producción y a la mejora de sus servicios. La producción de bienes más directamente relacionada con la Biotecnología supone una parte importante del producto interior bruto (tabla III). Por otro lado la demanda de servicios, tales como el tratamiento de residuos sólidos urbanos o de vertidos industriales, etc., susceptibles todos

TABLA III
VALOR DE PRODUCCION DE SECTORES SUCEPTIBLES DE INTRODUCIR LA
BIOTECNOLOGIA EN SUS METODOS Y SISTEMAS.
(MILES DE MILLONES DE PESETAS).

	1977		1978		1979		1980		1981	
PIB ¹	8.695,3	%PIB	10.750,8	%PIB	12.528,9	%PIB	14.484,1	%PIB	16.701	%PIB
Producción Agraria	724,4	8,3	870,0	8,1	909,1	7,2	977,3	6,7	941,1	5,6
Producción ² Energía	307,9	3,5	363,6	3,4	433,4	3,5	546,1	3,8	791,9	4,7
Industria ³ Química	521,9	6,0	642,0	6,0	745,3	5,9	824,4	5,7	927,4	5,6
TOTALES PRODUCCION	1.554,2	17,8	1.875,6	17,5	2.087,8	16,6	2.347,8	16,2	2.660,4	15,9

¹ Producto interior bruto (precio de los factores).

² Energía y agua.

³ Extracción y transformación de minerales no energéticos y productos derivados. Industria química.

Fuente: INE. Contabilidad Nacional de España (base 1970). Madrid 1983.

TABLA III (Continuación)

VALOR DE LAS TRANSACCIONES INTERNACIONALES DE ALGUNOS SECTORES INDUSTRIALES
RELACIONADOS CON LA INTRODUCCION DE BIOTECNOLOGIA.
(MILES DE MILLONES DE PESETAS).

		1980		1981		1982	
		Valor	%Global	Valor	%Global	Valor	%Global
Valor global comercio exterior	Imp.	2.450,6		2.970,4		3.473,2	
	Exp.	1.493,1		1.888,4		2.260,2	
Productos Farmacéuticos	Imp.	5.904	0,24	7.669	0,26	8.857	0,25
	Exp.	7.172	0,5	9.684	0,51	10.192	0,45
Bebidas líq. alcohólicos vinagre	Imp.	6.964	0,28	7.767	0,26	9.787	0,28
	Exp.	33.174	2,2	36.550	1,93	42.087	1,9
Alimentos preparados	Imp.	19.397	0,8	21.176	0,7	25.654	0,74
	Exp.	50.146	3,3	64.491	3,4	67.877	3,0
TOTALES	Imp.	32.265	1,32	36.612	1,22	44.298	1,27
	Exp.	90.492	6,0	110.725	5,84	120.156	5,35

ellos de tratamientos biotecnológicos, es sin duda uno de los retos más importantes de nuestra sociedad industrial por las repercusiones sobre el medio ambiente y la calidad de vida en el país. Basta mencionar que para el año 1985 se van a producir 17.8 millones de metros cúbicos/año de lodos en las depuradoras españolas y que los vertidos totales de los sectores industriales inventariados (≈ 4.000 industrias) suponen las cantidades de 1.6 millones kg/día de materia orgánica, 40.2 millones kg/día de sólidos en suspensión y 24.000 kg/día de metales pesados perjudiciales para la agricultura. En cuanto a los residuos agrícolas se calcula una producción de 24.4 millones de toneladas anuales y los residuos sólidos urbanos 8,3 millones de toneladas (1981). (Datos de la DGMA del MOPU) (Tabla IV).

TABLA IV

PRODUCCION DE RESIDUOS

TABLA RESUMEN

RESIDUOS Producción	Millones de toneladas año
Lodos de aguas residuales urbanas	17.8
Residuos agrícolas	24.4
R. Sólidos urbanos	8.3
Vertidos Industriales	15.2
TOTAL	65.7

Es evidente que nuestro país debe elaborar su propia estrategia y programas para el desarrollo de la Biotecnología, aplicada por lo menos a sus propios problemas o necesidades. En este sentido conviene recordar que esto sólo es posible si se cuenta con un conjunto apropiado de científicos e ingenieros formados en las disciplinas que constituyen la Biotecnología.

Afortunadamente las ciencias básicas relacionadas más directamente con la Biotecnología poseen un nivel apreciable y son de las más ampliamente cultivadas en España, existiendo muchos investigadores relevantes por la magnitud y calidad de su producción científica a nivel internacional, incluso Centros que pueden considerarse como de referencia a escala mundial.

Encuestas preliminares, indirectamente a través de los proyectos financiados por la CAICYT, así como de modo directo entre científicos pertenecientes a las Universidades, CSIC, INIA, y Centros del Ministerio de Sanidad y Consumo, han puesto de manifiesto un potencial humano considerable (alrededor de mil investigadores) y una gama importante de campos cubiertos principalmente en las áreas: Microbiología, Bioquímica e Ingeniería Genética, si bien hay que señalar una mayor escasez en el campo de la Ingeniería propiamente dicha (Ingenierías Química y Bioquímica) lo que es en cierto modo la tónica general ya que este aspecto de la Biotecnología ha recibido menor atención que las Ciencias biológicas básicas.

Sin embargo, nuestro país acusa un retraso importante en la organización y desarrollo de la investigación en Biotecnología que, realmente más que una disciplina científica, es un dominio o campo de aplicaciones (carácter pluridisciplinar) y que por otro lado afecta a sectores de producción o servicios muy diversos.

Por todo ello es necesario la elaboración de un programa nacional de investigación y desarrollo tecnológico capaz de movilizar todos los sectores implicados: científicos, tecnólogos, empresarios o industriales, gestores y responsables de la planificación científica, para supe-

rar el retraso de nuestro país respecto de otros más desarrollados, en este campo.

Este programa movilizador deberá definir los objetivos a cubrir en Ciencia y Tecnología, evaluando las implicaciones económicas, sociales y de formación de personal investigador para el tiempo de duración del Programa. Por otro lado, tendrá que tener en cuenta la planificación general de la investigación y su coordinación con otros planes o programas de carácter nacional o regional, en especial los dedicados al desarrollo agrario o industrial.

Esta clase de actuación programada, si bien es impensable sin el liderazgo del Estado, tanto a nivel de Gobierno central como de las Autonomías, ya que son los poderes públicos quienes han de poner en gran medida los me-

dios financieros, materiales y humanos, no puede realizarse sin el apoyo de los científicos e ingenieros de las Universidades y OPIS, y el interés de las Empresas tanto públicas como privadas.

Es preciso adquirir y transmitir por los medios de comunicación apropiados, a los que corresponde un importante papel, el conocimiento de que nuestro país: 1) necesita de la Biotecnología para su desarrollo socio-económico e independencia económica y 2) puede adquirir la experiencia y calidad científica necesarias para crear su propia tecnología en este campo, para que nuestras industrias sean más competitivas, nuestro medio ambiente no se degrade y mejore la calidad de vida de los españoles.

II. EL PROGRAMA MOVILIZADOR

1. ASPECTOS GENERALES DEL PROGRAMA

a) **Carácter científico multidisciplinario de la Biotecnología**

La Biotecnología tal y como se define actualmente no es una ciencia o disciplina en sí misma. Desde el punto de vista científico tiene un carácter multidisciplinario ya que se basa y depende fundamentalmente de una serie de ciencias puras y aplicadas, de manera que su éxito y progreso está condicionado, en definitiva, por los avances científicos y tecnológicos de las disciplinas que la apoyan.

No se puede obtener buena biotecnología sin prestar la debida atención a los principios científicos básicos ya que no profundizar en ellos y pretender abreviar mediante el empleo de empirismos más o menos contrastados, conduce normalmente a procesos deficientes o en el peor de los casos a fracasos costosos en tiempo y dinero.

Las Ciencias que más han contribuido al desarrollo de la Biotecnología son sin duda la Microbiología, la Bioquímica y Biología Molecular, la Genética y las Ingenierías Química y Bioquímica.

En el Anexo I, se expone de modo esquemático los aspectos de estas ciencias que tie-

nen un mayor interés en relación con la Biotecnología así como las principales aportaciones y problemas planteados, con el fin de estimular a los investigadores de las distintas ciencias al estudio de los mismos.

b) **Incidencia en distintos sectores industriales, de servicios y en Agricultura**

La Biotecnología tiene como objetivo la obtención de bienes y servicios de una manera rentable desde un punto de vista económico o social.

Independientemente del tipo de industria que se considere, existen al menos tres requisitos previos que deben cumplirse para que la biotecnología en general, y la ingeniería genética en particular, se conviertan en procedimientos comerciales viables. Estos son:

- a) Obtención de un producto biológico útil o de interés comercial.
- b) Un proceso de fermentación biológica *eficaz* para la producción comercial.
- c) La manipulación genética *eficaz* para aumentar la eficacia de la producción.

Los tres requisitos están relacionados entre sí y pueden cumplirse en cualquier orden, aunque evidentemente el interés o necesidad del producto es primaria. Sin embargo, el potencial comercial varía con cada producto ya que los otros requisitos pueden condicionar o incluso determinar el resultado final.

Las Tecnologías de fermentación consisten en mezclar microorganismos con un sustrato líquido y dejar que reaccionen los componentes.

En general, los productos obtenidos por fermentación pueden producirse también químicamente, y a veces, pueden aislarse de órganos u organismos completos. Los procesos de fermentación interesan cuando los procesos químicos análogos requieren más etapas para obtener la transformación total.

Si el catalizador o enzima responsable de la transformación es conocido y puede fácilmente extraerse del microorganismo responsable de la fermentación, se pueden emplear *tecnologías enzimáticas*. Estas son más atractivas que las químicas ya que presentan la doble ventaja de su especificidad y su capacidad de funcionar en condiciones suaves de presión y temperatura.

Tanto las células completas como los enzimas aislados se utilizan con ventaja y no es fácil predecir en tecnología cual sea más conveniente o más empleada en el futuro.

La genética aplicada está íntimamente unida a la tecnología de fermentación ya que aislar una especie adecuada de microorganismo es la primera etapa para desarrollar la técnica. Hasta hace poco el genético tenía que buscar un organismo que produjera el compuesto buscado; ahora con la ingeniería genética los microorganismos pueden ser manipulados para que produzcan sustancias que no producirían naturalmente.

Las tecnologías de fermentación presentan dos problemas: primero, buscar un proceso biológico para producir una sustancia determinada y segundo, qué microorganismo tiene el mayor potencial y como han de manipularse sus características para que este potencial se realice.

Las principales industrias que potencialmente se pueden beneficiar de la Biotecnología son:

- I. La Farmacéutica
- II. La Química
- III. La de Transformación de alimentos
- IV. La de extracción y recuperación de minerales
- V. La de recuperación de petróleo
- VI. La de control y eliminación de la contaminación.

Un análisis de los principales aspectos de interés en las distintas ramas de la industria que son susceptibles de ser abordados por la Biotecnología, así como los problemas más evidentes que han de resolverse para su éxito, se presentan en el Anexo II.

Biotecnología en Agricultura

La aplicación de las técnicas de ingeniería genética a la solución de problemas de carácter agrario, han de permitir en un futuro próximo:

- a) El desarrollo de nuevas líneas de plantas de interés agrícola y forestal mediante la combinación de las técnicas de ingeniería genética y cultivo de tejidos de células vegetales y protoplastos.
- b) La obtención y utilización a gran escala y por métodos diferentes de insecticidas naturales y biológicos.
- c) El desarrollo de nuevos métodos de obtención de alimentos a partir de materias primas como la celulosa, y usos alternativos de alimentos tradicionales como los azúcares.
- d) La producción de métodos de diagnóstico y vacunas más efectivas para la ganadería.

La introducción de las técnicas de cultivo de tejidos de plantas y la regeneración de plantas completas a partir de estos cultivos ha revolucionado los sistemas de obtención de ciertas especies y líneas de plantas de gran interés agrícola y forestal. Las tecnologías

disponibles han permitido acelerar la velocidad a que las plantas se pueden clonar o propagarse vegetativamente obteniendo plantas que son genéticamente idénticas a las de un único padre. Esto puede no ocurrir u ocurrir en muy pocas ocasiones de modo natural y en cualquier caso, por procedimientos muchísimo más lentos, la metodología de cultivo de tejidos está introduciendo cambios muy importantes en la producción clonal de plantas tan distintas como, coníferas, orquídeas, cítricos, espárragos, entre otros.

Por otro lado, la magnitud de producción de estas tecnologías ha permitido a algún especialista en el campo decir: «que el número de árboles que pueden obtenerse a partir de las células contenidas en 100 litros de medio, después de tres meses, son suficientes para repoblar forestalmente 48.000 hectáreas de tierra con un espacio entre árboles de 4×4 metros». Así pues, en principio, es posible seleccionar algún tipo de árbol o planta y mediante la utilización de cultivo de tejidos a partir de la misma se puede producir un gran número de plantas hijas genéticamente idénticas, en un tiempo relativamente corto. Hay que hacer notar que la técnica tiene la enorme ventaja de que pueden producirse plantas libres de virus, por ejemplo, aunque tiene el inconveniente potencial de conseguir monocultivos genéticamente homogéneos que requieren un tratamiento especial, puesto que de ser atacados por algún tipo de plaga, los resultados son desastrosos.

Además de permitir la realización de la reproducción clonal a gran escala, el cultivo de tejidos ofrece otras posibilidades para la obtención de plantas.

1.º En los cultivos de tejidos se pueden seleccionar células de plantas que son resistentes a toxinas y otros agentes nocivos. Las plantas regeneradas a partir de tales cultivos de tejidos pueden por consiguiente, ser resistentes a algún tipo de plaga específica.

2.º Se pueden obtener híbridos intraespecíficos mediante fusión de protoplastos derivados de tejidos de diferentes plantas y a continuación regenerar plantas híbridas a partir de los protoplastos híbridos. Sin embargo, esta tecnología no ha tenido tanto éxito como

se esperaba, y normalmente sólo se obtienen híbridos viables con sistemas en los que los dos padres se pueden hibridar normalmente. Con todo, existen grandes posibilidades con el uso de estos métodos incluso dentro de la misma especie, como una herramienta para introducir genes que hacen a la planta resistente a enfermedades o condiciones habituales extremas en variedades bien establecidas por sus características.

Ingeniería genética de plantas mediante el uso de r-DNA

El objetivo técnico principal de este método es transferir genes en forma de DNA purificado de diferentes líneas y especies, al interior de células de plantas receptoras o protoplastos, de manera que el DNA se incorpora de un modo estable a las células replicándose con los genes endógenos y expresándose en las células de manera que la parte regenerada de esta célula tenga características diferentes. Esto se ha logrado hasta la fecha con varios sistemas. Por ejemplo, el plásmido Ti de *Agrobacterium tumefaciens* es un vector que presenta grandes posibilidades. También se están desarrollando como vectores, algunos DNA de plantas y virus como el CaMV. Este campo de investigación es muy activo en la actualidad y se pretende la creación en plantas de genes que codifican a herbicidas, a insectos y a micotoxinas. La ingeniería genética de plantas mediante r-DNA que implica la transferencia de expresión de sistemas genéticos en modelos sencillos a plantas regeneradas de cultivos de tejidos, se va a lograr posiblemente para muchos sistemas en muy pocos años.

La aplicación de las tecnologías a sistemas comercialmente importantes dependerá de la rapidez con la que se resuelvan un número de problemas que actualmente están siendo investigados. Hay que señalar que:

a) Es importante desarrollar una gama de vectores de expresión especialmente para su uso de monocotiledóneas.

b) Son necesarios métodos reproducibles de preparar y transformar protoplastos a partir de las plantas de interés comercial y regenerar plantas completas a partir de los mismos.

c) Es preciso concentrar los esfuerzos en los rasgos de interés comercial que sean controlados por genes sencillos, y desarrollar las técnicas inmunológicas y biológicas necesarias para purificar esos genes. Existen genes que codifican la resistencia a enfermedades o plagas en una variedad de especies que deberán analizarse de este modo como una preparación para la posible introducción en otras plantas mediante r-DNA. Por otro lado, hay genes ya disponibles, algunos de los cuales de origen bacteriano, que son específicos de toxinas que son pesticidas.

Nuevos pesticidas biológicos por ingeniería genética

La ingeniería genética tendrá un impacto en la producción y uso de pesticidas de carácter protéico tales como las proteínas de esporas, pesticidas de la variedad de *Bacillus thuringiensis*. Este producto se utiliza como pesticida comercial, y es activo contra una variedad de plagas de cosechas. Hay muchas especies de bacterias y hongos con un empleo potencial como insecticida y cuyo valor puede aumentarse aplicando la ingeniería genética. Sería posible transferir algún tipo de bacteria con estas características pesticidas en el interior de las plantas de tal manera que se alimenten de las mismas.

Fijación de nitrógeno, fotosíntesis y otros procesos complejos de las plantas

Se ha sugerido que la ingeniería genética puede servir para producir nuevas líneas de plantas capaces de fijar nitrógeno o que hagan el proceso de fotosíntesis más eficazmente. Estos objetivos presentan grandes dificultades y probablemente se tardará algunos años en conseguirlos. Sin embargo, se han conseguido ya avances importantes en la comprensión de los dos procesos, especialmente en lo que se refiere a la fijación del nitrógeno que implica rasgos genéticos complejos, controlados por un gran número de genes distintos. Actualmente se llevan a cabo investigaciones con mayores posibilidades de éxito, que están dirigidas a la manipulación de genes únicos. Por ejemplo, parece razonable la manipulación de genes de bacterias capaces de fijar nitrógeno y

hacer que ellas se adhieran a las raíces de cosechas importantes que conservarán el nitrógeno fijado en el suelo. En principio, lo que se pretende es la concentración de nitrógeno fijado en las proximidades inmediatas de las raíces, más que modificar las características de la planta para que fije ella misma el nitrógeno.

c) Implicación de varios Departamentos Ministeriales

La naturaleza de los bienes y servicios que se pueden obtener con la Biotecnología le confiere a esta tecnología un carácter multi-sectorial, puesto que son varios los sectores de la actividad económica y de la administración interesados en la solución de problemas que pueden ser abordados mediante el uso de estas nuevas técnicas biológicas.

En mayor o menor medida, la Biotecnología concierne a los Ministerios de:

Agricultura, Pesca y Alimentación
Educación y Ciencia
Industria y Energía
Obras Públicas y Urbanismo
Sanidad y Consumo

En la Tabla V se muestran algunos de los campos en los que los citados Ministerios han manifestado estar interesados. Independientemente de estas líneas concretas de investigación de interés sectorial, el Ministerio de Educación y Ciencia a través de las Universidades y de los centros pluridisciplinarios del C.S.I.C., deberá promover investigaciones en las ciencias básicas y aplicadas que constituyen el fundamento científico de la Biotecnología, y de acuerdo con los otros Ministerios y OPIS, establecerá cursos y planes de formación de personal en los niveles de titulación que se concreten.

Se han detectado deficiencias de personal técnico cualificado en algunos sectores de gran importancia, como son las plantas depuradoras de aguas residuales, por ejemplo.

d) Relación con otras Actuaciones Nacionales en materia de investigación y desarrollo

La incidencia de la Biotecnología, aunque sea de modo inespecífico, en algunas actuaciones prioritarias del gobierno, tales como el Plan de Reindustrialización, es evidente, en cuanto que estas nuevas tecnologías pueden convertir industrias obsoletas en otras altamente competitivas, dada su capacidad para producir innovaciones cuya producción no requiera grandes inversiones de capital. Por otro lado, el desarrollo de la investigación en Biotecnología debe contribuir necesariamente a

la creación o renovación de nuevas industrias.

De manera más específica la Biotecnología puede incidir en el Plan de aprovechamiento de la biomasa (agroenergética), tanto por su interés en los procesos de bioconversión en metano de residuos agrarios, como por la posibilidad de transformar la biomasa en combustibles líquidos por tratamiento biológico y fermentación.

Finalmente es impensable una planificación de Desarrollo agropecuario sin incluir la investigación en Biotecnología.

TABLA V

MINISTERIOS INTERESADOS EN LA BIOTECNOLOGIA

	Educación y Ciencia (*)	Agricultura Pesca y Alimentación	Sanidad y Consumo	Industria y Energía	Obras Públicas y Urbanismo
PRODUCCION AGRARIA	Mejora Genética de Especies Vegetales				
	Fijación de N ₂				
APROVECHAMIENTO BIOMASA	Bioconversión de materiales lignocelulósicos				
INDUSTRIA ALIMENTARIA	Mejoras de Procesos Cultivos de arranque				
INDUSTRIA FARMACEUTICA	Antibióticos y Vacunas. Antígenos y Alérgenos				
	Reactivos para diagnóstico				
	Aislamiento de proteínas y enzimas. Proteínas unicelulares				
INDUSTRIA QUIMICA		Pesticidas		Pesticidas	
	Acidos orgánicos y aminoácidos. Bioconversión				
MINERIA Y EXTRACCION DE PETROLEO				Lixiviación	
				Recuperación de metales pesados Tratamiento de vertidos industriales	
CONTROL DE POLUCION	Tratamiento de residuos y efluentes urbanos				
	Sistemas de lagunación para biodepuración de aguas.				

(*) Promoción General de conocimientos.

2. POTENCIAL CIENTIFICO ESPAÑOL EN EL AREA

Como se ha mencionado anteriormente, gracias a un desarrollo espontáneo, las ciencias básicas relacionadas con la Biotecnología constituyen una de las áreas de investigación más importante del país.

La existencia de grupos de investigación de buena calidad formados en su mayoría en el extranjero, hace algunas décadas, ha conducido mediante un sistema de retroalimentación que aparece en ausencia de una Política Científica rigurosa, a la constitución de una comunidad científica en número, medios técnicos y materiales suficientes para desarrollar con eficacia la Biotecnología en España, siempre que se cuente con el apoyo adicional necesario.

Existen en el país centros y departamentos universitarios que trabajan en campos íntimamente relacionados con la Biotecnología, muchos de ellos, con un nivel científico excelente, pero que sólo en contadas excepciones están orientados a la obtención de bienes y servicios que, en definitiva, es lo que da carácter de biotecnología a las investigaciones básicas o aplicadas que constituyen su soporte científico.

Un esquema de actividad científica en España, en las principales disciplinas que constituyen el fundamento de la Biotecnología se presenta en las Tablas VI, VII y VIII, donde se indican además, los sectores en los que estas investigaciones tienen una mayor incidencia.

TABLA VI

UNIVERSIDADES

	Productos agrarios Biomasa	Alimentos	Farmacia y Sanidad	Química	Aminoácidos Materias primas Petróleo	Biodegradación Polución	Aspectos básicos
Microbiología General y Genética	UCbC USTmF UPMaA UAHgC USEgB UABmB UCMg UCMB ULgB USEbB ULmB UPVbA	UCbV UEmC UCgA UCmA	UABmB UOm UBbcM ULmB UBA USTmF UBm UVmF UObm USgB	UObM USEbB UCMV UMUgB	UBmB USEgB ULmB USEbB	UABmB UBmB UPMqMi	UBbM UCMbC UGgC USAmF UGgM ULb UMmF
Inmunología Anticuerpos Clonación			UCbM USTmF UVDm USEmM UNm UEmMe UCbM UNiM UCbV UCMmF UMfM			UCgB	UBmB ULb
Manipulación genética Fusión celular r-DNA	USEgF UGmB UAgC USEmF UNim ULmB	UPBgA UPMbA	UAHbM ULmB USbM UOmM UVmB UCMpF	UBmF	UCMV UBmF ULmB UBmF	UBAmC	USAbM UBbF UCM UOmB UAM UCMmF UAM
Cultivos Celulares Fermentación	ULgB UPVgA UPVbA UPVmA UAHgC USTmF	UGmB USTmF	ULgB	UCMIC		UPMMi	UCMgB
Ingeniería Procesos	UPMtA UPVIAA	UCbV		UPMa		UMUtC	
Enzimas Biocatalizadores Inmovilizados	UAbB	UEmC UAHtF UMU UAtF UObM	ULmB UOm UObm UAHtF UAMmM		USmF	UMUtC	UCMmF
Extracción Productos y purificación proteínas	UMUtC UBAmC	UPMbA	UAHbF		UNEDqC		UVF

UNIVERSIDADES

UAB U. Autónoma Barcelona
 UB U. Central Barcelona
 UBA U. *Baleares*
 UC U. Córdoba
 UE U. Extremadura
 UL U. León
 UAH U. Alcalá de Henares,
 Madrid
 UAM U. Autónoma Madrid
 UCM U. Complutense Madrid
 UV U. Literaria Valencia
 UPM U. Politécnica Madrid
 UPB U. Politécnica Barcelona

UM U. Málaga
 UMU U. Murcia
 UN U. *Navarra*
 UO U. Oviedo
 US U. Salamanca
 USA U. Santander
 UST U. Santiago
 USE U. Sevilla
 UVD U. Valladolid
 UPV U. Politécnica Valencia
 UG U. Granada
 UNED U. Nacional Educación
 a Distancia

DEPARTAMENTOS

m - Microbiología
 f - Fisiología
 b - *Bioquímica*
 t - Técnica Química
 g - Genética
 ti - Técnica Instrumental
 q - Química
 i - Inmunología
 ia - Industrias agrícolas
 p - Parasitología
 bc - Biología Celular

FACULTAD O ESCUELA

C - Ciencias
 B - Biológicas
 F - *Farmacia*
 A - Agrónomos
 Mi - Minas
 V - Veterinaria
 M - Medicina

TABLA VII

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

	Productos agrarios Biomasa	Alimentos	Farmacia y Sanidad	Química	Aminoácidos Materias primas Petróleo	Biodegradación Polución	Aspectos básicos
Microbiología General y Genética	CSICSE IJF IFI CEA IBB EEZG	IJF IFI		CISCSE IBC	IFI	IJF CEA IFI	IJF IEM CBM IBB IQBO IBC
Inmunología Anticuerpos Clonación			IIBM CBM IBM DMUA				IIBM CBM IEPM IVGM
Manipulación genética Fusión celular r-DNA	IJF CEBS		IIBM IVGM			EPM	IEPM IIBM IBC IJF IVGM
Cultivos Celulares Fermentación	IF	IATA	CBM IBB			IBC IBB	CBM CBM-UL IQBO IVGM
Ingeniería Procesos	IJF CSICS	IFI IATA		IFI			
Enzimas Biocatalizadores Inmovilizados		IFI		IFI		CEA IATA	ICPM
Extracción Productos y Purificación proteínas	IJF IBC IATA	IFI IPV IPB IATA	IQF			IATA	IIBM IJF IQF

INSTITUTOS

IFI - I. Fermentaciones Industriales
CEA - Centro de Estudios del Agua
IATA - I. de Agroquímica y Tecnología de Alimentos
IBC - I. Biología Celular
IPV - I. de Investigaciones Pesqueras de Vigo
IBB - I. de Biología Barcelona
IF - I. Farmacología. Barcelona
IPB - I. Investigaciones Pesqueras. Barcelona
IQF - I. Química-Física «Rocasolano»
IVGM - I. Virología y Genética Molecular

CSICSE - CSIC Sevilla
IQBO - I. Química Bioorgánica
CEBS - Centro de Edafología
IIBM - I. Inmunología y Bioquímica Microbiana
IJF - I. «Jaime Ferrán» de Microbiología
IEPM - I. Enzimología y Patología Molecular
EEZG - Estación Experimental Zaidín
IEM - I. Edafología. Madrid
IBM - I. Bioquímica Molecular (CBM). Madrid
DMUA - Departamento de Microbiología (UAM-CBM)
IEPM - Instituto de Enzimología y Patología Molecular (UAM)
ICPM - I. de Catálisis y Bioquímica. Madrid

TABLA VIII

OPIS: MAPA MSC - OTROS

	Productos agrarios Biomasa	Alimentos	Farmacia y Sanidad	Química	Aminoácidos Materias primas Petróleo	Biodegradación Polución	Aspectos básicos
Microbiología General y Genética	INIA BD INIA SA INIA M	IPV	CERCM HSCB INIA M				
Inmunología Anticuerpos Clonación			CNMM HCRB CERC ITP HSCB CERCM FJD M				INIA M FJDM HPM CSFV FJDM
Manipulación genética Fusión celular r-DNA	INIA V		IICV CERCM HCPB HSCB CERCM				
Cultivos celulares Fermentación	INIA V JEN		HCRB				
Ingeniería Procesos	JEN					INIA BD	INIA BD
Enzimas Biocatalizadores Inmovilizados							
Extracción Productos y Purificación Proteínas			HBB CERC M				

- | | | | | |
|-------|--|---|----|-----------|
| INIA | - Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias | } | BD | Badajoz |
| FJDM | - Fundación «Jiménez Díaz» Madrid | | M | Madrid |
| HBB | - Hospital de Bellvitge, Barcelona | | SA | Salamanca |
| IPV | - Instituto de Investigaciones Pesqueras de Vigo, CSIC | | V | Valencia |
| HSCB | - Hospital de la Sante Creu i Sant Pau, Barcelona | | | |
| CERCM | - Centro Especial «Ramón y Cajal» Madrid | | | |
| ITP | - Instituto Tecnológico de Posgraduados | | | |
| HCPB | - Hospital Clínico y Provincial, Barcelona | | | |
| HCRB | - Hospital Cruz Roja, Barcelona | | | |
| HPM | - Hospital de la Princesa Madrid | | | |
| CSFV | - Ciudad Sanitaria «Santa Fé», Valencia | | | |
| IICV | - Instituto de Investigaciones Citológicas | | | |
| CNMM | - Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitaria, Madrid (AISN) | | | |
| JEN | - Junta de Energía Nuclear | | | |

La detección de los grupos de trabajo se ha realizado utilizando el banco de datos de la CAICYT y mediante la realización de encuestas en todas las Universidades, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, centros del INIA, Junta de Energía Nuclear y centros dependientes del Ministerio de Sanidad y Consumo. Aunque no se pretende reflejar de modo exhaustivo todo el potencial científico en el área, cabe esperar que sea una buena aproximación y en todo caso, representativa de los grupos más activos científicamente.

Las Universidades presentan un mayor número de grupos de trabajo, tal como cabría esperar, dado que en ellas se encuentra más de la mitad de los investigadores españoles. Prácticamente cubren casi todas las disciplinas, aunque se observan carencias de carácter tecnológico, sobre todo en Fermentación, Ingeniería y Procesos y en Caracterización, Purificación y Química-Física de proteínas.

Los sectores menos estudiados están relacionados con la Química y Materias Primas. En el campo de la Biotecnología y eliminación de polución existe también un esfuerzo menor.

En lo que se refiere a organismos de investigación, se observa una gran concentración de trabajo científico en los aspectos más básicos de la Biotecnología en el CSIC, que presenta, por lo demás, una distribución por grupos muy parecida a la de las Universidades. En muy pocos casos existe complementariedad respecto a las Universidades, excepto en Extracción de Productos y Purificación de proteínas. El resto de los OPIS muestran una preferencia sectorial, como es lógico, en pro-

ductos agrarios (caso del INIA) y en Sanidad (Centros del Ministerio de Sanidad y Consumo).

Se puede concluir que el potencial de la comunidad científica española para abordar el desarrollo de la Biotecnología en nuestro país es considerable y representa en el conjunto de la investigación científica y técnica uno de los colectivos más importantes por su calidad y cantidad. Sesenta y tres centros de los cuales 24 Universidades, 23 Institutos del CSIC, 4 Centros del INIA, un Centro sanitario y un Centro no estatal realizan investigaciones relacionadas con la Biotecnología con un potencial humano de más de 1.000 investigadores cualificados, lo que representa algo más del 6 por 100 del total español.

Conviene subrayar la importante contribución de los investigadores españoles en el campo de la Ingeniería Genética que constituye la base para la realización de la Biotecnología más avanzada.

Sin embargo, existe una gran dispersión de esfuerzos en el sentido de que muy pocos grupos trabajan de modo coordinado para la obtención de productos «bienes y servicios» que signifiquen realmente investigaciones biotecnológicas.

Finalmente, desde un punto de vista geográfico, hay una gran concentración de grupos en Madrid, si bien aparecen conjuntos que cubren una gama más o menos amplia de disciplinas en Barcelona, Valencia, Sevilla, León y Oviedo, entre otros.

3. ENSEÑANZA SUPERIOR Y FORMACION DE PERSONAL INVESTIGADOR

Dentro del sistema actual de enseñanza universitaria no existe en España ninguna carrera o facultad que pueda, con los planes de estudios actuales, proporcionar personal suficientemente formado en cualquiera de los múltiples aspectos de la Biotecnología. Por otro lado, no es fácil establecer una formación universitaria ideal de Biotecnología porque como se ha expuesto anteriormente, la Biotecnología requiere la colaboración de expertos en distintas ciencias para la consecución de un objetivo «bien o servicio», según la definición aceptada.

Sin embargo, es evidente que dentro de los departamentos que imparten enseñanzas en las distintas ciencias básicas o aplicadas relacionadas con la Biotecnología se puede orientar la docencia de los alumnos interesados hacia los aspectos que tienen mayor incidencia sobre la Biotecnología actual. En una primera etapa, convendría promover y fomentar la creación de Departamentos o Cátedras en algunos campos mal atendidos en algunas Facultades actuales, tales como Biología Molecular, Fisiología Microbiana, Microbiología Industrial, Ingeniería de Procesos de Fermentación, etc. En esta primera etapa no se piensa que fuera necesaria la creación de una Facultad de Biotecnología para la formación de licenciados; sin embargo, habría que apoyar a nivel

del tercer ciclo, la creación de cursos dirigidos a la formación de especialistas en Biotecnología y a los que acudirían licenciados e ingenieros de distintas ramas interesados en completar su formación en el campo. Estos cursos de tercer ciclo de carácter teórico-práctico pluridisciplinar, podrían sin embargo, especializarse en función de la experiencia investigadora del Departamento o Departamentos responsables de la coordinación de los mismos en algunos aspectos disciplinares, tales como Microbiología Industrial y Manipulación Genética, Ingeniería Bioquímica y Fermentaciones, etc., o en áreas como: Producción Agraria, Sanidad, Control de Polución, etc.

Algunos Departamentos Universitarios y Centros del CSIC han iniciado muy recientemente cursos dirigidos en este sentido sin que hasta el momento hayan logrado reconocimiento académico.

El objetivo a lograr con estos cursos interdisciplinarios sería que con la realización de los mismos los alumnos cumplieran los requisitos académicos para la obtención del título de Doctor, con lo que sólo estarían pendientes de presentar y defender la tesis doctoral.

En una segunda etapa, una vez establecidos el Centro Nacional y los Centros Regionales

de Ingeniería Genética y Biotecnología, sería deseable el establecimiento de un *Curriculum* completo para la obtención de una licenciatura en Biotecnología conforme se está tendiendo a hacer tanto en la URSS como en los países de la Europa Occidental y USA. A título de ejemplo el Instituto de Tecnología de Massachusetts (USA), ha establecido un *curriculum* en Biotecnología, además del de Ciencias Alimentarias (Food Science) y del de Biología que venía tradicionalmente impartiendo.

Dada la amplitud del campo de Biotecnología, las siguientes disciplinas deberían estar incluidas en un *curriculum* mínimo, si bien debería haber opción a otras disciplinas complementarias optativas.

1. Matemáticas
Física
Química
Biología
Inglés Técnico
2. Química Técnica (Ingeniería Química)
Química Orgánica
Biología Celular, Microbiología General
Dibujo Técnico
3. Ingeniería Bioquímica
Bioquímica
Microbiología Industrial
Genética
Técnicas Instrumentales analíticas
4. Fermentadores, reactores e ingeniería de procesos
Enzimología
Fisiología Microbiana
Manipulación Genética
5. Tecnología de Alimentos
Recuperación de productos
Inmunología y Virología
Economía y Patentes
Una o dos opcionales: P. ej. Informática.

La doble necesidad, tanto de llevar a cabo con rapidez la formación de expertos en Biotecnología como la de utilizar más eficazmente

el clasicismo de los estudios de nuestras universidades, aconseja la adecuación pertinente de varios sectores de las facultades experimentales —tanto en sus aspectos docentes como investigadores— hacia estas nuevas trayectorias mundiales de notoria significación económica.

Es ésta, asimismo, una oportunidad evidente para realizar una modulación y un mejor aprovechamiento de los conocimientos y de las actividades de científicos vinculados a áreas excesivamente pobladas en número y, a la vez, dotadas de buen nivel técnico. Sirvan como ejemplo de este tipo, las áreas de la Bioquímica y de la Biología Molecular clásicas y las correspondientes a la Química Industrial en sus diversos aspectos técnicos, descriptivos y mecanísticos. Más aún si estas áreas, a su vez, se encuentran ya relativamente penetradas bajo la forma de Ingeniería Bioquímica, Bioquímica Industrial, etc.

No cabe duda alguna que la puesta en marcha de este tipo de acciones, dinámicas, flexibles, intercomunicativas, con todas las ventajas que ello conlleva de mejor aprovechamiento de nuestros recursos humanos y materiales, se encuentra hoy perfectamente sustanciado en el desarrollo de la Ley de Reforma Universitaria.

De otro lado, la política científica de las Universidades, algunas al menos, siente la necesidad de incrustarse en las grandes líneas de la política científica nacional, de hacerse patente en ellas, para elevar su calidad a la vez que conecte eficazmente con nuestro sistema productivo.

Este engranaje, administrativamente posible y científicamente deseable, debe ponerse en marcha en aquellas situaciones en las que, como la que nos ocupa, sea capaz de ofrecer condiciones mínimas que garanticen el éxito de la acción.

Resulta asimismo obvio que este tipo de vinculaciones debe llevarse a cabo con orden, planificación y estudio y han de establecerse con el asentimiento y la responsabilidad institucionales, pero sin olvidar tampoco que muchas veces, casi siempre, no son las áreas o ramas de una ciencia las que de por sí justifi-

can una acción de esta naturaleza sino el grado de elaboración logrado, su capacidad de adaptación, el nivel de los recursos, etc., fruto de situaciones que tienen que ser examinadas.

A la vista de estas ideas, parece lógico que la contemplación de la inserción de la Universidad a través de sus Departamentos se lleve a cabo bajo aspectos docentes y/o investigado-

res y ello a varios niveles de integración, desde una participación permanente docente-investigadora de conjuntos potentes departamentales o interdepartamentales hasta la simple colaboración y, después, la concreción detallada de las acciones particulares.

4. ANALISIS DEL SISTEMA INDUSTRIAL ESPAÑOL EN EL AREA

1. Principales empresas agrupadas por sectores

En la tabla IX se muestran por sectores de producción y campos de investigación y desarrollo una panorámica del sistema empresarial en España. Se han considerado empresas españolas y extranjeras que desarrollan trabajos de investigación y desarrollo en los diferentes campos relacionados con la Biotecnología.

En la mayoría de los casos este tipo de actividades no representa, ni por su volumen ni por la infraestructura (personal y equipo) dedicados, una gran aportación al desarrollo de las propias empresas. Sin embargo, supone un esfuerzo apreciable en el sentido de mantener un cierto nivel tecnológico que el Programa Movilizador pretende apoyar y fomentar, mediante acuerdos capaces de convertirse en Planes Concertados o Coordinados con centros públicos de investigación.

Por el contrario, algunas empresas cuentan con centros de investigación propios, con una masa crítica y nivel científico suficientes para influir decisivamente en la creación de tecnología propia y experiencia investigadora susceptibles de ser transferidas a otros países.

Evidentemente el cuadro sólo refleja una situación general de la Empresa en España y no pretende ser exhaustivo, por lo que no incluye todas y cada una de las empresas activas en estas áreas. (En el Anexo III se mencionan las Empresas detectadas en los campos más activos).

Es evidente en todo caso que existe una gran concentración de empresas relacionadas con el Sector Farmacia y Sanidad. La industria farmacéutica española ocupa la séptima posición entre los países productores, con un 2,2 por 100 de la producción mundial total. El valor añadido bruto representa el 1,7 por 100 del sector industrial español y un 13,7 por 100 del sector químico. Existen en España cerca de 400 empresas que emplean unas 40.000 personas, de las que 4.000 son titulados superiores⁴.

De estas empresas la mayoría son elaboradoras de especialidades farmacéuticas, 86 fabrican de modo integrado materias primas y especialidades y 52 exclusivamente materias primas. Ningún grupo español tiene carácter

⁴ H. Arnes. «Análisis global de la Industria Farmacéutica», *Economía Industrial*. 233, 39-48 (1983).

TABLA IX

I + D EN EMPRESAS

	Productos agrarios Biomasa	Alimentos	Farmacia y Sanidad Reactivos Diagnóstico	Química	Aminoácidos Materias primas Petróleo	Biodegradación Polución	Aspectos básicos
Microbiología General y Genética	GANIPE ACUAIR SEARSA SADECA PROSER -SIERRA DE LOS CAMEROS-	E. CERVECERAS PENIBERICA E. LACTICAS E. PANIFICADORAS E. VINIFICADORAS	ANTIBIOTICOS CEPA-IFE/SOBRINO OVEJERO/IVEN INGENASA/NORMON LLORENTE/ICI FARMA LETI/SYVA SALVAT/REVEEX	CESQUISA CEPSA	PENIBERICA CESQUISA ANTIBIOTICOS SODETI/NORMON CEPA/AMERICAN PFIZER/REVEEX U/JOHN ESTEROIDES	ACUAIR SEARSA SADECA PROSER ENFERSA CEPSA	ANTIBIOTICOS CEPA LLORENTE
Inmunología Anticuerpos Clonación	AGRO 2001 INGENASA AGRAR SOBRINO		ABELLO ANTIBIOTICOS LLORENTE GRIFOLS/ALERG. L.A. LANDERLAN BIOKIT/SOBRINO KNICKER-BOKER INGENASA		ABELLO ANDROMACO		
Manipulación genética Fusión celular r-DNA	INGENASA		ABELLO LLORENTE GRIFOLS LANDERLAN BIOKIT/INGENASA KNICKER-BOKER				
Cultivos celulares Fermentación	ACUAIR SEARSA SADECA PROSER	E. CERVECERAS E. LACTICAS E. PANIFICADORAS E. VINIFICADORAS	ANTIBIOTICOS ABELLO LLORENTE LETI/CEPA PENIBERICA ANDROMACO		SADRYM CEPSA ENFERSA CESQUISA		
Ingeniería Procesos		SERELAN UHDE LURGI-E MASTER	ANTIBIOTICOS CEPA/PENIBERICA CESQUISA FOSTER WHEELER BEHINC/ GRIFOLS LANDERLAN HUBBERT BERNAL	SODETI AYUSO	PENIBERICA SODETI	INITEC/LURGI-ETENICAS REUNIDAS FOSTER WHEELER INTECSA/UHDE SENER/SERELAN H. MORENO/ TYPISA EPTISA/MASTER	
Enzimas Biocatalizadores Inmovilizados		CEPSA CEPA GLUDEF LYASA CAMPO EBRO	KALIFARMA ANTIBIOTICOS CEPA CEPSA VERVI BIO-QUIMERN	ENFERSA CEPSA			
Extracción productos y purificación proteínas	ZELTIA-AGRARIA COOPER-ZELTIA		ANDROMACO BIOBERICA KALIFARMA LANDERLAN HUBBERT I. BERNAL GRIFOLS	SODETI AYUSO CESQUISA UNION GRAL. ALCOHOLERA	BIOBERICA KALIFARMA ALCALIBER		

internacional y sólo 12 empresas superan los 500 empleados. La gran mayoría de laboratorios farmacéuticos son pequeñas y medianas empresas ubicadas en torno a Barcelona (47,2 por 100), Madrid (31,2 por 100) y Valencia (4,5 por 100).

Otros sectores como el agrario y la industria alimentaria a pesar de su importancia económica en el sistema productivo español, muestran un menor interés por la investigación y desarrollo de carácter biotecnológico. Esta actitud coincide en cierto modo, en el caso de la industria alimentaria, con la detectada en países altamente desarrollados, sin embargo, en el campo de la producción agraria el desfase ha de ser cubierto si el país pretende lograr un puesto importante en los mercados mundiales. En el caso de los otros sectores y principalmente en el químico se observa una práctica ausencia de interés en el campo.

2. Mecanismos de interacción de Centros de Investigación-Empresas

El principal objetivo de este programa movilizador sobre Biotecnología es la coordinación de los medios financieros y los esfuerzos de investigación y desarrollo del Estado y de las Empresas, a través de una serie de proyectos de la comunidad científica y del área empresarial, con objetivos de carácter específico y de interés general en los diferentes campos en que puedan incidir estas ciencias desde el punto de vista de la formación de personal, el desarrollo de nuevas tecnologías y de las posibles aplicaciones industriales de las mismas.

Dadas las especiales características de la investigación en España, así como de las relaciones entre los Organismos Públicos y Privados de investigación y la industria, se considera conveniente para el mejor desarrollo de tecnología específica la resolución de los problemas generales existentes mediante la fijación de unos objetivos y acciones de carácter general.

a) *Difusión de los conocimientos científico-técnicos y formación de personal especializado*

Todo propósito de lograr una capacidad operativa de importancia en Biotecnología

debe estar respaldada por unos conocimientos y experiencias que garanticen la mayor eficacia de las técnicas empleadas y la mayor seguridad en los hombres que las emplean, lo que requiere el establecimiento de mecanismos de difusión de conocimientos y de formación de personal.

Se considera que el biotecnólogo al servicio de la industria debe recibir una información complementaria en alguno de los tres grandes sectores siguientes: Sector Básico Teórico, Sector Técnico o Práctico y Sector Económico.

Dependiendo de la función específica deseada se hará énfasis en uno y otro aspecto.

Un programa de formación de personal especializado con distintos niveles de formación académica, requiere un profesorado adecuado, del cual, también se adolece en nuestro país. Así pues, se deben establecer programas de formación de profesorado en Centros nacionales y fomentar la estancia de profesionales competentes en Centros o Universidades de alta tecnología extranjera con el fin de transferir a nuestro país las técnicas más modernas y de mayor interés, por lo que se considera necesario la actuación sobre las universidades y Centros Pluridisciplinarios de Investigación para el desarrollo de cursos de formación y la admisión en sus laboratorios de personal vinculado a las empresas, para su preparación teórica y práctica en Biotecnología, al mismo tiempo que realizan programas propios de las empresas si se considera de interés.

b) *Contratación de proyectos para la Industria en Organismos Públicos de Investigación*

Para la contratación de proyectos de I+D por la Industria en los Organismos Públicos de Investigación, se considera conveniente señalar que ya existen contratos tipo en diferentes áreas, los cuales van a incorporarse como anexos a este documento.

La Resolución de 15 de marzo de 1984 (BOE 77 de 30 de marzo de 1984) de la Secretaría de Estado de Universidades e Investigación convocaba la presentación de solicitudes

de financiación de Planes Concertados de Investigación en 1984 y en su anexo II, publicaba el «esquema de convenio entre la Empresa y el Centro u Organismo Público de Investigación» en un formato ya utilizado en líneas generales, con antelación (Anexo IV).

El CSIC en marzo de este año publicó el documento «INVESTIGACION CONTRATADA» CSIC-EMPRESAS, donde figuran tres diferentes modelos de contratos que son suficientemente amplios y detallados (Anexo V).

En el caso de las Universidades, la contratación de proyectos de investigación viene regulada por el Real Decreto 1930/1984 (B.O.E. de 5 de noviembre de 1984). (Anexo V).

c) *Apoyo a la Investigación y Desarrollo de la propia industria. Planes Concertados*

La Industria debe dirigir y promover su propia investigación y desarrollo, sin perjuicio de que la Administración, bien directamente con medidas de todo orden o a través de los Centros de Investigación Públicos, pueda colaborar con ella. Tanto los industriales como la propia Administración han de ser conscientes de la necesidad de fomentar estas actividades. Se ha reiterado, en numerosas ocasiones, que la investigación de desarrollo tecnológico, es posiblemente la inversión más rentable que puede hacerse y si ésta es cooperativa, la suma de efectos, la transferencia de conocimientos, el incremento de la estructura científico-técnica y la posibilidad de obtener resultados puede llegar a ser extraordinariamente favorable.

En general, no existe una definición clara de aquellos sectores en los que la I+D se encuentra, de forma mayoritaria, financiada por el sector público o el sector privado y, salvo casos muy particulares —industria farmacéutica— la investigación que se lleva a cabo corresponde fundamentalmente al esfuerzo y financiación del sector público (alrededor del 80 por 100 del total).

Teniendo en cuenta la información de que se dispone es obligado hacer un análisis de los

diferentes instrumentos que posee la Administración para financiar y apoyar la investigación y desarrollo científico y tecnológico en España, considerando imprescindible incluir entre estos instrumentos el mecanismo de apoyo que se viene dando a las empresas a partir del año 1980, por la vía de la aplicación de un porcentaje de la revisión global de precios, cuando ésta se produce, que se acredite a empresas que hayan podido demostrar que realizan actividades de I-D, producción de materias primas y exportaciones y cuya cuantía ha sido diferente de unas veces a otras.

La citada Resolución de 15 de marzo de 1984, que convoca la presentación de solicitudes de financiación de Planes Concertados de Investigación, establece los diferentes sistemas de acceso a este tipo de acciones con todo detalle.

Pero la figura administrativa de los Planes Concertados (Planes Concertados-Coordinados) existe ya desde 1969, con grandes éxitos en su desarrollo, se trata de Programas de investigación, proyectados y elaborados por una empresa, coordinada o no, con un centro de investigación público o privado, con ayuda financiera estatal, bajo supervisión administrativa.

d) *Asociaciones de Investigación empresariales*

El objetivo de las Asociaciones es «el desarrollo con carácter cooperativo de programas de investigación y la resolución de problemas de asistencia técnica encaminados al progreso y mejoramiento de sus técnicas de trabajo y rendimiento de producción».

En realidad, los requisitos necesarios para la constitución de una Asociación de investigación que pueda ser subvencionada por la CAICYT pueden resumirse en:

- Que tengan conocimiento de que se quiere constituir cuantas empresas se dediquen a la misma actividad industrial.
- Que todas las que deseen integrarse en la Asociación lo comuniquen a la CAICYT acompañando un Proyecto de Estatutos

(de acuerdo con el Decreto 1765/1961) y una Memoria de los planes que pretenden desarrollar y de los medios materiales y humanos de que disponen para llevarlos a cabo.

Previo informe favorable de la CAICYT, se podrá gestionar la autorización gubernativa de la Asociación de Investigación que, una vez constituida, disfrutará de «personalidad jurídica independiente y ajena a la actividad productora y mercantil de las empresas miembros. Su patrimonio estará completamente separado de éstas».

La financiación de las Asociaciones de Investigación tiene dos canales:

- a) Las cuotas de las empresas socios.
- b) La subvención de la CAICYT.

Además las Asociaciones pueden solicitar Proyectos de Investigación y participar en Planes Concertados Coordinados.

La CAICYT suele financiar el 50% de las actividades de investigación de la mayoría de las Asociaciones.

Conviene aquí indicar que los presupuestos globales de las Asociaciones varían entre límites muy amplios y que prácticamente todas realizan una serie de servicios y de actividades que, siendo muy importantes para las empresas, no pueden ser financiadas por la CAICYT.

Se adjunta un documento sobre Asociaciones de Investigación que amplía lo aquí expuesto en relación a los diferentes sistemas, actividades, responsabilidades, etc. (Anexo VI).

e) *Fondos estatales de financiación*

e.i. *Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (CAICYT). Ministerio de Educación y Ciencia. Fondo Nacional de Investigaciones.*

La Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (CAICYT), se crea por

Decreto de 7 de febrero de 1958, que se convalida con fuerza de Ley, por la Ley de 26 de diciembre de 1958.

Además de misiones de política científica y asesoría del Gobierno o sus Instituciones, la misión principal de la CAICYT es la gestión del Fondo Nacional para el Desarrollo de la Investigación Científica y Técnica, que se crea por Decreto 3199/1964 de 16 de octubre.

El Fondo Nacional para el Desarrollo de la Investigación Científica tiene tres posibilidades de actuación, pudiendo financiar:

a) *Proyectos de Investigación*, financiación dedicada al sector público, regulada por las Ordenes de Presidencia del Gobierno de 1.º de julio de 1965 y de 12 de noviembre de 1969.

La selección de los proyectos se basa en un sistema de evaluación por sus pares (Peer review) completado con una Ponencia de selección.

b) *Planes Concertados*. Descritos anteriormente.

c) *Programas Especiales I-D (PEDI-D)*. Vienen regidos por la Resolución de la Secretaría de Estado de Universidades e Investigación de 28 de mayo de 1981 (BOE de 29 de junio de 1981). Recientemente se ha acordado la puesta en marcha de Programas Movilizadores de I-D, como mecanismo anterior al establecimiento de un Programa Especial de I-D.

e.ii. *Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (F.I.S.). Ministerio de Sanidad y Consumo.*

En 1967, por acuerdo del Instituto Nacional de Previsión (INP) y la Industria Farmacéutica, se estableció el Fondo de Descuento Complementario, destinado a la financiación de actividades científicas en el campo sanitario de la Seguridad Social, especialmente la investigación y la formación de personal.

Constitución y estructura del Fondo

Por Orden Ministerial de 27 de junio de 1980, se creó el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) de la Seguridad Social, que recogía la experiencia del anterior Descuento Complementario de la Industria Farmacéutica, ampliando sus actuaciones y objetivos al tiempo que se adoptaba una estructura que facilitase la realización de sus funciones.

Los objetivos generales del FIS, según se especifica en la Orden Ministerial que lo crea, son los siguientes:

a) Es estímulo y desarrollo de los trabajos de investigación sanitaria en los campos de la biomedicina, farmacia, veterinaria, salud pública, administración sanitaria, metodología educativa y otras actividades científicas análogas.

b) La financiación de estudios y actividades que redunden en un perfeccionamiento de la asistencia sanitaria de la Seguridad Social.

c) La organización, asesoramiento y financiación de reuniones científicas, congresos, simposios, cursos y actividades análogas sobre temas sanitarios.

d) Creación y financiación de becas de estudio y bolsas de viaje.

e) Publicaciones científicas especializadas.

Durante el año 1981 las cantidades que se consignaron en el presupuesto de la Seguridad Social en el artículo 25, referente a los gastos financiados por el Descuento Complementario para Investigación fue de 1.180.370.181 pesetas, correspondientes a las cantidades previstas a recaudar durante 1981, por formulación de cargos y cobro a los laboratorios farmacéuticos, referidos a las ventas del año 1978.

Las disponibilidades reales del Fondo a 31 de diciembre de 1982, eran superiores a los mil cien millones de pesetas.

e.iii. *Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI). Ministerio de Industria y Energía.*

La situación de crisis por la que actualmente atraviesan los países occidentales, tiene

su fiel reflejo en las actividades industriales. Tras los años de crecimiento industrial, España ha tardado en reaccionar ante las necesidades que plantea esta nueva época industrial, que exige profundas correcciones en el sistema industrial al mismo tiempo que decididas políticas de *creación de industrias innovadoras*.

Una nueva división internacional del trabajo ha propiciado la irrupción en el mercado de países que buscan expandir su Producto Industrial apoyados en el poder competitivo de su mano de obra. Este proceso acentúa la necesidad de reconvertir sectores críticos en los países industrializados que posean *alto valor añadido*. España debe seguir este cambio, para lo cual ha de contar con una industria capaz de competir tecnológicamente con la de los países más avanzados. La estrategia industrial española para los próximos años, reconoce, como uno de sus más importantes factores, el estímulo del *proceso de la Innovación Tecnológica*.

Y es en este contexto en donde se encuadra la actuación del *Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI)*, como instrumento para favorecer la competitividad de las empresas industriales españolas mediante la *Innovación Tecnológica*.

El CDTI, creado para impulsar y promover la generación de tecnologías, procesos y productos innovadores nacionales, tiene como misión apoyar la culminación de la principal etapa del proceso de innovación industrial: la de *desarrollo tecnológico*, a la vez que colabora con su asesoramiento y gestión, conjuntamente con la CAICYT, en las etapas previas de investigación básica y aplicada y las posteriores de industrialización y comercialización.

El Real Decreto Ley 8/1983 de 30 de noviembre, establece medidas específicas de fomento de la *Innovación Tecnológica* para alcanzar objetivos básicos en materia de promoción tecnológica. Entre estas medidas, la transformación del Organismo Autónomo «Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial» en *Entidad de Derecho Público*, constituye uno de los instrumentos fundamentales para la gestión de dicha política tecnológica.

El CDTI es el *instrumento ejecutor de la política de Innovación Industrial del Ministerio de Industria y Energía.*

Con el fin de hacer más eficaz la política de innovación instrumentada desde el Ministerio, se consideró importante diversificar las fórmulas de participación financiera del CDTI.

Además de la participación a riesgo y ventura, (única contemplada anteriormente) se consideran otras formas de financiación. De igual modo, se ha sentido la necesidad de que el CDTI pudiera acceder al último escalón del proceso innovador ofreciendo apoyos a la comercialización de nuevos productos.

Estas posibles actuaciones fueron recogidas en el ya citado Decreto-Ley, posteriormente desarrollado en el *Real Decreto 2/1984 de 4 de enero.*

Paralelamente, y en coordinación con la Dirección General de Innovación Industrial y Tecnología, se han firmado una serie de *Convenios de Cooperación con las Comunidades Autónomas*, por medio de los cuales se crea la figura del *Asesor Tecnológico* dependiente de cada Comunidad, conformando de esta manera una red Asesora por todo el territorio nacional.

El nuevo marco en el que se desenvuelve el CDTI, permite *tres tipos de adecuación financiera* para llevar a cabo un proyecto de Innovación Tecnológica de una entidad:

- Participar a *riesgo y ventura* en programas y proyectos de desarrollo tecnológico o de diseño industrial.
- Concesión de *créditos privilegiados.*
- Participar en operaciones de *capital-riesgo.*

Cada una de estas actuaciones da lugar a diferentes formas de contrataciones con la empresa que haya presentado el proyecto. Las características más destacadas de estas actuaciones se describen en el Manual sobre *ACTUACIONES Y SERVICIOS*, publicado por el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI) (1984), del Ministerio de Industria y Energía.

3. Aspectos o medidas de carácter legal

a) *Patentes de especies (vegetales o animales) y procesos. Contratos de cesión de tecnología*

Las invenciones incluyendo fenómenos biológicos o afectando a los mismos, pueden tener lugar en campos muy diferentes, tales como: procesos fermentativos, enzimáticos, procesos anticontaminación, procesos de extracción de minerales, de tratamiento de aguas residuales, etc.

En la mayoría de los campos de los procesos biológicos se han concedido patentes al igual que en otros campos técnicos. Hay, sin embargo, aspectos en los que se plantean dificultades desde el punto de vista legal. Uno de estos aspectos es la concesión de patentes de productos a nuevos microorganismos, estando aún esta cuestión en discusión.

La investigación biológica ha producido en los últimos años técnicas como la del DNA recombinante o la de hibridomas para la producción de anticuerpos monoclonales, que permiten el desarrollo de nuevas formas de vida, y por tanto, proporcionan elementos para la legislación sobre patentes.

En lo que sigue se han tenido en cuenta los criterios que sobre la concesión de patentes existen en la mayoría de los países del bloque occidental y en particular en los firmantes de la Convención de Munich (MPC), entre los que se encuentra España, que ha conseguido un período transitorio hasta 1992, momento en que se verá obligada a su ratificación y consiguiente aplicación.

a.i. *Patentes de Producto para nuevas especies*

De acuerdo con la Convención de Munich las variedades de plantas o animales o los procesos biológicos destinados a la producción de las mismas no son patentables. Sin embargo, este criterio no se aplica a los procesos microbiológicos ni a los productos derivados de ellos.

Con respecto a la patentabilidad de microorganismos de acuerdo con MPC, existen en general dos criterios: o bien, las mutaciones genéticas son procesos microbiológicos y el resultado de tales procesos, un microorganismo mutado, es patentable; o los microorganismos no son ni plantas ni animales dentro del significado de la convención y, por tanto, patentables.

Tanto si se considera un criterio como otro, las patentes pueden ser concedidas para los propios microorganismos por medio de patentes de producto o proceso. Un requerimiento importante para que la concesión de derechos tenga lugar es la *repetitividad*.

Con respecto a este requisito existen diferencias; en Alemania la Corte Suprema considera la repetitividad como un procedimiento reproducible capaz de producir el nuevo microorganismo con razonables posibilidades de éxito y ha indicado expresamente que para asegurar una patente de producto para un microorganismo no basta con hacer previamente el depósito del mismo.

La práctica en las divisiones examinadoras de la Oficina Europea de Patentes (EPO) para conceder un derecho está esencialmente gobernada por las Reglas para el Examen. De acuerdo con ellas se pueden obtener patentes, no sólo para procesos con microorganismos, sino también para los propios microorganismos cuando se producen por un proceso microbiológico. Hasta 1981, esta regla terminaba con la expresión: «en el caso de un proceso microbiológico debe prestarse especial atención al criterio de repetitividad».

En diciembre de 1981 la presidencia de la EPO ha modificado esta regla que ya ofrecía la posibilidad de interpretar en sentido lato la patente de producto para microorganismos. La modificación sostiene que la propagación del microorganismo ha de ser considerada como un proceso microbiológico. Como consecuencia, los microorganismos pueden ser patentados *per se*, de la misma manera que cualquier otro producto de un proceso microbiológico. La regla modificada señala «como para los microorganismos depositados, según términos de la regla 28, la repetitividad está asegurada

por la posibilidad de tomar muestras, no es necesario señalar otro proceso para la producción del microorganismo».

De esta manera, la EPO garantiza derechos de patentes para los microorganismos «*per se*», el requerimiento de repetitividad se satisface en el depósito del microorganismo y la posibilidad de obtener muestras. Aunque este sistema deberá ser confirmado por los Tribunales de Apelación en posibles casos de oposición.

En las invenciones para las que se concede una patente de producto no es suficiente que el inventor solo proporcione una muestra del producto sin indicar el método de producción sin el cual no queda asegurada el uso de la invención, incluso una vez que haya expirado el período de protección. Existe, sin embargo, una diferencia fundamental entre microorganismos y otros productos, gracias a su forma de propagación, cualquier parte interesada puede propagarlo tantas veces como sea necesario.

La protección por patente de producto es necesaria para los nuevos microorganismos, de la misma forma que para los productos químicos, y resulta aún más importante para los microorganismos que para otros productos ya que con una pequeña muestra de los mismos proporciona un medio inagotable para su producción. El proporcionar un método que sea repetitivo para la producción de un nuevo microorganismo es un requerimiento que excluye a nuevos microorganismos de derechos de patente *per se*, ya que todos los nuevos microorganismos deben ser obtenidos por autoreplicación. La admisión de una demanda incluyendo una simple caracterización de microorganismos conduce a una demanda de la forma «Microorganismo X, ATCC número». La cuestión es si esto es suficiente, y si el microorganismo así caracterizado por el indicativo de deposición permite que un experto sea capaz de reconocer en que se diferencia de otros, y por lo tanto, esta caracterización debe considerarse como suficiente.

a.ii. *Invenciones patentables en el campo del DNA recombinante*

De acuerdo con el principio básico de las técnicas del DNA recombinante, se libera un

gen de su complejo estructural y se instala en un organismo receptor asociado a otras moléculas de DNA que se conocen como vectores. Para esto se usa DNA procedente de plásmidos, fagos, virus, etc. y de esta forma genes procedentes de diferentes organismos, asociados a un vector apropiado, pueden expresarse en un organismo receptor; las células transformadas se pueden aislar de las no transformadas y clonadas las primeras. Los organismos transformados permiten la reproducción de la información genética externa, y si esta se expresa, la obtención de los productos requeridos.

Dentro de esta técnica deberían ser patentables los aspectos siguientes:

- a) Patentes de sustancias, proceso y uso.
 - Nuevos vectores con propiedades específicas.
 - Nuevas endonucleasas de restricción.
 - Nuevas ligasas de DNA.
 - Nuevos híbridos de moléculas de DNA.
 - Los organismos resultantes de una transformación.
 - Los genes insertados pueden expresarse en el nuevo organismo incluso a velocidades mayores que en su entorno natural; los productos que pudieran ser preparados de esta forma, pueden ser objeto de patente de proceso, o de producto en el caso de que aquellos fuesen nuevas composiciones de la materia.
- b) Patente de Proceso.
 - Nuevas técnicas para la introducción de vectores híbridos en un organismo receptor.
 - Las nuevas técnicas de selección y clonaje, así como nuevos medios de selección.
 - Equipos y aparatos que pudieran ser utilizados en estas tecnologías han de ser igualmente patentables, como modelos de utilidad.

a.iii. *Inventiones patentables en el campo de Anticuerpos Monoclonales*

La técnica de hibridomas se basa en el hecho de que linfocitos que no son capaces de propagarse fuera del organismo, pero que son capaces de producir anticuerpos, se fusionan con células transformadas que puedan propagarse pero que no producen anticuerpos. Las células híbridas resultantes heredan tanto, la capacidad de propagarse, como la de producir anticuerpos.

Dentro de este campo deben poder ser objeto de patente los aspectos siguientes:

- a) Patente de Proceso:
 - Nuevos procesos para aislamiento y purificación de linfocitos procedentes de animales inmunizados con un determinado antígeno.
 - Nuevas técnicas de fusión o de agentes que puedan promover la fusión.
 - Nuevas técnicas de selección, medios, etc.
 - Nuevas técnicas de cultivo para producir clones y anticuerpos monoclonales.
- b) Patente de Producto:
 - Nuevos tipos de células reproducibles capaces de fusionarse.
 - Los hibridomas.

a.iv. *Situación actual en distintos países*

En USA, tradicionalmente había sido solamente posible obtener patentes de protección para un microorganismo como parte de una patente de proceso. Sin embargo, en junio de 1980 el Tribunal Supremo concedió la primera patente para un microorganismo obtenido por técnicas de Ingeniería Genética. El Tribunal consideró que la invención humana debía también extenderse a organismos vivos, al igual que en los Plant Patent Acts que extienden los derechos de patente a semillas de plantas híbridas.

De acuerdo con esta línea de razonamiento se admite la idea de que las propiedades de

cualquier célula se determinan por la secuencia de su DNA. Por lo tanto, la US Patent Office está aceptando solicitudes de patentes de moléculas de DNA. Sin embargo, aún no se han concedido patentes en este campo. Igualmente dicha Oficina de patentes está en el proceso de escribir un manual para examinadores de solicitudes con objeto de orientarlos para posibles patentes en este área.

La situación en Europa Occidental y Japón, es parecida a USA. La mayoría de los países

están en situación de transición con respecto a esta tecnología. Algunas oficinas de patentes están aceptando solicitudes sobre microorganismos y materiales genéticos, pero transcurrirá algún tiempo antes de que estas patentes sean autorizadas. Se cree, por otro lado, que la decisión del Tribunal Supremo de Estados Unidos puede influir en las decisiones de los Tribunales Europeos. La situación en distintos países en cuanto a garantizar derechos de patentes en este campo se señalan en la Tabla X.

TABLA X

PATENTABILIDAD DE MICROORGANISMOS, MATERIALES GENÉTICOS Y PROCESOS EN EUROPA Y JAPON

País	Microorganismos	Materiales Genéticos	Procesos
Bélgica	Sí. (Deben ser genéticamente modificados mediante técnicas que supongan monoclonación)	Sí (Deben ser modificados mediante invención).	Sí
EPC (European Patent Convention)	Probablemente Sí (podría resultar más fácil que en la mayoría de las Oficinas de Patentes de cada país).	Probablemente Sí	Sí
Francia	Probablemente Sí	Sí	Sí
Italia	Sin decisión al respecto	Sin decisión al respecto	Sí
Japón	No	No	Probablemente Sí
Holanda	Probablemente Sí	Sí	Sí
Inglaterra	Probablemente Sí	Sí	Sí
Alemania Occidental	Sí. Tiene que ser nuevo organismo, no nuevamente descubierto. El proceso para su producción debe ser reproducible.	Sí	Sí
España	No	No	Sí

b) *Medidas que favorecen la investigación en Biotecnología*

La política de promoción industrial en España atiende, entre otros aspectos, a una serie de objetivos básicos de diferente naturaleza (sectoriales, de carácter regional, apoyo a la pequeña y mediana empresa, innovación y desarrollo tecnológico, fomento del empleo, etc.). En torno a los mismos se han ido configurando toda una serie de instrumentos, medidas y organismos específicos de actuación a través de los cuales se canalizan numerosos tipos de ayudas e incentivos a la inversión.

Estos se pueden clasificar por sus características específicas en dos grandes grupos: financieros y no financieros. Entre los primeros, con carácter de incentivos directos existen básicamente subvenciones, créditos y aportaciones financieras de carácter indirecto. Existe también una amplia gama de ventajas fiscales como bonificaciones, exenciones, desgravaciones, etc. Entre los incentivos y ayudas de tipo no financiero existe, asimismo, una amplia variedad que va desde la prestación de toda una serie de servicios de asistencia técnica, gerencial, asesoramiento financiero de documentación, etc., hasta un largo capítulo de otros incentivos diversos como regímenes especiales de contratación laboral, ayudas para la adquisición de suelo industrial, regímenes para la tramitación de fusiones de empresas, etc.

En el Anexo se resumen los distintos tipos de incentivos y ayudas asociados a los principales instrumentos y organismos de carácter general y dependientes de la Administración Central que los canalizan, si bien pueden existir otros específicos de las distintas Administraciones Autonómicas (Anexo VII).

c) *Normativa de Manipulación Genética*

A fin de facilitar la adopción de una normativa de manipulación genética se adjunta como Anexo VIII, un documento sobre directrices para la Investigación con DNA recombinante en Estados Unidos, CEE, Alemania Federal, Reino Unido, Francia, Suiza y Japón.

d) *Legislación para el uso de nuevas especies*

La evidencia experimental de estos últimos años en ingeniería genética ha hecho disminuir la preocupación inicial por la seguridad de este tipo de tecnología. Se ha comprobado, en términos generales, que aunque los peligros potenciales eran razonables, en la práctica no se han dado. Incluso, se ha advertido que las nuevas células originadas por transformación de genes no tienen ninguna ventaja selectiva respecto a la célula original, sino todo lo contrario, siendo un problema actual el cómo conservar estos nuevos genes para evitar la pérdida de las ventajas de producción que se habían conseguido.

Debido a los riesgos posibles, es necesario tomar precauciones en este tipo de trabajos para evitar escapes incontrolados y proteger el ambiente de las nuevas cepas bacterianas originadas por esta tecnología. Actualmente se dispone de varios medios para disminuir la probabilidad de que una de estas nuevas cepas escape al control y, por lo tanto, disminuir aún más el riesgo de que una de estas cepas sea patogénica para los animales y para el hombre. Los medios de seguridad empleados son de dos clases: medios físicos y medios biológicos.

Los medios físicos para efectuar este tipo de experimentación se han recogido en la Guía de *National Institutes of Health (USA)*. Los medios van desde los métodos clásicos utilizados para experimentos microbiológicos (llamados niveles P₁ y P₂), hasta los métodos más cuidadosos empleando cabinas especiales, habitaciones a presión reducida, aislamiento, etc., utilizados para experimentación de los agentes implicados en la guerra biológica (llamados P₃ y P₄). Nadie espera que estos medios físicos sean perfectos y de hecho los que trabajan, incluso en los niveles más protegidos, terminan siendo infectados por los microorganismos, por lo que se les vacuna previamente.

La falta de confianza en la efectividad total de los medios físicos, ha hecho que se consideren medios biológicos como otro método adicional para aumentar la seguridad. Estos métodos biológicos se centran en evitar el

crecimiento de las cepas mediante el uso de huéspedes incapaces de crecer en condiciones difíciles de encontrar fuera del laboratorio. Entre los medios utilizados están:

— La utilización de huéspedes que son menos infecciosos para el hombre (por ejemplo *B. subtilis*, en vez de *E. coli*).

— La utilización de huéspedes para los que existen vacunas.

— La utilización de huéspedes con varias alteraciones que dificultan su supervivencia fuera del laboratorio.

— mutaciones que los hacen inviables si no existen ciertos nutrientes en el medio;

— mutaciones que los hacen dependientes de altas temperaturas para crecer;

— deleciones completas de los genes necesarios para sintetizar nutrientes;

— acumulación de varias de estas alteraciones.

— La utilización de vectores que sólo puedan propagarse en huéspedes con caracteres muy peculiares (cepas supresoras).

En conclusión, se recomienda que:

— Aquellos que deban tomar parte en experimentación de ingeniería genética deberán seguir un curso riguroso sobre medidas de seguridad.

— Los programas de investigación deberán incluir métodos de evaluación y control del impacto de los experimentos en las personas que trabajan en ellos y en el medio ambiente que les rodea.

— Cualesquiera leyes deberán hacerse cumplir a todos los laboratorios, tanto industriales como universitarios.

— Los experimentos que llevan aparejados un mayor riesgo, deben limitarse a los laboratorios mejor equipados, en los que, al menos, deberá existir un nivel de seguridad P₃.

Estas ideas deben servir de base para el establecimiento de una legislación «ad hoc» respecto al uso de nuevas especies.

4. La Cooperación Internacional

Los avances científicos y tecnológicos especialmente en el campo de la Ingeniería Genética han abierto para la Biotecnología un campo tan amplio de nuevas oportunidades que ésta ha adquirido un grado de eficacia tal que la han convertido en una de las más prometedoras tecnologías. Las repercusiones actuales y potenciales de la Biotecnología sobre las economías a través de la producción agraria e industrial y sobre el nivel de vida de los pueblos han determinado un gran interés a escala nacional y en términos de cooperación internacional⁵.

Se ha reconocido que, mediante la interacción de las comunidades científicas y tecnológicas de diversos países se podría ampliar el campo de aplicaciones de la Ingeniería Genética y la Biotecnología y mucho más rápidamente en beneficio de todos los países desarrollados o en vías de desarrollo.

Por otro lado, algunos países de nivel tecnológico muy alto han manifestado alguna resistencia a una transferencia no discriminada de tecnología. Esta actitud, justificable tal vez en algunos casos, no tiene sentido en un número importante de tecnologías en las que la competencia no puede existir ya que corresponden específicamente a las circunstancias de los países en desarrollo y que por falta de demanda no son atendidas a pesar de que son necesarias para elevar el nivel de vida de esos pueblos. En estos casos el desarrollo y aplicación de estas tecnologías sólo será posible mediante los esfuerzos nacionales y de cooperación internacional.

Con esta finalidad, la Organización de Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial (ONUDI), ha realizado un gran esfuerzo para establecer un Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIIGB).

⁵ «Draft Report on Exchange of Views with Expert on the Implications of Advances in Genetic Engineering for Developing Countries» Viena 1981.

Tras varias reuniones, entre las que hay que destacar la de Belgrado en diciembre de 1982 y la de Madrid en septiembre de 1983 a nivel de Ministros Plenipotenciarios, se aprobó el establecimiento del CIIGB, que en principio, tendrá dos unidades operacionales, una en Trieste (Italia) y otra en Nueva Deli (India).

Los acuerdos suscritos por España y otros veintiún países (en su mayoría en vías de desarrollo) confieren el CIIGB un carácter de centro de referencia con una vocación de apoyo al fomento de la Biotecnología en los países en desarrollo, mediante la realización de proyectos de investigación concretos y actividades de formación de personal científico.

España ofertó la creación en Madrid de una posible unidad operacional del CIIGB especializada en tecnología agraria vinculada a un Centro Nacional de Ingeniería Genética y Biotecnología que es uno de los objetivos del presente Programa Movilizador.

La aceptación de dicha oferta junto con la de otros países fue aplazada a un futuro no determinado y condicionada en cualquier caso por la calidad y funcionamiento del Centro Nacional.

Otra vía de cooperación internacional ha surgido de los países más desarrollados que no participaron en la iniciativa de ONUDI y que consiste fundamentalmente en el establecimiento de una red de centros de referencia, con el fin de intercambiar información, realizar una planificación conjunta evitando duplicidades y atender a la formación de científicos en campos especializados de personal de los países participantes y de otros en vías de desarrollo.

Nuestro país que ha sido invitado a participar en este tipo de cooperación, podrá hacerlo en buenas condiciones cuando lo aconsejen las circunstancias y evidentemente después de establecido el Centro Nacional.

III. OBJETIVOS DEL PROGRAMA

El Programa Movilizador sobre Biotecnología se concibe como el comienzo de un programa de acción del Gobierno a más largo plazo y se limita en esta fase a un período de tres años. El objetivo general es atraer a la Comunidad Científica y a las Empresas hacia las técnicas y la investigación que constituyen la base de la Biotecnología, con el fin de crear un clima que permita a nuestro país participar en el desarrollo de la agricultura, la industria y la protección del medio ambiente que va a tener lugar de modo inmediato y en las próximas décadas, mediante el desarrollo de biotecnologías propias.

Los objetivos a cumplir prioritariamente por el Programa Movilizador son de tipo general, y se refieren al desarrollo de mecanismos que actúan sobre el sistema científico, incluyendo Universidades, OPIS y Centros de Empresas y otros de carácter más específico, como es la creación de un Centro Nacional de Ingeniería Genética y Biotecnología.

Los objetivos se pueden encuadrar en los siguientes apartados:

1. **Formación de personal** especializado, lo que implica la colaboración de las Universidades y los Centros de Investigación pluridisciplinarios.

Se pretende *ampliar en lo posible los currícula* de Licenciados en las Ciencias Básicas y de Ingenieros y Técnicos con materias que tienen una mayor incidencia en Biotecnología, tales como Microbiología, Manipulación Genética, Enzimología y Fisicoquímica de proteínas, Fermentación e Ingeniería de Procesos, etc.

Por otro lado, mediante la impartición de cursos teórico prácticos, *formar especialistas* en las distintas técnicas y *fomentar la formación de personal investigador*, confiriendo un carácter prioritario a la concesión de becas para la obtención del grado de doctor y la realización de trabajos postdoctorales.

2. Apoyar mediante la concesión de **ayudas económicas en régimen competitivo** a los Organismos de Investigación y Universidades para el desarrollo de infraestructuras (instrumentación y facilidades) y proyectos de investigación en los campos científicos y técnicos que sirvan fundamentalmente de base a la Biotecnología.

3. En función de las necesidades detectadas y las posibilidades científicas y tecnológicas del país, se pondrá un especial interés en los siguientes *campos, que tendrán un carácter prioritario*:

General

Desarrollo de sistemas de manipulación genética en organismos de interés en Biotecnología.

Area de Agricultura y Alimentación

Mejora Genética de especies vegetales.
Fijación de Nitrógeno.
Mejora de procesos de fermentación (vinos, lácteos, bebidas fermentadas).
Mejora cultivos de arranque.
Bioconversión de materiales lignocelulósicos. Biomasa.
Plaguicidas.

Area de Sanidad

Antibióticos de nueva generación.
Derivados de la inmunología: vacunas, reactivos diagnóstico, antígenos y alérgenos.
Proteínas de la sangre.
Péptidos, proteínas y enzimas.

Area de Industria

Sales metálicas obtenidas por lixiviación.
Recuperación metales pesados.
Acidos orgánicos.
Aminoácidos.
Bioconversión.

Biodegradación y control de polución

Biotransformación de residuos y efluentes.
Lagunación para biodepuración de aguas.
Eliminación de metales pesados y tratamiento de vertidos industriales:

4. Establecer, de acuerdo con la CAICYT, el CDTI y otros fondos de la Administración, un **Programa de apoyo a las empresas** para que por sí mismas o en colaboración con los Centros estatales o regionales de investiga-

ción, lleven a cabo Planes de investigación o desarrollo encaminados al fomento y aplicación de Biotecnología a sus sistemas de producción industriales o agrarios.

Igualmente se financiará la constitución de Asociaciones cooperativas que tiendan a aunar esfuerzos en materia de investigación.

5. Creación de un Centro Nacional de Ingeniería Genética y Biotecnología.

El Centro se pretende que tenga un carácter unitario en cuanto a la planificación y coordinación de la investigación, pero con varias unidades operativas. En principio se prevé el establecimiento de instalaciones o laboratorios en Madrid, y la constitución de unidades de investigación asociadas funcionalmente al centro, específicamente en las zonas del país con mejores condiciones de infraestructura y comunidad científica y tecnología en el campo.

La unidad de Madrid además de un carácter general, surge con una vocación internacional derivada de compromisos adquiridos por nuestro país en organismos tales como ONUDI.

Las Unidades pueden tener un carácter especializado y estar vinculadas a las Universidades y OPIS próximos, así como a los Gobiernos Autonómicos en la medida que se convenga en cada caso.

6. Administración y Financiación.

El Ministerio de Educación y Ciencia, a través de la Dirección General de Política Científica y de la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica, con la colaboración de los Ministerios de Industria y Energía, Agricultura, Pesca y Alimentación, de Sanidad y Consumo y del de Obras Públicas y Urbanismo (a través de la Dirección General del Medio Ambiente y Ordenación del Territorio), creará las estructuras y organización y dispondrá los medios financieros para llevar a cabo con éxito el Programa Movilizador.

En lo que se refiere a la estructura, se crearán dos comisiones:

a) *Comisión Rectora* de carácter interministerial, en la que estarán representados los cuatro (o cinco) Ministerios implicados en la marcha del Programa, que se responsabilizará de las decisiones de carácter administrativo y sancionará, en su caso, las que le proponga la Comisión Científica.

b) *Comisión Científica*, que estará constituida por científicos, tecnólogos, y expertos

en estrecha vinculación con el Gabinete Técnico de la CAICYT, y utilizará sus mecanismos de evaluación científica. Se responsabilizará de los aspectos científicos del Programa y de las labores de seguimiento de los resultados y de la marcha del mismo.

c) Los medios financieros disponibles para el desarrollo del Programa en los distintos apartados, se recogen en el cuadro siguiente:

(En millones de pesetas)

	1.º año 1984	2.º año 1985	3.º año 1986	Totales apartados
Formación de Personal	50	60	70	180
Promoción de conocimientos		90	100	190
Líneas prioritarias y proyectos con empresas		100	100	200
Centro Nal. de Ingeniería Genética y Biotecnología	400 150 (*)	600 150 (*)	750 150 (*)	1.750 450
TOTALES AÑO	600	1.000	1.170	2.770

(*) Contribución MINER.

No se incluyen contribuciones CSIC (\cong 200 millones/año) y otros Ministerios.

IV. PROGRAMA DE ACTUACION

I. CREACION DEL CENTRO NACIONAL DE INGENIERIA GENETICA Y BIOTECNOLOGIA

a) Relaciones Institucionales

- a.1. El CENIGYB se crea como una acción específica del Programa Movilizador de Biotecnología.
- a.2. El CENIGYB se adscribe al CSIC quien asume la administración y gestión del Centro, aunque debido a su carácter de Centro Nacional tendrá un status jurídico especial, que garantice una vinculación y participación de otros Departamentos ministeriales además del MEC (ver h.).
- a.3. La financiación de la construcción del edificio del CENIGYB y de su equipamiento correrá a cargo del Programa Movilizador a través de la CAICYT, del CSIC y de los Ministerios interesados.
- a.4. La financiación del mantenimiento y de la actividad del CENIGYB se realizará por la CAICYT a través de sus programas, el CSIC y los Ministerios inte-

resados, además de a través de los recursos propios generados por su actividad científica.

b) Objetivos

- b.1. Desarrollar investigación por programas en el ámbito de la biotecnología, especialmente en investigación básica orientada hacia los sectores de la sanidad (humana y animal), agricultura y alimentación, «química-fina», y aprovechamiento de residuos y subproductos. La investigación del CENIGYB debe tener una proyección y vinculación importante con los sectores industriales o de servicios españoles.
- b.2. Desarrollar una labor docente teórica y práctica en el ámbito de la biotecnología. La vertiente docente del CENIGYB se proyectará tanto en el mundo académico (formación de tercer ciclo) como industrial (formación de personal técnico y especializado).

El CENIGYB será un centro de formación y perfeccionamiento de personal científico en las técnicas de la biotecnología y posibilitará la estancia por períodos cortos de investigadores españoles y extranjeros para el aprendizaje de técnicas, reciclaje, etc.

- b.3. El CENIGYB será un Centro de referencia y mantenimiento de cultivos tipo de microorganismos, vectores para ingeniería genética y líneas celulares.
- b.4. El CENIGYB desarrollará funciones de asesoramiento y asistencia para la Administración y el sector privado en temas de biotecnología.
- b.5. El CENIGYB podrá promover la puesta en marcha de otros Departamentos o Centros de biotecnología en otras regiones, pudiendo crearse una red de Centros o Departamentos asociados.

c) Localización del CENIGYB (Unidad operativa de Madrid)

- c.1. El CENIGYB se puede construir en una parcela cedida al CSIC por la Universidad Autónoma de Madrid en el campus de Cantoblanco, de dicha Universidad de Madrid.

d) Estructura científica del CENIGYB

- d.1. La consecución de los objetivos del CENIGYB requiere la existencia de grupos de investigación en los siguientes campos:
 - Genética molecular (ingeniería genética y expresión génica).
 - Inmunología (anticuerpos monoclonales).
 - Bioquímica industrial.
 - Microbiología industrial.
 - Biología molecular y celular de vegetales.
 - Ingeniería bioquímica.

- d.2. El CENIGYB debe contar con un Departamento analítico e instrumental (microscopía electrónica, RMN, masas, química y física de biopolímeros, «cell sorting», etc.). Este Departamento debe concebirse como una unidad integrada en los programas de investigación del Centro y debe también atender la demanda científica externa al Centro.

- d.3. El CENIGYB debe contar con una serie de servicios generales e instalaciones de planta piloto, invernadero, animalario y terminal de banco de datos.

e) Personal del CENIGYB

- e.1. La calidad de la investigación del Centro requiere una cuidadosa selección del personal científico, técnico y auxiliar.

- e.2. El núcleo inicial del personal del CENIGYB se puede constituir por la agrupación de personal del CSIC en diferentes Institutos, de personal universitario y de personal científico de otros OPIS. La incorporación del personal del CSIC no plantea problemas administrativos, mientras que la incorporación de personal universitario y de otros OPIS puede requerir una acción específica de tipo administrativo, para garantizar la incorporación de este personal al Centro en dedicación exclusiva. Un problema evidente es la no homologación de las retribuciones del personal procedente de diferentes organismos. El catálogo de personal científico trabajando actualmente en el ámbito de la Biotecnología puede ser una guía para la formación del núcleo del CENIGYB.

- e.3. La índole de las tareas a realizar en el Centro, tanto a nivel científico como técnico y auxiliar, puede justificar la existencia de la necesaria flexibilidad para la contratación de personal para el mismo.

e.4. La definición como prioridad por parte del Gobierno del Desarrollo de la Biotecnología y el papel dinamizador del CENIGYB para este desarrollo, requiere y justifica la dotación de una serie de plazas de personal investigador, técnico y auxiliar en el CSIC para su adscripción al CENIGYB. Estas plazas permitirán la incorporación al Centro de personal altamente cualificado que se encuentre en España y en el extranjero y que es necesario para cubrir algunas de las Unidades de investigación que se relaciona en d.1. y para el Departamento que se relaciona en d.2.

e.5. Una estimación tentativa del número máximo de personal trabajando en el CENIGYB sería de 220-260 personas (40 científicos, 40 técnicos superiores y medios, 40 auxiliares, 100 becarios —pre y postdoctorales—, 10-15 administrativos, 10-15 laborales y 5-10 profesores o investigadores visitantes).

f) Estructura del edificio e instalaciones

f.1. La estructura del edificio está inspirada en el proyecto (a su vez procedente del CSIC) preparado para el Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología. Algunas de las características técnicas podrían obtenerse a partir de las especificaciones de UNIDO para el Centro Internacional.

f.2. Se propone un *Edificio Central* de 3 plantas de 2.800 m² y un semisótano de unos 1.500 m². Este edificio tendría una planta menos que la propuesta para el Centro Internacional. Se adjunta distribución funcional de cada planta. El Edificio II de unos 1.000 m², para planta piloto y otros servicios. Un invernadero modular ampliable. Un Edificio «ad hoc» para animalario. Es aconsejable prever en alguno de los edificios una zona de seguridad P₂ - P₃.

Se calcula necesaria una parcela de unos 10-15 mil m².

f.3. El Centro deberá contar con instalaciones de vapor, de agua desionizada-distilada, etc., así como un generador eléctrico para emergencias.

g) Financiación

g.1. El CSIC se haría cargo de la preparación de los terrenos y la infraestructura necesaria (explanación, traída de servicios, agua, luz, gas, etc.) (más de 100 millones de pesetas) (Realización en 1984).

g.2. La construcción del edificio se propone financiar por el Programa Movilizador (unos 600 millones) (Realización en 1984 y 1985).

g.3. El equipamiento del Centro (la estimación corresponde al 75 por 100 de lo presupuestado para el Centro Nacional, se puede evaluar en unos 600 millones de material nacional y 900 millones de material importado). Se propone financiar por el programa movilizador (70 por 100), el CSIC (15 por 100) y los ministerios implicados (15 por 100). La adquisición del equipamiento debería realizarse durante la construcción del edificio, para economizar costes y para ganar tiempo, sobre todo en el material importado. El gasto habría que realizarlo en 1984 y 1985.

g.4. La financiación para el mantenimiento del Centro durante los primeros cinco años se propone financiar por la CAICYT (proyectos y programas), CSIC (infraestructura y mantenimiento del Centro), otros Ministerios (proyectos y programas) y contratos con sector privado (proyectos y programas).

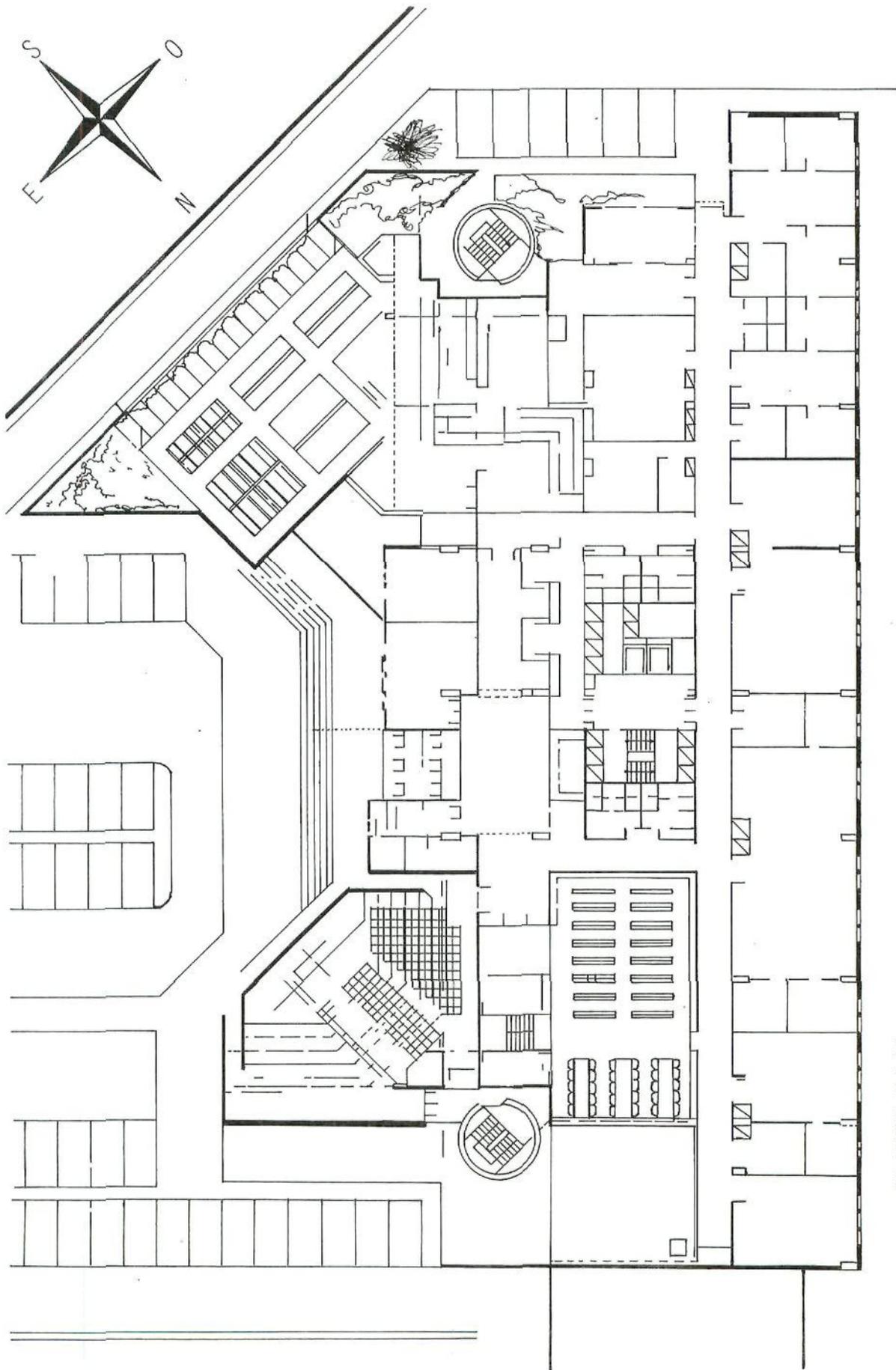
g.5. El personal del Centro recibirá sus remuneraciones con cargo al Organismo al que esté administrativamente adscrito.

h) Estatuto Jurídico

- h.1. El funcionamiento interno del Centro se somete a la reglamentación de los Centros del CSIC con las adecuaciones oportunas.
- h.2. Así, considerando el carácter nacional del Centro, se propone la existencia de un Patronato formado por representantes de los Ministerios implicados, un miembro de la Dirección del CSIC y el Director del CENIGYB.

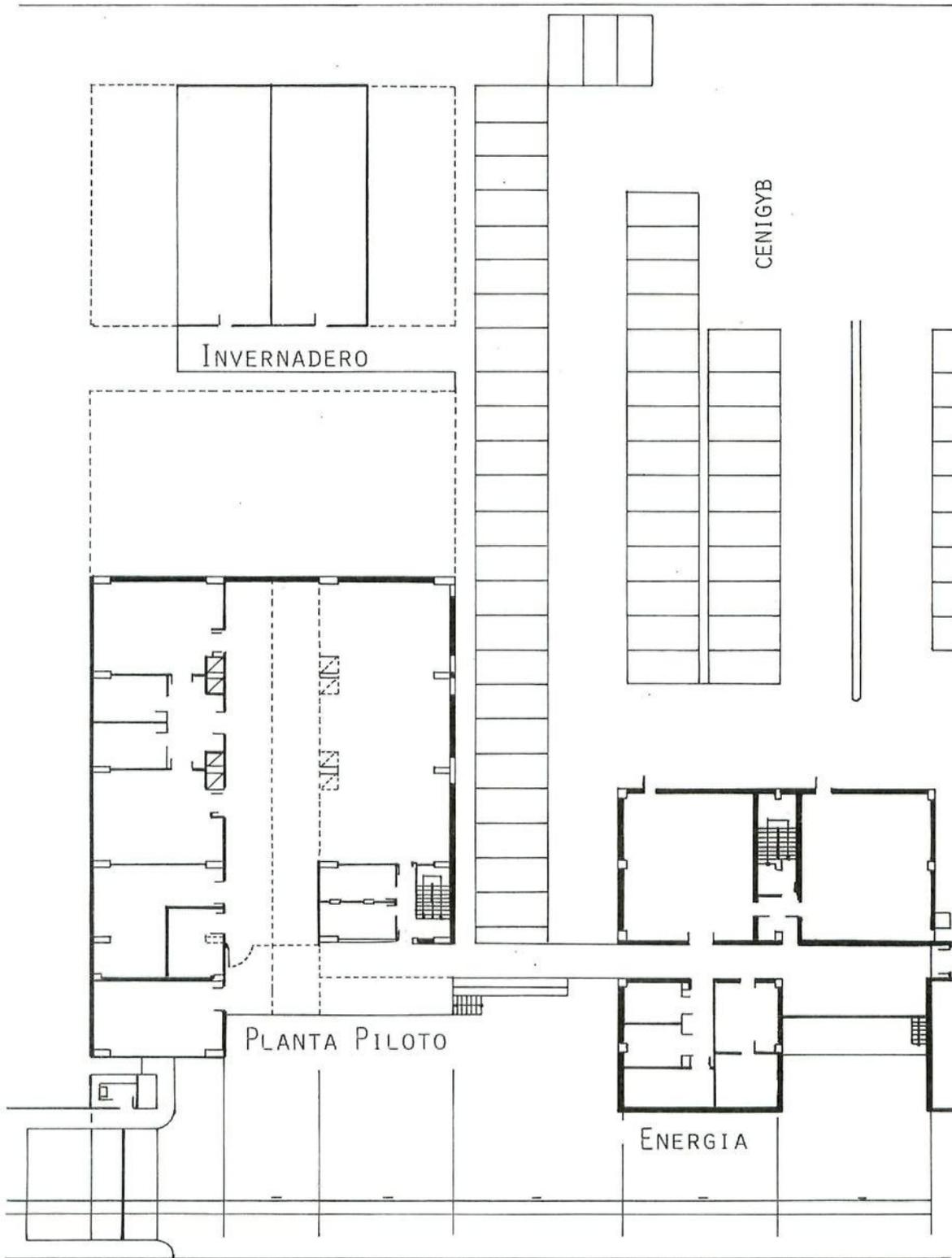
Las funciones del Patronato serían:

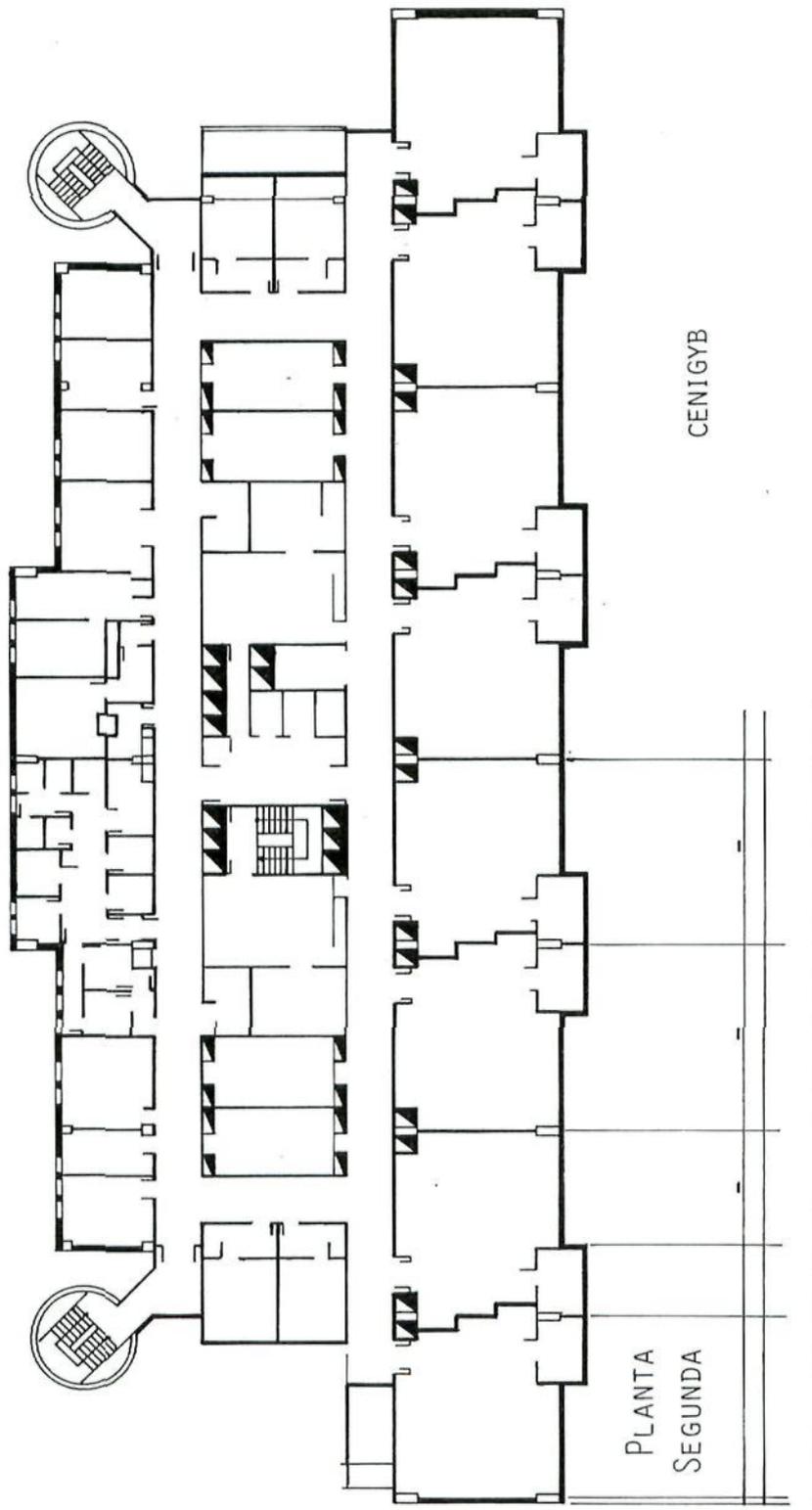
- a) Aprobar el presupuesto anual del Centro.
 - b) Aprobar la programación científica anual o plurianual del Centro.
 - c) Aprobar los criterios para la incorporación de personal al Centro.
- h.3. El Patronato será asistido para la realización de estas funciones por un Comité Científico Asesor nombrado por el Patronato, oído el Director del Centro y el Claustro Científico del mismo.



CENIGYB

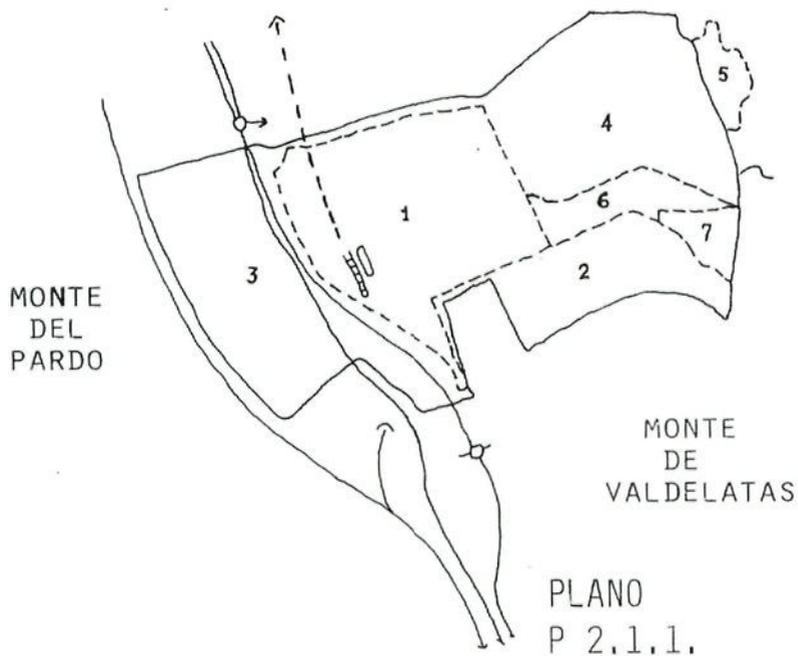
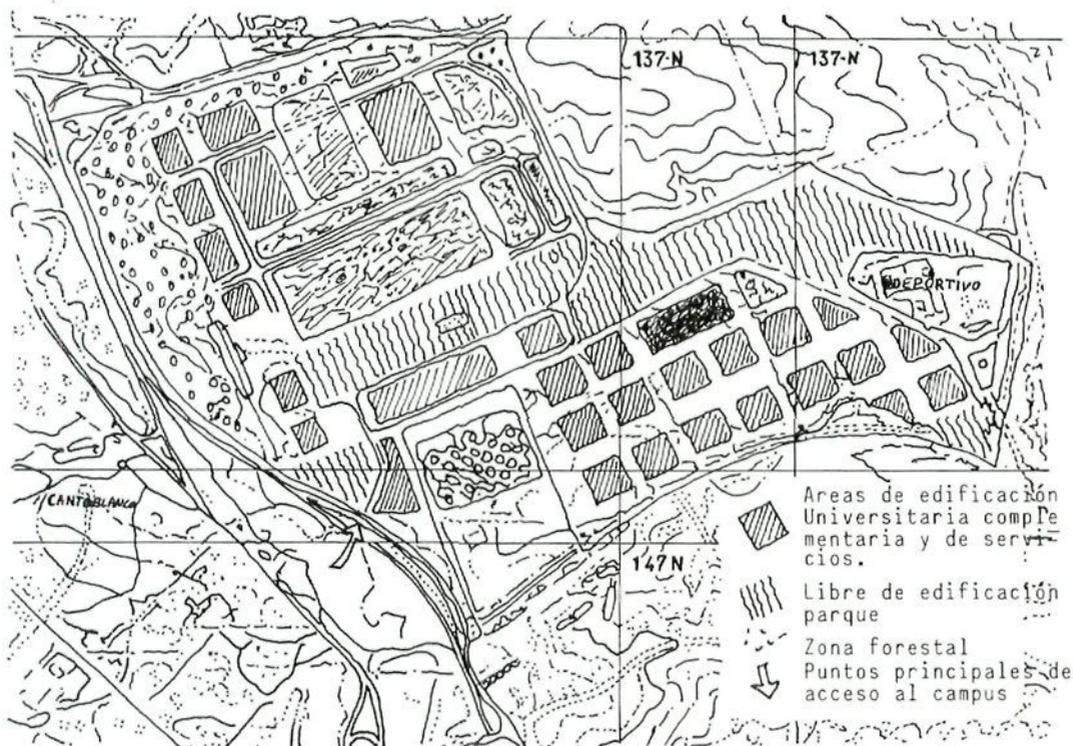
PLANTA BAJA





PLANTA
SEGUNDA

CENIGYB



PLANO
P 2.1.1.

DELIMITACION Y ZONIFICACION DEL CAMPUS

1. Zona consolidada
2. Zona de ampliación intensiva
3. Zona forestal
4. Zona de reserva Extensiva
5. Zona de reserva difensiva
6. Zona de vaguada libre de edificación
7. Instalaciones deportivas

2. ACTUACION SOBRE LOS OPIS-UNIVERSIDADES

a) **Financiación de Infraestructura**

El desarrollo de la Biotecnología requiere la ejecución de una serie de acciones para aumentar el nivel de equipamiento básico e infraestructura de instalaciones de las unidades de investigación que desarrollen una actividad continuada y reconocida en Biotecnología o que reorienten su actividad en el futuro hacia alguno de los campos de la Biotecnología.

Estas acciones pueden contemplarse a dos niveles:

- Unidades de investigación que se integrarán en el Centro Nacional y al que se incorporarán con los equipos instrumentales correspondientes, pudiendo considerarse esta infraestructura como parte de la inversión de creación del Centro.
- Unidades de investigación que no se integrarán en el Centro Nacional, pero que podrán asociarse al mismo. La selección de estas unidades se realizará en función de su historial, potencial y actividad científica.

La financiación del equipamiento e infraes-

tructura de estas unidades se realizará en función del volumen de los grupos de investigación y de las líneas de investigación que se ejecutarán durante los próximos años, teniendo en cuenta criterios de complementariedad, no duplicación y ubicación geográfica de las unidades.

La adjudicación de las ayudas podría realizarse mediante convocatoria libre dentro del Programa Movilizador. Alternativamente, podría realizarse a través de programas de investigación. (ver b).

Considerando unas 10-15 unidades de investigación que podrían beneficiarse de esta acción y una financiación media de 20 millones de pesetas por unidad, el presupuesto necesario sería de 250 millones de pesetas.

b) **Programas de investigación**

La ejecución de programas de investigación en los campos de la Biotecnología que se consideren prioritarios dentro del Programa Movilizador, constituye una de las acciones

más genuinas del mismo. El éxito del Programa Movilizador reside en la capacidad de orientar y reorientar a los grupos de investigación competentes hacia los temas prioritarios así como en incrementar el número y calidad de los proyectos que puedan plantearse como planes concertados-coordinados.

Los programas de investigación deberán tener como objetivo:

- i) La promoción general del conocimiento en las disciplinas básicas de la Biotecnología, la adquisición de experiencia práctica en la utilización de las diferentes metodologías y tecnologías, la mejora y el avance de estas metodologías y la formación de personal investigador y técnico.
- ii) La obtención de resultados «transferibles en algunos de los campos prioritarios de actuación que se prevé en el Programa Movilizador».

Las etapas que deberían contemplarse dentro de esta acción del Programa Movilizador, deberían ser:

1. Selección de Programas.
2. Convocatoria libre de proyectos de investigación dentro de los Programas seleccionados.

Los Programas de investigación deberían contemplar la participación de empresas públicas y privadas del sector a través de planes concertados-coordinados con algún OPI o Universidad.

c) Formación de personal y planes de ampliación de plantillas

c.1) Formación de personal

Un aspecto de la formación de personal a nivel universitario se trata en el punto II.3 del Documento global sobre el Programa Movilizador de Biotecnología.

Debe mantenerse dentro del Plan de Formación de Personal Investigador (PFPI) un porcentaje significativo de becas a nivel predoctoral para el tema prioritario, Biotecnología. Alternativamente, los proyectos de investigación

subvencionados por el Programa Movilizador podrían contemplar en el capítulo de personal la posibilidad de dotar becas, con lo que se garantizaría la formación de personal a nivel predoctoral en temas y líneas de investigación previamente seleccionadas y aprobadas.

Se deben canalizar a través de los convenios de cooperación internacionales y a través del Programa Movilizador, fondos para dotar becas a nivel postdoctoral en el extranjero, así como ayudas para estancias de corta (hasta 3 meses) y larga (un año) duración para investigadores de OPIS y Universidades con objeto de aprender y/o adaptar técnicas, desarrollar trabajos específicos, reciclaje temático y/o de especialidad, etc., tanto en centros españoles como extranjeros.

El Centro Nacional y los centros asociados desarrollarán cursos técnico-prácticos de especialización y facilitarán estancias de investigadores visitantes.

El Programa Movilizador contemplará la formación de personal técnico y tratará de elaborar programas de formación profesional a través del P.P.O. en especialidades de interés en Biotecnología.

c.2) Planes de ampliación de Plantillas

El aumento de infraestructura de personal investigador ya formado en los diferentes campos de Biotecnología constituye una acción de gran rentabilidad del Programa Movilizador. Debe destacarse la existencia, tanto en España como en el extranjero, de personal de gran calidad que sería importante poder incorporar a la comunidad científica española.

La creación del Centro Nacional debe acompañarse de la dotación de plazas al Organismo que gestione el Centro para incrementar los recursos humanos iniciales en las áreas de investigación donde existan carencias importantes y que permitan una incorporación escalonada de científicos y técnicos.

Los OPI y Universidades que participan a través de sus unidades de investigación asociadas al Centro Nacional, deberán también

poder incrementar sus recursos humanos en Biotecnología a través de la dotación de plazas y de la readaptación de las plántillas existentes.

No deben abandonarse otras fórmulas de incorporación de personal investigador a través de la vía contractual.

3. ACTUACION SOBRE EL SECTOR INDUSTRIAL

A pesar de que los esfuerzos públicos y privados que se están realizando en investigación son relativamente importantes en comparación al nivel tecnológico del país y de que los instrumentos de financiación existentes cuentan en su conjunto con unos medios suficientes para financiar a la industria, los resultados obtenidos por el momento son escasos. Las empresas de capital español disponen de poca tecnología propia y dependen en grado excesivo de la importada.

El análisis de esta situación, pone de manifiesto una serie de deficiencias que existen en este ámbito y que conducen al escaso nivel tecnológico que hoy en día tenemos en general.

Como deficiencias más importantes pueden mencionarse:

- Estructura empresarial inadecuada:
 - A la amortización empresarial, en general, hay que añadir la escasa proyección internacional que impide rentabilizar los resultados a nivel mundial.
- Esfuerzos insuficientes y desaprovechados:

- Los recursos económicos totales empleados para la consecución de nuevos productos no son suficientes para garantizar resultados.
- Existe una división de medios humanos y materiales que origina duplicidades.
- El esfuerzo total público y privado del país está descoordinado.
- El potencial investigador de Centros Oficiales no está bien aprovechado, por falta de coordinación de fondos y programas.
- Escasa compensación estatal.
- Deficiente utilización de los medios de financiación:
 - El potencial financiador del CDTI apenas ha sido utilizado por determinadas industrias.
 - Sólo un pequeño porcentaje de las subvenciones del FISS van a parar a las empresas que trabajan en este área.

- Tan solo el potencial financiador de la CAICYT ha sido utilizado por algunos sectores y empresas.
- La financiación se realiza a título individual, sin que haya coordinación de esfuerzos en torno a grandes programas, por ello la importancia del Programa Movilizador.
- Legislación actual poco favorable, sobre todo desde el punto de vista fiscal, arancelario y de propiedad industrial.

Objetivos y Líneas de Actuación

Razones tecnológicas y económicas aconsejan el que en la medida de lo posible y dentro de las lógicas limitaciones, los países tiendan a un autoabastecimiento del producto, en este caso provenientes de la Biotecnología, o por lo menos al mantenimiento de una cuota de mercado compatible con los objetivos del país. Sin embargo, en España, en los últimos años se está dando el proceso inverso, causado, en gran parte, por la escasa tecnología con que cuenta la industria española.

Se considera, por consiguiente, que es ya urgente el que la Industria Biotecnológica española desarrolle una tecnología propia que genere nuevos productos y procesos, que le permita mantener una parcela importante del mercado interior y competir en el extranjero, para garantizar así su continuidad ante la alarmante y progresiva dependencia extranjera que padece este sector.

Para alcanzar este difícil objetivo, es preciso dirigirse en las siguientes líneas de actuación:

- Aprovechar óptimamente el potencial investigador existente.
- Incrementar los gastos en investigación tanto en el sector público como privado.
- Adaptar la legislación vigente de forma que se favorezca el desarrollo tecnológico.
- Medidas de fomento tecnológico (investigación y desarrollo) para las industrias.

- Con independencia de la necesaria estructuración del sector farmacéutico que le permita alcanzar un aceptable dimensionado empresarial, para conseguir el objetivo señalado anteriormente, y en coherencia con las líneas de actuación propuestas, se cree necesario la adopción de las siguientes medidas:
 - Determinación y establecimiento de programas interesantes (véase lista de prioridades).
 - Coordinación de esfuerzos y medios, de fondos y programas que eviten duplicidades y despilfarros.
 - Aplicación de un importante porcentaje de la investigación biotecnológica y de áreas afines de los Centros Públicos o programas coordinados con las industrias interesadas (oferta científica y tecnológica).
 - Creación de Centros Homologados para ensayos y pruebas necesarias para el registro y autorización de comercialización de nuevos productos.
- Incremento de ayudas financieras del Estado:
 - Asignando una importante dotación del CDTI para los sectores implicados.
 - Movilizando un mayor porcentaje del FISS para este tipo de empresas.
 - Manteniendo la dotación de la CAICYT para Planes Concertados y Concertados-Coordinados.
 - Ampliable, según Anexo IX.
- Mejora del funcionamiento de los instrumentos de financiación actualmente existentes, en cuanto a selección y seguimiento de programas.
- Prioridad en la adquisición por parte del Estado de los productos derivados de la investigación y desarrollo en España.
- Incremento de la incentivación fiscal:

- Ampliación de los límites de deducción de la cuota de los impuestos de sociedades de los gastos de investigación.
- Tratamiento fiscal preferente a los ingresos de investigación.
- Desgravación por inversiones en sociedades que realicen actividades de investigación.
- Introducción de medidas arancelarias:
 - Elevar al máximo las bonificaciones aplicables a la importación de equipos para I-D.
 - Agilizar el sistema de la tramitación de licencias de importación para estos equipos.
- Actualización de la legislación sobre propiedades industriales coherente con la futura integración en la CEE pero protegiendo la investigación española.
- Fomento de la exportación de tecnología, mediante la divulgación de los recursos tecnológicos en los países en vías de desarrollo.
- Estudio de las exigencias a las empresas de capital extranjeras ubicadas en España en el ámbito tecnológico.

4. ACTUACION SOBRE EL DESARROLLO EN COMUNIDADES AUTONOMAS

Las posibles *actuaciones del Programa a nivel regional*, se centran fundamentalmente en:

a) Coordinación y concentración de esfuerzos a nivel regional o local mediante la creación de una unidad operativa CENIGYB, cuando, como se ha detectado en algunas Comunidades, hay núcleos de trabajo con una producción científica abundante y notable por su calidad y con un grado de especialización importante.

b) La potenciación de los recursos científicos existentes, cuando por diversas circuns-

tancias la infraestructura científica no esté lo suficientemente desarrollada, se tratará de apoyar a los grupos de trabajo de calidad, mediante los planes de formación de personal investigador, programas de creación de infraestructuras y financiación de planes de investigación que permitan una mayor aproximación al entorno socioeconómico y al CENIGYB.

c) En colaboración con las Administraciones Autónomas, se fomentará la creación y potenciación de grupos de trabajo, Centros de Investigación de responsabilidad mixta autonómica o local, así como la coordinación de los mismos con los trabajos del CENIGYB.

5. MECANISMO DE VALORACION DE LA INVESTIGACION DESARROLLADA. SEGUIMIENTO DEL TRABAJO REALIZADO Y EVALUACION DEL MISMO

Nuestro país no cuenta actualmente con una infraestructura adecuada para un aprovechamiento óptimo de la investigación científica y técnica que realiza en los Centros Públicos de Investigación y Universidades.

Sin duda escapa a las posibilidades de un Programa Movilizador sobre Biotecnología la creación de un *organismo estatal* que realice las funciones «*de valorización de la investigación*» en los aspectos económicos y sociales, y que sirva además de nexo entre las necesidades de la empresa nacional y extranjera y de la sociedad en general y la investigación financiada con fondos públicos.

Sin embargo, en tanto no se logre la creación del citado organismo, se propone, con la colaboración del CDTI, CAICYT, la Dirección General de Innovación Industrial y Tecnología, el CSIC e INIA, establecer núcleos o secciones de valorización de la investigación

y desarrollo en Biotecnología y las ciencias que constituyen su fundamento, en estrecho contacto con las empresas españolas de los sectores industriales y agrario.

Por otro lado, se estimulará la difusión de resultados, no sólo en las revistas científicas especializadas, sino mediante campañas de aproximación a los enseñantes, a niveles de educación básica y bachillerato y a los medios de comunicación.

Será responsabilidad de la Comisión Científica que se cree para el Programa Movilizador realizar periódicamente un seguimiento de la investigación realizada y evaluar de acuerdo con los objetivos del Programa y las medidas financieras empleadas, la marcha general del mismo con el fin de proponer, si fuera necesario, las correcciones que se consideren oportunas.

ANEXO I

PROBLEMAS PLANTEADOS EN LAS CIENCIAS CON MAYOR INCIDENCIA EN BIOTECNOLOGIA

A) Microbiología

En el fondo una de las características que distinguen a la Biotecnología de otras tecnologías próximas, es la aplicación de biocatalizadores como agentes de transformación química de materiales. Es evidente que los más importantes biocatalizadores en el momento actual son los microorganismos y algunas enzimas aisladas, ya que el empleo de células o tejidos de organismos superiores está en las etapas iniciales de desarrollo. Así pues, la Microbiología es una de las ciencias clave en Biotecnología, ya que en la mayoría de los casos el desarrollo de un proceso implica la selección de un microorganismo o biocatalizador apropiado, optimizar sus propiedades y las del entorno en el que tendrá que transcurrir el proceso.

1) *Microorganismos adecuados para la Biotecnología*

El número de microorganismos que se han explotado industrialmente es muy reducido en comparación con la gran variedad de especies conocidas.

Las razones para esta situación son múlti-

ples: por un lado la acumulación de conocimientos y know-how en ciertas levaduras y microhongos utilizados tradicionalmente; por otro, la concentración de los genéticos y bioquímicos microbianos en cinco o seis especies (síndrome «*Escherichia coli*») con el consiguiente abandono o falta de interés comparativo por organismos anaerobios, autotróficos, de crecimiento lento, que presentaban problemas de nutrición o problemas de manipulación.

En la actualidad estas posturas están cambiando y, estimulados por la demanda que pide soluciones a problemas concretos, los científicos están considerando para su utilización toda una nueva gama de microorganismos.

Se pueden esquematizar los criterios y razones para el empleo de microorganismos del siguiente modo:

- (1) Uso tradicional (levaduras y microhongos).
- (2) Conocimiento de su bioquímica y genética (*E. coli*).

- (3) Dificultades o no en crecimiento, alimentación y problemas de manipulación.
- (4) Necesidad de la función; (Rhizobium) inoculantes micorrizales —pesticidas microbianos— microorganismos halófilos.

Todo esto sugiere la necesidad de fomentar los estudios sobre Taxonomía microbiana y ecología descriptiva, ya que uno de los obstáculos con que puede encontrarse el biotecnólogo para solucionar un problema concreto, es el desconocimiento de la enorme riqueza de tipos y actividades microbianas.

El aislamiento de microorganismos y selección de los más apropiados, es fundamental para la innovación en microbiología industrial. En este sentido conviene considerar el desarrollo de:

Procesos de enriquecimiento por flujo continuo, necesarios para obtener organismos con propiedades preseleccionadas.

Procedimiento de ensayo sistemático (screening) para obtener productos de interés farmacéutico a partir de organismos⁶ (en su interior o en el medio) bien en el estado normal o después de someterlos a tratamientos (mutaciones).

Fermentaciones de cultivos mixtos, que implican el crecimiento de dos o más especies microbianas simultáneamente: ventajas, aplicaciones.

Conservación del germoplasma (microbiano); mediante el mantenimiento y extensión de colecciones de cultivos de carácter nacional y su conexión con las redes mundiales (World Data Centre, University of Queensland (Australia)).

Clasificación de líneas salvajes (wild) aisladas recientemente (especialmente bacterias) que no es fácil bajo los sistemas taxonómicos

existentes. *Problema de patentes* de nuevos microorganismos obtenidos por manipulaciones muy importantes.

También es importante el estudio de los factores de riesgo asociados con la manipulación, en procesos a gran escala de microorganismos patógenos para animales o plantas (especialmente para éstas últimas que se ha estudiado menos).

2. *Fisiología microbiana*

Se puede definir como el estudio de la relación entre la capacidad metabólica del organismo y el entorno en el que existe, tanto en estado de crecimiento como de reposo.

Desde un punto de vista biotecnológico, la «variabilidad fenotípica» o capacidad de los microorganismos para modular su estructura, composición química y función celulares es una fuente de dificultades pero también algo digno de explotarse. Así los procesos de optimización mediante el control preciso de las condiciones ambientales permite la obtención de cultivos con las propiedades que realmente se desea por el microbiólogo.

Si este control se pierde al ampliar las dimensiones a la escala de planta piloto o de producción, esta «variabilidad» puede llevar a la pérdida de la actividad o del proceso que se desee.

El estudio de esta variabilidad es fundamental para diseñar el proceso de fermentación y permitir una solución adecuada a los problemas de recuperación celular de los caldos y sobreproducción de metabolitos o lisis celular cuando se necesite.

La sobreproducción de metabolito, es una condición anormal en los microorganismos debido a los procesos de control por retroalimentación en el interior de los mismos. Se puede conseguir alterando la permeabilidad de la membrana celular (cultivando el microorganismo en un medio que altere la naturaleza química de la misma), lo que permitiría la salida del metabolito al exterior y con ello se evitaría la regulación por retroalimentación.

⁶ P. Schindler.—«Enzyme Inhibitors of Microbial Origin». *Phyl.-Trans. Royal Soc. London* 3290, 291-301 (1950).

En general se observa la necesidad de formar fisiólogos bacterianos, ya que tanto la bioquímica como la genética bacteriana ha despertado mucho más interés por parte de la comunidad científica, en los últimos años.

B) Bioquímica y Biología Celular

Dentro de estas ciencias, conviene mencionar en relación con su especial importancia en la Biotecnología, las siguientes áreas de la investigación científica:

a) El conocimiento y comprensión del metabolismo primario en muchos organismos, así como la investigación de la *síntesis de metabolitos secundarios* y de la bioquímica de las plantas (menos estudiados), son imprescindibles para una explotación más racional de la capacidad de formación de productos por los organismos vivos.

b) Igualmente el conocimiento del *catabolismo de productos químicos xenobióticos* hará posible el desarrollo de tratamientos eficaces de efluentes y residuos industriales, de tanto interés social.

c) Es necesario un conocimiento profundo de la *estructura y función* de las enzimas para poder aprovechar las posibilidades de estos catalizadores de características excepcionales en comparación con los catalizadores utilizados en la industria química.

d) Es también evidente que la obtención de solución a los problemas de *estabilidad, inmovilización y asociación es muy importante para la Biotecnología*.

e) El conocimiento de los *mecanismos de acción de las enzimas* puede permitir cambiar sus propiedades catalíticas. Además de la modificación química directa se puede emplear la selección de mutantes capaces de crecer en compuestos relacionados estructuralmente a los sustratos normales para obtener enzimas modificadas. Un estudio que permita relacionar la secuencia de aminoácidos, con la actividad enzimática y la especificidad del sustrato hará posible la síntesis y modificación de

enzimas y otras moléculas a la medida de los objetivos que se propongan.

f) Otras de las áreas importantes de la investigación bioquímica está dirigida al *aislamiento y purificación de moléculas biológicas* en condiciones que no alteren sus propiedades nativas.

Es necesario el desarrollo de técnicas y sistemas de alta afinidad para el *reconocimiento y concentración de productos*, tales como proteínas, que se obtienen en muy bajas concentraciones.

C) Manipulación Genética

En un sentido amplio la manipulación genética sobre bases puramente empíricas se ha venido utilizando con éxito en la industria y la agricultura desde hace muchos años, empleando exclusivamente la mutagénesis y la selección natural.

Los avances espectaculares de la genética en los últimos 10-20 años, a partir de estudios básicos en organismos sin interés industrial aparente, han sido los principales responsables del desarrollo de la Biotecnología.

La fusión celular y los métodos *in vitro* de DNA recombinante han sido las dos técnicas que han permitido superar la «barrera de la especie» y la producción de nuevas combinaciones de genes.

Fusión celular

Es la técnica apropiada cuando se trata de combinar grandes partes del genoma de dos o más células en un citoplasma mixto, en especial cuando las características que interesan estén controladas de manera compleja por un gran número de genes.

a) *Células animales*

La fusión de dos tipos distintos de células somáticas (espontáneamente o mediante el

empleo de sustancias químicas o ciertos virus) para obtener un heterocarión (dos o más núcleos diferentes con un citoplasma único) y posibilidad de la expresión de los genes de las células fusionadas originales, se conoce desde el comienzo de la década de los 60.

La producción de *anticuerpos monoclonales* mediante el cultivo de híbridos de linfocitos y células de mieloma (o hibridomas) utilizando la especificidad de producción de anticuerpos del linfocito y la propiedad de proliferación continua del mieloma ha sido fundamental para una posible revolución en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad.

b) *Microorganismos y plantas*

La fusión de protoplastos o células sin su pared celular, y la regeneración del producto de la fusión en líneas provistas de pared es una técnica que se ha desarrollado muy rápidamente, utilizando los conocimientos obtenidos en la fusión de células humanas. El polietilenglicol, como en el caso de células de mamíferos, es uno de los agentes químicos más efectivos para inducir la fusión somática en una amplia gama de células de plantas y hongos. En estos casos la fusión celular se ha utilizado para superar incompatibilidades entre especies que no se pueden cruzar de manera convencional.

Una de las principales dificultades en los experimentos de fusión de protoplastos de diferentes especies (fusión heterocariótica) es la inestabilidad del heterocarión que produce con frecuencia una segregación durante la regeneración y el crecimiento posterior. Sin embargo se han conseguido éxitos notables.

Esta técnica puede ser de gran interés para lograr transferir, por ejemplo, genes específicos de nódulos fijadores de nitrógeno de leguminosas a otras plantas. Es razonable esperar que las hibridaciones interespecíficas permitan grandes avances en la agricultura, especialmente en horticultura y producción de flores y plantas ornamentales.

Un perfeccionamiento introducido consiste en transferir sólo parte del genoma del do-

nante a la línea receptora mediante irradiación previa de las células del donante.

c) *Métodos in vitro de DNA-recombinante*

La tecnología de DNA recombinante es más eficaz que la fusión celular cuando se trata de la obtención de productos controlados por un pequeño número de genes.

Uno de los principales problemas que ha tenido que resolver la ingeniería genética y que ha supuesto la posibilidad de su utilización práctica es evitar la destrucción por los llamados *enzimas de restricción* de cualquier molécula extraña de DNA que entre en una célula, antes de que ésta alcance el núcleo o tenga algún efecto en el organismo.

La solución de este problema en organismos unicelulares vino del descubrimiento de pequeños anillos de DNA en la materia celular fuera del núcleo de algunas bacterias. La utilización de estas moléculas circulares de DNA llamadas *plásmidos*, para introducir DNA sintético extraño en las células sin que las enzimas puedan reconocer el segmento de DNA añadido al plásmido, ha permitido la expresión del gen sintético y la producción de la nueva proteína codificada en la secuencia de nucleótidos añadidos.

La posibilidad de obtener proteínas determinadas a partir de organismos unicelulares mediante la utilización de r-DNA se debe al notable progreso alcanzado en las tres áreas siguientes:

a) El descubrimiento de un buen número de enzimas de restricción que pueden utilizarse para preparar el plásmido para recibir el DNA que se quiere añadir.

b) La obtención de secuencias bien definidas de DNA bien por síntesis química o enzimática o por fragmentación de segmentos grandes de DNA cromosómico, que contienen un gen blanco.

c) El análisis rápido y preciso de secuencias de nucleótidos en moléculas largas de DNA.

El método general que se emplea tiene las siguientes etapas:

1.º) Selección y aislamiento del gen blanco. Esto se puede llevar a cabo por:

- a) Fragmentación del DNA cromosómico por enzimas de restricción o por cizalladura hidrodinámica.
- b) Síntesis enzimáticas de DNA utilizando un templado RNA.
- c) Síntesis química y enzimática de secuencias bien definidas de DNA cuando éstas ya se conocen.

2.º) Preparación de DNA plásmido.

- a) Aislado DNA plásmido circular.
- b) Utilizando enzimas de restricción para abrir el plásmido y poder unirle el DNA extraño.

3.º) Combinación del DNA extraño y el plásmido para formar un DNA híbrido circular o vector.

4.º) Inserción de los plásmidos recombinantes en células bacterianas.

5.º) Aislamiento de clones con plásmidos recombinantes incorporados.

6.º) Comprobación de la secuencia de nucleótidos de los genes blancos activos biológicamente.

7.º) Utilización de las células clonadas para fabricar las proteínas de interés biológico buscadas.

Uno de los principales obstáculos de la técnica ha sido la falta de expertos en la síntesis química de polinucleótidos capaces de producir un gen de cualquier tamaño. Actualmente la aparición de instrumentos relativamente sencillos de manejar capaces de sintetizar secuencias determinadas de nucleótidos de gran longitud ha simplificado la labor de estos bioquímicos. Una vez conocida la secuencia de los genes naturales se podrá modificar el mensaje, introduciendo cambios específicos (o mutaciones) cuyo resultado permitirá no sólo la obtención de nuevos y mejores productos sino la mejor comprensión de las causas básicas de enfermedades, como por ejemplo, está ocu-

riendo en el caso de los estudios sobre oncogenes.

Una gran ventaja de la técnica que nos ocupa es la posibilidad de tener bibliotecas completas de genes de cualquier organismo incluyendo el hombre. Una biblioteca genómica contiene todas las secuencias del genoma y si el número de fragmentos en la misma es lo suficientemente grande para una representación de la secuencia completa, es posible, en principio, aislar cualquier gen siempre que haya una manera específica (o sonda) de detectarlo. En el caso del genoma humano para obtener una biblioteca completa se necesitarán aproximadamente unos 700.000 clones individuales, puesto que el tamaño medio de la secuencia clonada es aproximadamente de 20 kilobases.

La utilización de estas bibliotecas permite simplificar la obtención de nuevos metabolitos de interés, evitando las difíciles manipulaciones en varias etapas.

El objetivo final de obtener una célula ideal y organismo que lleve a cabo de manera eficiente un determinado proceso, requiere sin embargo, la colaboración del ingeniero genético con otros colegas químicos, microbiólogos, ingenieros, etc.

D) Ingeniería

La importancia de los descubrimientos biológicos en el desarrollo de la Biotecnología abriendo nuevos horizontes y ampliando las posibilidades, ha inducido a la falsa impresión de que Microbiología e Ingeniería Genética equivalen a Biotecnología.

Sin embargo, hay que resaltar el hecho de que a menos que los avances en las ciencias básicas puedan convertirse en procesos capaces de producir de manera rentable, económica o socialmente, los bienes o servicios que se buscan no se ha logrado hacer Biotecnología.

A pesar de su importancia, la ingeniería (química o bioquímica) ha recibido mucha menos atención que las otras ciencias biológicas que contribuyen a la Biotecnología.

Las principales razones de esta falta de atención en las ingenierías son de manera esquemática las siguientes:

1) La ingeniería actual permite, mejor o peor, la realización de prácticamente todas las operaciones necesarias en Biotecnología, o en otras palabras, no hay, ni ha habido, restricciones en un sentido absoluto, a la solución de los problemas planteados.

2) Los avances en ingeniería no necesitan ser tan rápidos como en las ciencias básicas.

3) El costo de la investigación en ingeniería con sistemas y materiales biológicos es alto y con frecuencia se necesitan grandes cantidades de material solamente para estudiar el resultado de tan sólo una operación unitaria.

Por esta razón a la industria le ha sido suficiente con aproximaciones de carácter empírico a los problemas planteados.

4) En ingeniería son menos frecuentes y poco conocidos los hallazgos que suponen avances importantes.

A pesar de todo es cierto que las ingenierías han logrado desarrollar procesos biológicos rentables económicamente, a pesar de los múltiples problemas que se plantean, y es evidente que cualquier avance en ingeniería ha de tener repercusiones de gran importancia en biotecnología.

Las áreas en las que se esperan progresos y en las que se ha de desarrollar investigación y desarrollo son las siguientes:

- 1) Asepsia en los procesos,
- 2) Diseño de reactores,
- 3) Recuperación de productos, y
- 4) Control de Procesos.

1) Asepsia en los procesos

En general las industrias biológicas han de trabajar en condiciones de asepsia y un buen ejemplo de operaciones con éxito lo tiene la industria de alimentos.

En la industria de fermentaciones, la infec-

ción de cultivos es posible, y en ocasiones puede llegar a ser un problema serio. Este peligro ha hecho que en muchas operaciones se prefieran fermentadores relativamente pequeños, y que se sigan utilizando operaciones de carga (batch) para esterilizar el equipo antes de cada fase de producción.

A medida que las operaciones continuas son más generales, las condiciones de esterilidad de reactores e instrumentos han de ser más rigurosas y caras ya que la fermentación tiene lugar sin interrupción durante períodos largos de tiempo y las posibles infecciones proliferan hasta ser importantes.

La investigación de medidas de seguridad y limpieza adquiere todavía más importancia, cuando son posibles infecciones por fagos, sobre todo con bacterias manipuladas por ingeniería genética.

Los procesos de esterilización tienen que garantizar la inactivación de fagos o su exclusión.

2) Diseño de reactores

Fermentadores. Son los reactores más frecuentes y además de permitir las operaciones en condiciones estériles han de reunir tres requisitos principales: a) *agitación*, que permita el mezclado y homogeneidad del sistema; b) transferencia de aire adecuada y c) eliminación de calor.

En la actualidad se están ensayando sistemas de agitación que consumen menos energía, o fermentaciones a alta temperatura con organismos termofílicos que eliminen contaminaciones de organismos mesófilos y permitan mejor control de temperatura.

Se está investigando la importancia de la falta de homogeneidad en vasos no agitados convencionalmente y la influencia de las fuerzas de cizalladura introducidas con la agitación en el comportamiento y morfología de cultivos de hongos.

Otros problemas más complejos surgen en el caso del crecimiento de células animales y de plantas en suspensión o en superficies hú-

medas. En el caso de tratamientos oxidativos aeróbicos de aguas residuales se ha avanzado mucho en filtración y activación de lodos, sin embargo, hay muchos problemas en las características de la sedimentación del lodo activado según las propiedades que se desea que tenga. El estudio de procesos anaeróbicos empleados para reducir de tamaño los lodos y hacerlos menos ofensivos, también necesitan ser investigados. No requieren oxígeno y producen metano.

Reactores con biocatalizadores inmovilizados

Las enzimas capaces de transformar materiales en productos de interés, son en la mayoría de los casos demasiado caros para que sea rentable su utilización una sola vez en un proceso.

Esto ha determinado el desarrollo de técnicas de inmovilización, mediante las cuales el catalizador, enzima o microorganismo se une a una fase insoluble, bien atrapándolo en una malla, que permita el acceso del sustrato y salida de producto, o mediante enlaces fuertes al material soporte.

A estos biocatalizadores inmovilizados se les puede dar la forma que convenga, partículas, cilindros, láminas, membranas, etc., de acuerdo con el tipo de reactor que convenga. Estos reactores pueden ser de lecho empacado, o fluido, de tipo tubular, etc.

La economía de los sistemas de catalizador inmovilizado depende de los costes del catalizador, de su inmovilización y de la productividad y estabilidad del sistema. Es por lo tanto necesaria una investigación más completa sobre la estabilidad de enzimas y células y de los procedimientos de mejorarlo.

Hasta la fecha los trabajos sobre inmovilización y estabilidad han sido de carácter empírico. Es necesario un mejor conocimiento de los procesos de inactivación de enzimas y de los métodos de evitarlos.

En general los procesos que utilizan biocatalizadores son relativamente sencillos, de una

sola etapa, pero es evidente el enorme potencial del método cuando se utilizan microorganismos.

Por último, muchos reactivos de interés industrial tales como esteroides, alcanos y derivados aromáticos son insolubles en agua, lo que plantea el diseño de biocatalizadores inmovilizados y reactores para estos compuestos en sistemas con varias fases líquidas no miscibles, pero que permiten la transferencia de reactivos y productos.

3) Recuperación de productos

La recuperación de los productos de interés resultantes de la transformación de los sustratos o reactivos iniciales ha planteado dos tipos de problemas desde el punto de vista de la ingeniería: por un lado los que dependen de la concentración del producto generalmente baja, y por otro los que surgen de la especificidad del proceso para cada producto.

En los últimos tiempos se ha logrado aumentar la proporción de producto, mejorando las líneas de microorganismos y optimizando la fermentación mediante la selección y control de las condiciones de reacción. Esto ha planteado la necesidad de mejorar el proceso de recuperación, al tener una mayor importancia económica en el conjunto de operaciones.

Por otro lado, el ingeniero o bioquímico responsable de esta parte del proceso debe de intervenir en la selección de los microorganismos productores o transformadores de manera que se faciliten las operaciones de recuperación. No está claro, en muchos casos, si el producto conviene que sea excretado al medio, si esto es posible, o permanezca en el interior de la célula. En el primer caso el producto extracelular está en un alto grado de dilución pero menos contaminado por otras proteínas. El producto intracelular, por el contrario, está a más alta concentración pero mezclado con muchos constituyentes celulares.

Por otra parte, estudios sobre el control y estabilidad de los precipitados y floculados bio-

lógicos es necesario para un mejor uso de los equipos existentes.

Otras líneas de trabajo son, un mayor empleo de técnicas de separación líquido/líquido de biopolímeros y proteínas y el empleo de membranas para separar componentes de alta masa molecular solubles en agua y suspensiones insolubles.

4) *Control de procesos e instrumentación*

El éxito de muchos procesos de fermentación se debe en gran medida a la posibilidad de seguir analíticamente la concentración del producto.

El seguimiento y control de los procesos ha avanzado extraordinariamente por la introducción de ordenadores para la toma y almacenamiento de datos de las variables medibles tales como temperatura, pH, concentración de oxígeno disuelto, consumo de oxígeno, producción de dióxido de carbono y en ocasiones el control de algunos de estos parámetros. Los ordenadores permiten no sólo seguir el proceso

sino la tendencia, lo que ayuda a guiar la operación. Sin embargo, existen problemas para comprender las interacciones que existen entre las variables de la fermentación, normalmente bastante complejas. Se requiere llevar a cabo los estudios que permitan en el control de los procesos mediante ordenador, no sólo en lo que se refiere a programación de ciclos que incluyan automatización en el comienzo, terminación, limpieza y esterilización del equipo, sino también a una mejora en la producción.

Es necesario disponer de detectores robustos y esterilizables para poder emplear ordenadores en el control y seguimiento de procesos. Algunos de estos detectores no están en el mercado y su desarrollo ha de investigarse de modo inmediato. En este sentido todavía hay que emplear métodos indirectos poco fiables para seguir la concentración de algunos microorganismos. El empleo de modelos dinámicos de procesos puede servir para el diseño, desarrollo y operación de procesos pero también se necesita un mejor conocimiento de las interacciones entre las variables de la fermentación y el comportamiento y respuesta de los microorganismos a los mismos.

ANEXO II

**LA BIOTECNOLOGIA EN LAS DISTINTAS RAMAS
DE
LA INDUSTRIA
ANALISIS DE LOS ASPECTOS
MAS SOBRESALIENTES**

La Industria Farmacéutica

A pesar de ser de las últimas en adoptar las técnicas de fermentación tradicional, ha sido la primera en utilizar de manera más generalizada la ingeniería genética con dos objetivos:

- a) Aumentar el nivel o eficacia de la producción de productos farmacéuticos de valor comprobado o potencial.
- b) Producir fármacos o compuestos totalmente nuevos que no se encuentran en la naturaleza.

Los principales campos en los que las tecnologías de genética molecular pueden utilizarse con ventaja son los siguientes:

1. Hormonas
2. Inmunoproteínas
3. Enzimas
4. Otras Proteínas
5. Antibióticos
6. Fármacos no protéicos

1. Hormonas

Las hormonas son moléculas mensajeras que ayudan al cuerpo a coordinar las acciones

de varios tejidos. La aplicación más desarrollada de la genética actualmente es precisamente en el campo de las hormonas.

Existen cuatro tecnologías para la producción de hormonas polipeptídicas: 1.º) extracción de órganos animales o humanos, del suero, de la orina, etc.; 2.º) síntesis química; 3.º) producción por células en cultivos de tejidos; 4.º) producción por fermentación microbiana a través de manipulación genética.

El factor principal para decidir qué tecnología es la más adecuada, es la longitud de la cadena polipeptídica.

Los péptidos de bajo peso molecular pueden sintetizarse con relativa facilidad, de este modo la síntesis química de hormonas que tiene hasta 32 aminoácidos (32 AA) puede ser competitiva en la actualidad con las que se obtienen de fuentes biológicas.

Los principales criterios para determinar la conveniencia de un método frente al otro son los siguientes:

- a) Coste de la materia prima.
- b) Coste de la separación, purificación y eliminación de los contaminantes.
- c) Coste de mano de obra y equipo.

- d) Coste o conveniencia de material parecido extraído de órganos o fluidos de animales o personas.

Como ejemplos más característicos se pueden mencionar la obtención por ingeniería genética de :

a) *Insulina*, actualmente disponible, solo pendiente de aprobación por las administraciones correspondientes para su uso en humanos.

b) *Hormona de crecimiento*, otra hormona polipeptídica que solamente espera la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos. Es una cadena polipeptídica de 191 a 198 AA de longitud, con unas aplicaciones terapéuticas bastante importantes además de ser esencial para el crecimiento postnatal.

c) *Otras hormonas*. Otras hormonas polipeptídicas que se están empezando a sintetizar mediante r-DNA, son:

- I. Hormona paratiroidea (84 AA) de interés para el tratamiento de enfermedades del hueso.
- II. Factor de crecimiento de los nervios (118 AA) con influencia sobre el desarrollo, mantenimiento y reparación de células nerviosas y por tanto de gran importancia para la restauración nerviosa en cirugía.
- III. Eritropoietina, es un glucopéptido, principal responsable del desarrollo de células sanguíneas, que puede emplearse para hemorragias, y otras enfermedades hematológicas.

2. *Inmunoproteínas*

Son un tipo de proteínas que forman parte del sistema inmunológico; antígenos, interferones, citoquinas y anticuerpos. En este campo se espera que la ingeniería genética juegue un papel muy importante puesto que es el único método conocido de sintetizar muchos de los agentes que comprenden la inmunofarmacología.

a) *Antígenos (Vacunas)*.—Se pueden producir por ingeniería genética vacunas sin efectos secundarios para combatir enfermedades infecciosas. Anticuerpos obtenidos por esta técnica se espera que tengan efectos más fuertes y más sostenidos que las vacunas convencionales, y además sin la desventaja de las que utilizan microorganismos muertos que producen en cierta medida, efectos colaterales.

Se espera obtener por ingeniería genética vacunas para combatir la gripe, polio, difteria, hepatitis, peste porcina, glosopeda, etc.

También se pueden utilizar antígenos como *vacunas frente a parásitos* para obtener inmunización en algunos tratamientos contra el cáncer y para contrarrestar antígenos anómalos frente a tejidos sanos.

b) *Interferones*.—El interferon es una proteína producida por varios tipos de células cuando son afectadas por un virus que inhibe la reproducción viral en las células huésped. También se han encontrado al menos hasta 15 efectos bioquímicos adicionales, que implican a otros elementos del sistema inmune. Aunque se han ensayado varios métodos de producción o extracción de células de leucocitos, cultivos tisulares y r-DNA, esta técnica se espera que sea la única capaz de producir interferones en cantidades apreciables.

c) *Linfoquinas y citoquinas*.—Son moléculas reguladoras del sistema inmunológico. El interferon se considera con frecuencia como una linfoquina, suficientemente bien caracterizadas para que se considere su estudio de una manera independiente. Las linfoquinas que son factores solubles activos biológicamente, producidos por los leucocitos, se cree que está implicado directamente en el sistema de respuesta inmunológico. Las citoquinas con un efecto semejante a las linfoquinas, incluyen varios compuestos asociados con la glándula timo.

Para la obtención de ambos productos la ingeniería genética puede ser la mejor herramienta.

d) *Anticuerpos*.—Se producen normalmente en respuesta a un antígeno y se encuentra fundamentalmente en el sistema sanguíneo. Se

caracterizan por una reactividad específica con su antígeno complementario. La utilización de técnica de fusión celular (hibridomas) y r-DNA permite un alto nivel de pureza que no era posible previamente, y la producción de anticuerpos que son más específicos y por consiguiente, más eficaces. Las principales aplicaciones en medicina de los anticuerpos son las preparaciones de ensayos de diagnóstico, la mejora de aceptación de los órganos después de transplantar y el tratamiento de ciertos tipos de cáncer.

3. Enzimas

Las enzimas no tienen un papel demasiado importante en la medicina terapéutica. Sin embargo son un instrumento biológico de gran eficacia, versatilidad y selectividad. El método de manipulación genética ofrece un método más económico y eficaz para obtener enzimas. Las principales enzimas de uso en medicina están relacionadas con los tratamientos de enfermedades relacionadas con la coagulación de la sangre; en este sentido se está estudiando la obtención de agentes tales como Factor VIII y Factor IX relacionados con el tratamiento de la hemofilia y por otro lado actividades de plasminógeno con el fin de obtener tratamientos para accidentes cardiovasculares.

Entre estas enzimas hay algunas de mayor interés que son el activador de tejido de plasminógeno (TPA) y la uroquinasa.

4. Otras Proteínas

Es evidente que las proteínas estructurales tales como el colágeno, elastinas, queratinas, albúminas, globulinas y otras, se podrían producir mediante ingeniería genética. Sin embargo, su utilización en medicina no justifica en este momento su síntesis por estas técnicas para su utilización a escala industrial. Sin embargo, una excepción podría ser la seroalbúmina.

5. Antibióticos

Los antibióticos son agentes antimicrobianos para el tratamiento de enfermedades in-

fecciosas y han sido los compuestos farmacéuticos más vendidos en el mundo durante los últimos 20-30 años. Los antibióticos son sustancias complejas normalmente no proteicas que aparecen como productos finales de una serie de etapas biológicas; de tal manera que no se ha encontrado un gen único que pueda producir un antibiótico. Sin embargo, se pueden inducir mutaciones dentro del microorganismo inicial de modo que se aumente la productividad del antibiótico. Las técnicas de fusión celular o de protoplastos puede ser un método conveniente para establecer sistemas recombinantes en líneas, especies, y géneros que carecen de un modo natural y eficiente para aparearse.

Muchos antibióticos potencialmente útiles no llegan a ser comerciales porque el microorganismo no los produce en cantidades suficientes por los métodos tradicionales. La síntesis de algunos antibióticos es controlada por plásmidos y se piensa que algunos de ellos puede incrementar de un modo no específico la excreción y producción de antibiótico.

6. Fármacos no protéicos

El 80 por 100 de los productos farmacéuticos producidos en la actualidad no son de naturaleza protéica. Estos fármacos son extraídos de productos animales o vegetales o se sintetizan químicamente. El desarrollo de técnicas genéticas para aumentar la producción y secreción de enzimas clave puede mejorar la economía de procesos, actualmente poco eficiente, empleados en la producción de productos farmacológicos no protéicos.

En general la ingeniería genética al producir un producto farmacéutico puede tener dos tipos de impactos:

1.º) Algunos compuestos que parecen prometedores como el interferon, podrían ser ensayados al disponer de cantidades suficientes.

2.º) Otras sustancias activas farmacológicamente cuya utilidad no es conocida, estarían disponibles para que se investigue su potencial terapéutico. Las nuevas tecnologías aumentarán y mejorarán la producción de va-

cunas y ensayos de diagnóstico basados en anticuerpos, que podría desarrollarse extraordinariamente.

El impacto económico inmediato a nivel mundial de la utilización genética en la industria farmacéutica puede calibrarse en miles de millones de dólares. Sin embargo, el impacto indirecto que la obtención y utilización de nuevas vacunas y kits de diagnóstico pueden alcanzar cantidades varias veces más altas.

La Industria Química

La industria química es una de las mayores e importantes en el mundo. Sus principales materias primas son el petróleo, carbón, minerales y aire. Una tercera parte de la producción está dedicada a compuestos orgánicos (plásticos, fibras sintéticas, goma, disolventes, etc.) y es susceptible de emplear Biotecnología.

Actualmente existen algunos pocos productos que utilizan procesos de fermentación. La obtención de ácidos lácticos y cítricos y varios aminoácidos, especialmente ácido glutámico y lisina, son los ejemplos más característicos.

La introducción de la Biotecnología y la ingeniería genética en la industria química puede ser el mecanismo para resucitar una industria anticuada. Las principales ventajas que pueden esperarse con la nueva tecnología son:

1. La utilización de fuentes renovables de materias primas.
2. Condiciones de producción más suaves.
3. Procesos de producción de una sola etapa, y
4. Reducción considerable de la polución.

1) *Fuentes renovables.* La industria química que actualmente depende de materias primas procedentes del petróleo, puede, mediante el empleo de la ingeniería genética, pasar a la utilización de la biomasa.

Los productos obtenidos por las plantas a partir del CO₂ y energía solar (almidón, celulosa, lignina, etc.) se pueden transformar en azúcares y otros productos orgánicos.

2) *Condiciones físicas más suaves.* En general las reacciones químicas en la industria requieren condiciones elevadas de presión y temperatura, y el uso de catalizadores para obtener los productos en condiciones rentables.

La utilización de biocatalizadores como son las enzimas, supone poder emplear disoluciones diluidas acuosas, a pH no extremos, temperatura ambiente y presión atmosférica.

3) *Procesos de producción de una sola etapa.* Generalmente la síntesis de un compuesto químico es un proceso de varias etapas que implican la purificación de cada compuesto intermedio. Además tanto el producto de interés como los secundarios, con frecuencia son tóxicos y necesitan métodos especiales de eliminación. Con los sistemas biológicos adecuados, la conversión química es un proceso de una sola etapa, aunque en el interior del microorganismo, pueden tener lugar varias etapas. Esto hace innecesarios todos los procesos de purificación intermedios.

4) *Reducción considerable de polución.* Como hemos indicado, tanto la reacción catalítica como no catalítica, normalmente no producen sólo el producto final. Con mucha frecuencia una parte del material inicial no se transforma y aparecen productos laterales o secundarios que hay que desechar. Cuando estos productos secundarios y los productos intermedios o las materias primas no convertidas no pueden reciclarse de una manera económica, la eliminación de estos productos plantea problemas de polución. Un organismo modificado genéticamente, sin embargo, puede transformar una materia prima en un producto específico. Esto además simplifica el proceso de recuperación del producto, y por último, los productos de desecho que solo se crean el proceso químico con base biológica, tienden a ser también biodegradables.

Esta ventaja supone un considerable ahorro económico que permite el abaratamiento del producto, ya que la industria química es la que gasta más dinero en evitar la polución del aire y las aguas. Se ha especulado con que si un 5 por 100 de la industria química utilizara procesos biotecnológicos, el ahorro en evitar la

polución significaría del orden de 100 millones de dólares por año.

Productos químicos de interés industrial que pueden producirse por tecnología biológica

Para establecer la viabilidad o conveniencia de producir compuestos químicos biológicamente, hay que considerar los aspectos siguientes:

a) Qué compuestos pueden producirse biológicamente, incluso desde un punto de vista teórico.

b) Qué compuestos pueden en principio depender del desarrollo de la tecnología genética en función del costo y la abundancia de las materias primas.

Practicamente todos los compuestos orgánicos pueden producirse a partir de materias primas de origen biológico, lo que responde a la primera cuestión. Por lo que se refiere al segundo aspecto hay tres variables que pueden condicionar una respuesta favorable:

1. Existencia de un organismo que realice la conversión.
2. El coste de la materia prima.
3. El coste del proceso de producción.

Las dificultades varían de compuesto a compuesto; sin embargo, aunque el papel de la ingeniería genética depende en cada caso del producto de que se trate, es posible hacer algunas generalizaciones. De un modo general la ingeniería genética tendría un impacto favorable en los tres procesos siguientes:

a) *Fermentación aeróbica*, con lo que se obtienen enzimas, vitaminas, pesticidas, aminoácidos, ácidos nucleicos, antibióticos, etc. que ya están bien establecidas y cuyo uso deberá crecer considerablemente.

b) *Fermentación anaeróbica*, con la que se pueden obtener ácidos orgánicos, metano y disolventes; es un proceso en expansión industrial.

La principal dificultad en la producción de otros ácidos orgánicos y disolventes, depende

del desarrollo de métodos más baratos para convertir celulosa en azúcares fermentables.

c) *Modificación química de productos procedentes de fermentación anaeróbica y aeróbica*. Esta técnica ya se ha empleado por ejemplo para la producción de etilen glicol.

Fertilizantes, Polímeros y Pesticidas

a) *Fertilizantes*.—La producción industrial de fertilizantes nitrogenados requiere grandes cantidades de amoníaco gaseoso, que a su vez se obtiene de derivados del petróleo y con la utilización de temperaturas y presiones extremadamente altas. La conversión enzimática del nitrógeno atmosférico en amoníaco o *fijación de nitrógeno*, la realizan bacterias asociadas con las raíces de plantas leguminosas. Sin embargo, la producción microbiana de amoníaco todavía no se considera viable económicamente. La investigación de la sensibilidad de las enzimas frente al oxígeno y la comprensión de todos los mecanismos de la reacción global es necesaria. Sin embargo, ha sido posible la transferencia de genes para la fijación del nitrógeno en levaduras, con lo que en cierto modo, se ha abierto la posibilidad de que separe el nitrógeno utilizable en la agricultura pueda producirse por fermentación.

b) *Polímeros*.—Una buena parte de la industria química está implicada en la producción de polímeros que se basan en el petróleo y sus derivados, como materia prima. La producción microbiana de los monómeros constituyentes de los polímeros, no es de esperar en un futuro próximo, sin embargo, la biotecnología puede tener un impacto decisivo en la producción de polímeros, puesto que las células normalmente forman sus polímeros constituyentes (proteínas, polisacáridos, polinucleótidos, etc.) con gran especificidad. Un proceso industrial ideal tendría que imitar en todo lo posible a un proceso biológico.

Una aplicación posible sería el desarrollo de nuevos monómeros para aplicaciones muy especiales. Por otra parte, es concebible que la Biotecnología podrá permitir la modificación de polímeros tanto en su forma como en su función.

c) *Pesticidas*.—La mayor parte del mercado de pesticidas implica el control químico y microbiano de los insectos. Hace ya varios años que se conocen insecticidas microbianos, aunque estos constituyen un porcentaje muy pequeño del mercado. Sin embargo, el desarrollo con éxito de virus y bacterias que producen enfermedades en los insectos juntamente con la mala publicidad que tienen los insecticidas químicos, han estimulado el uso de insecticidas microbianos.

La ingeniería genética debe hacer posible la obtención de insecticidas bacterianos más potentes, incrementando la participación de los genes que codifican la síntesis de las toxinas implicadas. Puede también hacer posible la producción de mezclas de genes capaces de dirigir la síntesis de varias toxinas.

Inconvenientes para el empleo de técnicas de producción biológica

Las principales dificultades para la utilización de biotecnología en la industria química están relacionadas con la biomasa, e incluye:

- a) Competencia con las necesidades para la alimentación de los materiales fermentables (almidón y azúcar).
- b) Disponibilidad cíclica y no permanente.
- c) Biodegradabilidad y los problemas asociados con el almacenamiento.
- d) Alto contenido en humedad de los productos celulósicos y grandes costos de recolección y almacenamiento.
- e) Procesados mecánicos para materiales celulósicos.
- f) Naturaleza heterogénea de los materiales celulósicos (mezclas de celulosas, hemicelulosas y lignina).
- g) Necesidad de eliminación de las partes no fermentables de la biomasa.

Otro problema de importancia está relacionado con la etapa de purificación, ya que la mayor parte de los productos de fermentación están en disoluciones diluidas y su concentración consume energía.

Repercusiones de la Biotecnología en la industria química

No se espera que la repercusión sobre el consumo de petróleo sea muy importante. Sin embargo, a medida que se abarate el costo de las materias primas, el desarrollo de la Biotecnología será muy importante en el caso de que pueda desarrollarse *tecnología de transformación de celulosa*. Por otro lado, la necesidad de transformación de residuos orgánicos puede hacer necesario el empleo de biotecnologías fundamentalmente para reducción de polución, con lo que se obtendrá en el proceso, compuestos químicos de interés.

Otro aspecto importante que puede introducir la Biotecnología, además de abaratar productos químicos ya existentes, es la obtención de productos complementarios nuevos.

Por último el descubrimiento de nuevos usos para enzimas puede desarrollar este sector de la industria.

Repercusiones en otras industrias

Aunque la ingeniería genética permitirá el desarrollo de nuevas técnicas para la síntesis de muchas sustancias, es muy dudoso que pueda desplazar de un modo directo a la industria química actual. La ingeniería genética debe considerarse como otra herramienta industrial. Es poco serio hablar de *industrias o de compañías de ingeniería genética* como un nuevo tipo de industria. Las compañías con este nombre, principalmente surgen para transformar microorganismos con una utilidad comercial pequeña, en microorganismos con un gran potencial económico.

Puesto que la ingeniería genética requiere laboratorios que operen en pequeña escala, las compañías de ingeniería genética continuaran ofertando servicios a compañías que carecen de esta capacidad. Por otro lado, los suministradores de materias primas genéticas puede expansionarse llegando a la producción de organismos manipulados genéticamente. Por último, hay compañías que están comenzando a examinar sus productos secundarios o de desecho como fuente posible de conversión en productos útiles, a través de la Biotecnología.

Repercusiones sociales de las actividades industriales locales

A pesar del gran despliegue informativo en derredor de la investigación asociada con la ingeniería genética y el r-DNA, existe muy poca evidencia de que la gente que vive o trabaja cerca de tales compañías esté preocupada con la posibilidad de que ocurran accidentes. De todos modos las compañías que utilizan estas técnicas han de cumplir las normas y reglamentaciones establecidas por las autoridades competentes.

Repercusiones de la Biotecnología en la mano de obra

Cabe esperar dos tipos de repercusiones:

a) La creación de empleo que reemplaza al actual; por ejemplo, un empleado en producción química puede ser sustituido por otro que produzca el mismo producto biológicamente.

b) Creación de nuevos empleos.—Los trabajadores que pueden verse afectados son los siguientes:

- i. Los empleados en la fase de producción por fermentación.
- ii. Los empleados en la fase de I+D, especialmente profesionales.
- iii. Los que trabajan en industrias de apoyo a la Biotecnología.

La Industria Alimentaria

La Biotecnología puede utilizarse de dos maneras en el campo de la industria alimentaria. En primer lugar diseñando microorganismos que transformen biomasa no comestible en alimentos para consumo humano o animal. En segundo lugar diseñando organismos que permitan el procesado de alimentos, bien actuando directamente sobre los alimentos en sí mismos o bien produciendo material que pueda ser añadido a los alimentos.

Desde hace tiempo se han utilizado microorganismos para estabilizar, saborizar y modificar propiedades de alimentos. Recien-

temente se ha trabajado para lograr el control del deterioro de alimentos por microorganismos que pudieran ser peligrosos para la salud pública.

Proteínas unicelulares (SCP)

La necesidad de aumentar la disponibilidad mundial de proteínas ha hecho que se dedique una atención especial a las fuentes microbianas de proteínas como posibles alimentos para animales y humanos. En este sector se han obtenido grandes cantidades de proteínas unicelulares mediante el crecimiento de bacterias y levaduras para su consumo directo o mediante procedimientos de transformación ulterior. Recientemente se ha incrementado la investigación en el tema de proteínas unicelulares y la construcción de plantas de producción a gran escala, especialmente en el caso de las levaduras. La competencia de otra fuente importante de proteína, como la soja, ha estimulado en gran medida la investigación para lograr una mayor producción de proteína unicelular.

Ingeniería genética y producción de proteínas unicelulares

Varias sustancias están siendo consideradas como materia prima para su conversión en proteínas unicelulares:

a) *Hidrocarburos procedentes del petróleo.*—Se han conseguido mutantes de microorganismos que crecen en hidrocarburos con un contenido protéico grande y que contienen además, otros elementos nutritivos, como vitaminas y que están siendo producidos a una escala industrial.

b) *Metano o metanol.*—La Imperial Chemical Industries (ICI) del Reino Unido ha conseguido alterar la información genética de algunas bacterias para que éstas crezcan más rápidamente en metanol. Este incremento en el crecimiento proporciona un aumento en la cantidad de proteína de tal manera que su producción resulta económicamente rentable.

El éxito de la ingeniería genética en los microorganismos desarrollados por ICI para aumentar la utilidad de una materia prima o

subproducto como es el metanol, es el comienzo de intentos similares con otras materias primas.

c) *Hidratos de Carbono.*—Muchos sustratos carbohidratados han sido investigados; en cualquier caso la fuente más importante y evidente de hidratos de carbono es de origen forestal en forma de celulosa. Sin embargo, la celulosa ha de sufrir un pretratamiento químico o enzimático para convertirla en glucosa antes que pueda ser utilizada por los microorganismos. Esto ha hecho que un considerable número de empresas de investigación se hayan dedicado a la producción de enzimas (celulasas) encargadas de degradar la celulosa para convertirla en carbohidratos utilizables por los microorganismos.

Producción comercial

Los datos disponibles (año 1981) permiten evaluar la producción mundial de proteínas unicelulares, en más de dos millones de toneladas. En su mayoría estas proteínas proceden de melazas de caña y remolacha, y, alrededor de una cuarta parte procede de hidrolizados de celulosa procedente de madera, restos de maíz y residuos de producción de papel.

Aunque las proteínas unicelulares puedan obtenerse de una amplia gama de microorganismos y materias primas, el valor nutritivo y la inocuidad de cada microorganismo son muy diferentes, así como los costos de las fuentes de proteínas alternativas en el mercado regional. Por consiguiente no es posible predecir hasta que punto las proteínas unicelulares desplazarán los productos proteicos tradicionales.

La Ingeniería Genética en la fabricación de cerveza, vino y pan

Los microorganismos de mayor importancia en este tipo de industria alimentaria son las levaduras; las levaduras han sido uno de los primeros microorganismos que se utilizaron en la investigación genética. Si embargo, a pesar de los estudios realizados en genética con levaduras, sus aplicaciones son aún escasas por las siguientes causas:

a) Las industrias han logrado mediante ensayos empíricos la línea celular más conveniente.

b) No es fácil el conseguir nuevas líneas genéticas. Producen una incompatibilidad para ser apareadas y sus características genéticas son poco conocidas.

c) La mayoría de las características de los microbios de interés industrial son muy complejas puesto que son varios los genes responsables de cada una de estas propiedades.

Fabricación de cerveza.—Debido al impulso introducido en las tecnologías de la industria cervecera y la enorme sofisticación lograda en la genética molecular de levaduras, los investigadores han conseguido algunos éxitos de importancia. Por ejemplo, la producción de cerveza para diabéticos de bajo contenido en hidratos de carbono.

Fabricación de vino.—Durante los últimos 10 años la investigación genética en este campo ha conseguido células que poseen:

- a) Una mayor tolerancia al alcohol.
- b) Mejores propiedades de sedimentación.
- c) Mayor actividad.

Sin embargo, el desarrollo de líneas de levaduras con propiedades nuevas está limitado por la falta de una legislación adecuada para el uso de r-DNA en este campo.

Panificación.—Actualmente se utilizan levaduras con nuevas propiedades para conseguir una fermentación más rápida de la masa, y en general, se utilizan nuevas líneas con una actividad biológica superior y con mejores propiedades de almacenamiento, estabilidad y mayores rendimientos, que ha permitido mejorar la industria panadera.

Sin embargo, la utilización de las técnicas de fusión celular han abierto nuevas posibilidades para el desarrollo de híbridos a partir de líneas de levaduras que son portadoras de genes más convenientes y que no pueden aparearse normalmente.

Polisacáridos microbianos

Los polisacáridos son azúcares poliméricos que se utilizan para alterar o controlar las propiedades físicas de los alimentos, como por ejemplo, en forma de agentes espesadores, gelificantes o para controlar o impedir la formación de cristales de hielo en alimentos congelados. Como hasta la fecha los polisacáridos en general proceden de las plantas, los polisacáridos microbianos han tenido un uso limitado. Para que sea económicamente viable la utilización de un polisacárido microbiano, éste ha de ser fácilmente obtenible, tener nuevas propiedades o características y no ofrecer ningún peligro en su consumo. Hasta la fecha en muy pocos casos se ha conseguido llegar al nivel de utilización comercial; en el único caso en que se ha llegado a una utilización importante es la goma de xantum, producida a partir de la *Xanthomona campestris*.

Hasta ahora el trabajo de investigación para obtener este tipo de polisacáridos se ha limitado prácticamente a una línea celular. Sin embargo, un conocimiento de la ruta metabólica para la síntesis de un polisacárido microbiano particular, así como una mejor comprensión del sistema que controla la producción microbiana, son imprescindibles antes de que se pueda aplicar la ingeniería genética.

Enzimas

Las enzimas para su utilización en la industria, en la medicina y en el laboratorio se obtienen bien por procesos de fermentación, utilizando bacterias, mohos y levaduras, o por extracción a partir de tejidos naturales. Hasta hace poco, un limitado número de enzimas han alcanzado importancia industrial. Sin embargo, se han registrado patentes para más de un millar de enzimas, lo que indica que puede ser más fácil descubrir nuevas enzimas que encontrar un mercado para las mismas. La mayoría de las enzimas son utilizadas por las industrias de detergentes, y por la industria alimentaria, especialmente en la transformación de almidón.

Utilización de enzimas en la industria alimentaria.—Es evidente que la aplicación de la biotecnología a los procesos de fermentación

utilizados en la industria alimentaria, tiene como consecuencia una mayor utilización de enzimas obtenidas por ingeniería genética. Por otro lado, la ingeniería genética puede abrir posibilidades de tipo comercial a la industria alimentaria. Como ejemplo se puede citar el caso de la enzima pululanasa que degrada un polisacárido, el pululan o maltosa a jarabe de alto contenido en maltosa, que tiene una enorme utilidad en la fabricación de mermeladas, gelatinas, helados y pastelería. Las ventajas que tiene la utilización de maltosa se concretan en una menor capacidad de cristalizar, que puede ser de gran importancia en la fabricación de helados y el presentar un carácter menos higroscópico además de que, aunque tiene un poder edulcorante menor que la glucosa, tiene un sabor más aceptable. Finalmente es fácilmente fermentable, no viscosa, muy soluble y difícil de cristalizar. La pululanasa también es capaz de romper otro carbohidrato, la amilopectina para producir almidones de amilosa, que se utilizan en la industria alimentaria como geles de alta estabilidad de gelificación rápida, y también se utiliza en la industria textil para el acabado de tejidos.

Como alimentos, los almidones de amilosa se utiliza en la producción de caramelos y salsas, reducen el contenido en grasas en alimentos fritos, estabiliza los elementos nutritivos, proteínas, color y sabor en alimentos reconstituidos como por ejemplo en análogos de carne.

Los inconvenientes de la utilización de la ingeniería genética en la obtención de enzimas como las anteriormente mencionadas a partir de microorganismos de manera que su producción sea incrementada, estriba en que la industria alimentaria sólo puede utilizar enzimas obtenidas de fuentes aprobadas para su posible uso alimentario. En el caso de la pululanasa su principal fuente a partir de microorganismos es la de una bacteria patógena, por lo que la aplicación de la ingeniería genética se ha dirigido a transferir los genes productores de la pululanasa, de la «*Klepsiella aerogenes*», a otros microorganismos que pueden ser utilizados para usos alimentarios.

Edulcorantes, sabores y aromas.—La biotecnología ha tenido un enorme impacto en la industria de edulcorantes, gracias a la dispo-

bilidad de una serie de enzimas como glucosa isomerasa, invertasa y amilasas. Actualmente es rentable la producción de edulcorantes de maíz de alto contenido en fructosa; por ejemplo, la Compañía Coca-Cola utiliza un 5 por 100 de fructosa.

Parece poco probable que se produzca sucrosa a partir de microorganismos. Sin embargo, la producción microbiana de edulcorantes de bajo contenido en calorías es una posibilidad próxima. Se ha estudiado la obtención de este tipo de azúcares de bajo contenido calórico concretamente aspartame, monellin y thaumatin.

Problemas para la aplicación de las Biotecnologías

En general el impacto de la biotecnología en la industria alimentaria viene limitado por las siguientes razones:

a) No existe un conocimiento adecuado de los conocimientos genéticos básicos ligados a las características que podrían mejorar los alimentos.

b) Existe un cierto recelo por parte de la industria alimentaria en gastar esfuerzo y dinero en la investigación y desarrollo para procesos importantes. Estadísticamente se comprueba que gastan aproximadamente la mitad que otras industrias más desarrolladas técnicamente.

c) El producto que se obtenga de nuevas fuentes microbianas debe ser sometido a la reglamentación y control de sanidad de alimentos. Existen mejoras posibles transfiriendo los genes interesantes a microorganismos que cumplen las especificaciones de la legislación alimentaria. A pesar de todo, se espera una mayor aplicación y una creciente implantación de la biotecnología sobre todo en las grandes compañías de productos alimentarios.

Tratamiento y obtención de minerales

Todos los microorganismos interactúan con los metales. Las dos aplicaciones de esta

interacción de interés industrial con repercusiones económicas son el lixiviado de metales a partir de sus minerales y la concentración de metales a partir de disoluciones diluidas o de residuos.

En el primer caso es posible la extracción de metales a partir de grandes cantidades de minerales de baja riqueza en el metal; y en el segundo caso se pueden desarrollar métodos para el reciclado de metales preciosos y el control de polución eliminando metales pesados de carácter tóxico de las aguas residuales. La mayor parte de los microorganismos manipulados genéticamente que se utilizan han sido diseñados para su utilización en recintos cerrados. Sin embargo, en algunos casos, se está estudiando su utilización en espacios abiertos para el lixiviado de metales, obtención de petróleo y control de polución. Estos tres tipos de aplicación se caracterizan por:

- a) La utilización de grandes volúmenes de microorganismos.
- b) Un menor control sobre el comportamiento y destino final del microorganismo.
- c) Posibilidad de una perturbación ecológica.
- d) Una investigación y desarrollo mucho menos básico.

Lixiviado microbiano

Consiste en solubilizar metales existentes en minerales por acción bacteriana. Este proceso ha sido utilizado de un modo eficaz desde hace mucho tiempo. La lixiviación implica la circulación de agua a través de grandes cantidades de mineral. Las bacterias que normalmente están asociadas con las rocas causan la lixiviación del metal. Esto ocurre por dos mecanismos generales: o bien las bacterias actúan directamente sobre el mineral para extraer el metal o producen sustancias como por ejemplo hierro férrico y ácido sulfúrico, que extraen el metal. Se ha demostrado que la adición de ácido sulfúrico, por ejemplo, no es tan útil como utilizar bacterias vivas. Esto se debe a que algunas de las bacterias implicadas en el lixiviado se unen muy fuertemente al mineral implicado.

La aplicación de procesos de lixiviado bacteriano a la minería de uranio, ha generado un gran interés debido a la posibilidad de realizar las operaciones «in situ». Esto se ha sugerido también para otro tipo de minas, ya que, el proceso bacteriano implica una transformación menor de la superficie de la Tierra con lo que se perturbará mucho menos el medio. Este tipo de procesos, aunque son más lentos que las tecnologías corrientes, tienen la ventaja de ser más sencillas y más baratas.

Genética aplicada a la mejora de líneas celulares.—Existe una considerable falta de conocimientos en lo que se refiere a la química de interacción entre la bacteria y la superficie de la roca o mineral y sobre la estructura genética de los microorganismos en cuestión. Esto ha hecho que la aplicación de la biotecnología a la lixiviación de mineral sea todavía empírica y especulativa. De todos modos, aunque se logre obtener el conocimiento científico necesario, existen dificultades importantes para la utilización de microorganismos manipulados genéticamente.

a) Es necesaria la interacción y colaboración entre genéticos, geólogos, químicos, ingenieros, etc., para poder explotar a escala industrial las tecnologías biológicas. Es preciso, en definitiva, la formación de grupos interdisciplinarios.

b) Los obstáculos de tipo ambiental. Es evidente que la introducción en el entorno de grandes cantidades de organismos manipulados genéticamente, plantea posibles inconvenientes de perturbación ecológica, incluso de responsabilidad, si por azar, ocurriera algún perjuicio en el medio ambiente o en la salud humana.

Recuperación de metales. La utilización de microorganismos en la recuperación de metales de disoluciones muy diluidas tiene dos posibles objetivos. Por un lado el recuperar los metales como parte de un proceso de reciclado de los mismos, y por otro, la eliminación de metales que puedan ser agentes polucionantes.

Se ha demostrado que algunos microorganismos pueden utilizarse para eliminar metales

pesados de efluentes, especialmente cuando estos se encuentran a concentraciones del orden de 10 a 100 ppm. En estas disoluciones, los métodos no biológicos son antieconómicos.

La manipulación genética de los microorganismos capaces de extraer metal de un modo viable económicamente, está siendo objeto de investigación, puesto que hasta la fecha la competitividad de los métodos biológicos no está todavía establecida.

Extracción de petróleo

Hay tres métodos de obtención de petróleo: primario, secundario y terciario. El método primario se basa en la expansión física que empuja espontáneamente el petróleo hacia el exterior de la formación geológica en la que se encuentra. En el método secundario se inyecta en el interior del reservorio un fluido, normalmente agua o gas natural para forzar al petróleo a salir del pozo. El *método terciario* es relativamente nuevo; en él se utilizan métodos físicos y químicos para aumentar la movilidad o fluidez del aceite, con el fin de hacer más sencillas o más fáciles las operaciones que permitan sacarlo del subsuelo. Es este método el que puede utilizar la ingeniería genética y biotecnología para facilitar la extracción de petróleo mediante la utilización de microorganismos. Este método terciario es el adecuado para extracción de aceite en reservorios arcillosos, areniscas y para el caso de arenas y pizarras bituminosas. El método terciario o también conocido con el nombre de «extracción de petróleo asistida», utiliza varios tipos de procesos:

1) *Térmico.* Que se basa en aumentar la temperatura del petróleo en el reservorio por combustión parcial del mismo. No puede mejorarse utilizando biotecnología.

2) *Procesos de mezclado.* Este proceso consiste en inyectar productos químicos que forman mezclas con el crudo que fluyen con más facilidad. Los productos utilizados son alcoholes, dióxidos de carbono, propano, butano y gases de petróleo. Normalmente se utiliza otro fluido, que es agua generalmente,

para empujar las suspensiones de estos productos químicos a través del reservorio, que una vez mezclados con el crudo salen con éste a la superficie.

3) *Inundación* de distintos tipos.

a) *Alcalina*, inyectando disolución en agua de hidróxido sódico o carbonato sódico u otros materiales alcalinos.

b) *Polímeros*. Es un método reciente que se ha aplicado con bastante éxito y que se basa en la capacidad de algunos polímeros de aumentar la viscosidad del agua.

En vez de alterar las características del crudo, lo que se pretende es cambiar las del agua inyectada, para que sea capaz de desplazar al crudo.

c) *Método combinado*. Es una mejora del procedimiento anterior, mediante el cual se inyecta de modo combinado un surfactante que separa el crudo de las rocas que lo rodean mientras que el agua que contiene un polímero para aumentar su viscosidad, sirve para sacar el petróleo.

Es evidente que el método descrito no permite la utilización de Biotecnología.

4) *Método Biotecnológico*. Incluye muchas posibilidades de obtención de crudo mediante la inyección de microorganismos vivos en el reservorio del crudo. Estos microorganismos pueden producir sustancias químicas que son del mismo tipo que las empleadas en los métodos de mezclas e inundación. Este método está justificado debido al elevado costo de los productos químicos empleados en el método convencional. Es posible manipular microorganismos genéticamente para obtener polisacáridos y que a su vez puedan obtenerse por fermentación microbiana. Sin embargo, hasta la fecha, la materia prima apropiada para el desarrollo de los procesos biológicos, también presenta el inconveniente del precio. Sin embargo, este coste puede hacerse más pequeño utilizando los microorganismos «in situ» y utilizando materia prima mucho más barata. La

investigación actual en este campo tiene dos aspectos:

1.º) Hay que encontrar microorganismos que puedan funcionar en un entorno como es el reservorio de crudo y que tengan las características más convenientes.

2.º) El segundo aspecto implica el alterar genéticamente los microorganismos para que mejore su capacidad.

Hasta la fecha se han conseguido éxitos en la obtención de microorganismos capaces de producir sustancias químicas que puedan utilizarse en la extracción de petróleo, mientras que la ingeniería genética de microorganismos para ser utilizados «in situ» ha sido mucho menos desarrollada.

Control y prevención de polución

Hace mucho tiempo que se están utilizando microorganismos para depurar y detoxificar las aguas residuales urbanas. Actualmente se están empleando nuevos microorganismos, para resolver los problemas de polución causada por los vertidos industriales.

Los problemas de polución se enmarcan en dos grandes áreas:

a) Los debidos a compuestos presentes desde hace tiempo en la biosfera. Por ejemplo, hidrocarburos procedentes de la industria petrolera y los que se encuentran en hombres y animales.

b) Los que han aparecido recientemente como resultado de la acción e iniciativa del hombre. Por ejemplo, pesticidas.

La intervención en la eliminación de la polución de los agentes biológicos puede ser, bien aumentando el crecimiento y actividad de los microorganismos ya presentes o cercanos a los sitios polucionados o añadiendo más o nuevos microbios al sitio en cuestión. La ingeniería genética puede ser útil en el segundo caso.

Algunas compañías han comercializado mi-

microbios que pueden añadirse al sitio donde se trate el agua polucionada. Se han desarrollado incluso microorganismos para tratar problemas específicos como el de agua con residuos de petróleo y otros.

Aunque todavía está en fase experimental la utilización de microorganismos en grandes plantas depuradoras municipales, se ha comprobado su utilidad en pequeñas instalaciones para problemas específicos.

Muchos desechos industriales se oxidan mediante tratamiento biológico a compuestos no tóxicos en lagunas aireadas. El proceso depende de la presencia de ciertos microbios en las lagunas, los que mejor crecen en las aguas contaminadas son los que dominan la población microbiana de la laguna.

Algunas compañías venden bacterias, que según ellos, son más eficientes que las líneas naturales. Sin embargo, existen opiniones diversas respecto a la conveniencia o no de añadir nuevos microbios para descontaminar aguas o suelos.

Aunque la ingeniería genética no se ha empleado todavía mucho para el control de la polución, existen grandes posibilidades.

Las dificultades principales son:

- a) Perjuicios sanitarios, económicos o al medio ambiente.
- b) La incertidumbre sobre la eficacia de la adición de microorganismos nuevos.
- c) La venta de microorganismos es menos rentable que la de productos o procesos para descontaminar.

Por otro lado no se ha conseguido demostrar todavía que los elementos polucionantes no tratables por otros procedimientos sean eliminados por microorganismos.

Por último la investigación para lograr mejoras notables en este sentido no han hecho más que comenzar. Los gobiernos han de fomentar el desarrollo de microorganismos para la eliminación de agentes tóxicos que envenenan nuestras aguas y suelos, y entre los que se encuentran los metales pesados.

ANEXO III

**PRINCIPALES EMPRESAS CON ACTIVIDADES
BIOTECNOLOGICAS EN ESPAÑA, EN LOS SECTORES
QUE SE MENCIONAN**

ANALISIS DE LAS EMPRESAS ACTIVAS TANTO PURAMENTE COMERCIALES COMO INDUSTRIALES

A. INDUSTRIAS DEL AREA DE FARMACIA Y MEDICAMENTOS

España ha asumido un fuerte protagonismo a escala mundial merced a la existencia de varias empresas productoras en el área de los antibióticos, intermedios biológicos para la fabricación de antibióticos y fabricación de aminoácidos y ácidos orgánicos. Asimismo, destaca la producción de vacunas y los cultivos de microorganismos y células, derivados del plasma humano, etc.

A.1. Antibióticos, sueros y vacunas

1. Antibióticos, SA

C/. Bravo Murillo, 38 - Madrid

Actividades I-D

- Biotecnología
- Hibridomas. A. M.
- Ingeniería genética
- Fermentaciones
- Microbiología industrial. Mejora cepas
- Screening nuevas cepas
- Extracción y purificación

Materias primas

- Penicilinas
- Ampicilinas
- Amoxicilinas

- Cloxacilina. Dicloxacilina
- Cefalexina
- Cefaloridina
- Cefalotina
- Cefalexina
- Tetraciclinas
- Estreptomina
- Intermedios (6-APA, 7-ACA, 7-ADCA)

Especialidades farmacéuticas y veterinarias.

Comercializan una amplia gama.

2. Compañía Española de Penicilinas y Antibióticos (C.E.P.A.)

Paseo de la Castellana, 20 - Madrid

Actividades I-D

- Biotecnología
- Fermentaciones
- Microbiología industrial
- Screening nuevas cepas de producción y nuevos productos
- Extracción y purificación

Materias primas

- Penicilinas
- Ampicilinas
- Amoxicilina
- Tetraciclinas
- Estreptomina
- Fosfocina

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Comercializan una amplia gama.

3. Instituto de Farmacología Española (I.F.E.)

C/ Mendez Alvaro, 57 - Madrid

Actividades I-D

- Biotecnología
- Fermentaciones
- Microbiología P.P. e industrial
- Screening nuevas cepas de producción
- Screening nuevos productos
- Extracción y purificación

Materias primas

No produce.

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

No comercializa.

4. Andromaco, SA

C/ Azcona, 31 - Madrid

Actividades I-D

- Biotecnología
- Fermentaciones
- Mejora procesos
- Extracción y purificación

Materias primas

- Inmunoestimulantes

Especialidades Farmacéuticas y/o veterinarias

- Glicofosfopeptico

5. Ingenasa (Enisa+Laboratorios Sobrino)

Plaza de Salamanca, 8 - Madrid

Actividades I-D

- Biotecnología
- Ingeniería genética
- Anticuerpos monoclonales. Hibridomas
- Reactivos diagnóstico

Materias primas

- Anticuerpos monoclonales. Hibridomas
- Vacuna peste porcina africana (en curso)
- Diagnóstico (kit) peste porcina
- Enzimas restricción, etc.

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

No produce.

6. Penibérica

Dr. Fleming, 4 - Pamplona

Actividades I-D

- Microbiología industrial
- Mejora cepas de producción
- Screening nuevas cepas
- Fermentaciones
- Extracción y purificación

Materias primas

- Monoglutamato disódico
- Lisina (en curso)
- Estreptomina
- Dihidroestreptomina
- Bacitracina (en curso)

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

No produce.

7. Normon

C/ Nieremberg, 10 - Madrid

Actividades I-D

- Screening nuevos antibióticos
- Mejora cepas productoras
- Fermentaciones
- Microbiología aplicada
- Extracción y purificación

Materias primas

- Enzimas para kits diagnóstico
- Microcinas (en investigación)

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Tiene en el mercado una amplia gama.

8. I. Llorente

C/ General Rodrigo, 6 - Madrid

Actividades I-D

- Microbiología industrial
- Cultivos bacterianos y virales
- Fermentaciones
- Extracción y purificación
- Hibridomas. A. Monoclonales

Materias primas

- Cultivos bacterianos y virales (vacunas)
- Inmunoglobulinas
- Sueros
- R. Diagnóstico
- Fermentos lácticos

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Dispone de una amplia gama en el mercado.

9. **Leti, laboratorios**

C/ Rosellón, 285 - Barcelona

Actividades I-D

- Cultivos bacterianos y virales
- Microbiología industrial
- Fermentaciones
- Extracción y purificación

Materias primas

- Cultivos bacterianos y virales (vacunas)
- Inmunoglobulinas
- Sueros
- R. Diagnóstico

10. **American Cyanamid**

Ctra. Madrid-Irún, Km. 23 - Madrid

Actividades I-D

- Microbiología industrial
- Fermentaciones
- Mejora cepa de producción
- Extracción y purificación

Materias primas

- Clortetraciclina clorhidrato
- Dimeclociclina clorhidrato
- Estreptoquinasa-Estreptodornasa

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Dispone de una amplia gama de productos.

11. **Binesa (Pfizer)**

Ctra. Madrid-Irún, Km. 30 - Madrid

Actividades I-D

- Fermentaciones
- Microbiología industrial
- Mejora de procesos

Materias primas

- Oxitetraciclina

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Dispone de una amplia gama de productos.

12. **Essex España (Screening Corp.)**

Actividades I-D

- Preparación antibióticos
- Fermentación
- Extracción y purificación

Materias primas

- Sulfato de gentamicina

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Posee una amplia gama.

13. **Inmunobiológicas (Lab. Morrith)**

Actividades I-D

- Producción
- Mejora procesos
- Extracción purificación

Materias primas

- Suero específico de caballo
- Derivados del mismo

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Posee una amplia gama.

14. **Reveex, S.A.**

Constantí, 608 - Tarragona

Actividades I-D

- Nuevos antibióticos

Materias primas

- Productos de uso veterinario

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Pasee una amplia gama.

A.2. *Otros productos biológicos*

15. **Laboratorios Abello**

C/ Julián Camarillo, 8 - Madrid

Actividades I-D

- Ingeniería genética
- Inmunología
- Hibridomas
- A. Monoclonales

Materias primas

- Vacunas de la gripe (investigación)
- R. Diagnóstico

- Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias*
Dispone de una amplia gama.
16. **Inmunología y Alergia Abello**
Julián Camarillo, 8 - Madrid
- Actividades I-D*
- Inmunología
 - Hibridomas
 - Anticuerpos monoclonales
- Materias primas*
- Alérgenos (variados)
- Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias*
Dispone de una amplia gama.
17. **Hubber, S.A.**
C/ Berlín, 38-48 - Barcelona
- Actividades I-D*
- Inmunología
 - Procesos bioquímicos
 - Extracción y purificación proteínas
- Materias primas*
- Inmunoglobulinas
 - Albúmina
 - Fibrinógeno
 - Interferon alfa (en investigación)
 - Ext.º hormonal acetónico
 - Factor VIII
- Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias*
Posee una amplia gama.
18. **Ibys, S.A.**
C/ Bravo Murillo, 53 - Madrid
- Actividades I-D*
- Mejora procesos
 - Nuevos productos
- Materias primas*
- Toxoide diftérico
 - Toxoide tetánico
 - Gamma globulina antitetánica
 - Vacuna antirrábica
- Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias*
Dispone de una amplia gama.
19. **Landerlan, S.A.**
C/ Agastía, 67 - Madrid
- Actividades I-D*
- Mejora procesos
 - Extracción y purificación
 - Hibridomas
 - Anticuerpos monoclonales
- Materias primas*
- Polipéptidos bajo P.M. (humanos)
 - Factor VIII
 - Albúminas
 - Inmunoglobulinas
 - Fibrinógeno
 - Factor IX
- Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias*
Dispone de una amplia gama.
20. **Cesquisa, S.A.**
C/ Santa Engracia, 17 - Madrid
- Actividades I-D*
- Mejora procesos
 - Fermentación
 - Microbiología industrial
 - Extracción, purificación
- Materias primas*
- Dexametasona
 - Betametasona
 - Triamicinolona
 - Beclometasona
 - Fludrocortisona
 - Fludroprednisona
- Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias*
No comercializa especialidades.
21. **Bioibérica**
Pelafolls. Barcelona
- Actividades I-D*
- Mejora procesos
 - Extracción y purificación
- Materias primas*
- Heparina
 - Heparinoides
 - Condroitin sulfato
- Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias*
No comercializa especialidades.

22. **Grifols**
C/ Jesús y María, 6 - Barcelona
- Actividades I-D*
- Mejora procesos
 - Extracción y purificación
 - Hibridomas
 - Anticuerpos monoclonales
- Materias primas*
- Inmunoglobulinas
 - Albúmina
 - Fibrinógeno
 - Factor VIII
 - Factor IX
- Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias*
Dispone de una amplia gama de productos.
23. **Knickerbocker**
C/ Borell, 158 - Barcelona
- Actividades I-D*
- Fraccionamiento proteína
 - Mejora procesos
 - Extracción y purificación
- Materias primas*
- Inmunoglobulina anti-rH
- Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias*
No comercializa.
24. **Instituto Behring**
Travesera de Gracia, 47 - Barcelona
- Actividades I-D*
- Fraccionamiento protéico
 - Mejora procesos
 - Extracción y purificación
- Materias primas*
- Albúmina
 - Inmunoglobulinas
 - Inmunoglobulinas específicas
 - Factor VIII
- Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias*
Posee una amplia gama.
25. **Glaxo**
Aranda de Duero (Burgos)
- Actividades I-D*
- Mejora de procesos
 - Nuevos productos
- Materias primas*
- Heparinas
- Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias.*
Amplia gama.
26. **ICI - FARMA, S.A.**
Porriño (Pontevedra)
- Actividades I-D*
- Mejora de procesos
 - Tecnología de extracción
- Materias primas*
- Extracto hepático
 - Acido cólico
 - Acido dehidrocólico
 - Bilis en polvo
- Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias*
Posee una amplia gama.
27. **Alcaliber**
Toledo
- Actividades I-D*
- Mejora de procesos
 - Tecnología extracción
- Materias primas*
- Concentrado del opio
- Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias*
No comercializa.
28. **Juste Q.F., S. A.**
Madrid
- Actividades I-D*
- Mejora de procesos
 - Tecnología extracción y purificación
- Materias primas*
- Hígado polvo (ext.^o)
 - Ext.^o de hígado

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Posee una amplia gama.

29. **Iº Berna**

Ctra. de Burgos - Madrid

Actividades I-D

- Mejora procesos
- Tecnología extracción y purificación.

Materias primas

- Inmunoglobulina
- Albúmina
- Extracto placentario

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Dispone de una amplia gama.

30. **Made**

Avda. de Burgos, 91 - Madrid

Actividades I-D

- Mejora procesos
- Extracción y purificación

Materias primas

- Siralotin
- Extracto hepático

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Dispone de una amplia gama.

31. **ERN**

Pedro IV, 499 - Barcelona

Actividades I-D

- Mejora de procesos
- Extracción y purificación
- Fraccionamiento proteínas

Materias primas

- Citormon
- Estreptoquinasa
- Estreptodornasa

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Dispone de una amplia gama.

32. **Euromed**

Mollet del Valles. Barcelona

Actividades I-D

- Mejora de procesos
- Extracción y purificación

Materias primas

- Hematoporfirina
- Heparinoide

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

No comercializa.

33. **Compañía Española de Esteroides C/ Clara del Rey - Madrid**

Actividades I-D

- Mejora de procesos
- Extracción y purificación
- Nuevos procesos

Materias primas

- Dihidroepiandrosterona
- Hidrocortisona
- 17-alfa-hidroxiprogesterona
- Prednisona
- Progesterona
- Testosterona

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

No comercializa especialidades.

34. **Sideta**

Alcalá de Henares. Madrid

Actividades I-D

- Mejora de procesos
- Extracción y purificación

Materias primas

- Coenzima B₁₂ (dibencocide)
- Heparina sódica

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Posee amplia gama de especialidades.

35. **Organon**

San Baudilio de Llobregat. Barcelona

Especialidades I-D

- Mejora de procesos

Materias primas

- Alilestrenol
- Linestrenol
- Nandrolona decanoato y fenilpropionato

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Posee amplia gama de productos.

36. **Enfersa**

Actividades I-D

- Biotecnología
- Ingeniería genética
- Procesos
- Fermentaciones

Materias primas

- Bioinsecticidas (en investigación)
- Insecticidas, otros.

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

No comercializa.

37. **Kalifarma**

Parets del Valles. Barcelona

Actividades I-D

- Mejora de procesos
- Extracción y purificación

Materias primas

- Pancreatina liofilizada

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Posee amplia gama de especialidades.

38. **Medea**

Madrid

Actividades I-D

- Mejora de procesos
- Extracción y purificación

Materias primas

- Fosfolípidos de colina
- Hidrolizado ácido de cerebro
- Hidrolizado médula espinal
- Péptidos totales hidrolizado hígado

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

No comercializa.

39. **Merck Química**

Mallet. Barcelona

Actividades I-D

- Mejora de procesos
- Fraccionamiento protéico
- Extracción y purificación

Materias primas

- Concentrado enzimas proteolíticas

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

No comercializa especialidades.

40. **Ceamsa (Compañía Española de Algas Marinas)**

Actividades I-D

- Biotecnología
- Microbiología
- Fermentaciones
- Cultivos de células

Materias primas

- Carragenina

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Comercializa su producción.

41. **Houghton Ibérica**

Burgos

Actividades I-D

- Mejora de procesos
- Extracción y purificación
- Nuevos procedimientos

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

- Metionina
- Lisina (en estudio)

B. INDUSTRIAS EN EL AREA DE REACTIVOS DIAGNOSTICO

Es relativamente escasa la actividad en I-D entre las Empresas de este sector y es muy reducido el porcentaje de cuota de mercado por parte de las firmas nacionales (aproximadamente un 8,10 %).

Las Empresas extranjeras importan los productos totalmente terminados (KITS), por lo que no relizan apenas actividad alguna en I-D en nuestro país.

1. **Materiales y reactivos**

C/ Gral. Rodrigo, 6 - Madrid

Actividades I-D

- Desarrollo de métodos
- Desarrollo de productos
- Nuevas tecnologías

Materias primas

- Reactivos diagnóstico en hematología
- Reactivos diagnóstico en microbiología
- Reactivos diagnóstico en inmunología
- Reactivo diagnóstico en bioquímica

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Comercializa una amplia gama de productos.

2. **Llorente-Alter**

Ctra. del Pardo - Madrid

Actividades I-D

- Hibridomas
- Anticuerpos monoclonales

Materias primas

- Reactivos diagnóstico variados (en investigación)

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

No comercializa todavía.

3. **Isoder**

Madrid

Actividades I-D

- Hibridomas
- Anticuerpos monoclonales
- Moléculas marcadas

Materias primas

- Kits de diagnóstico marcados
- Radioinmunoensayo
- Radiodiagnóstico

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Kits de radiodiagnóstico

4. **Biokit**

C/ Córcega, 603 - Barcelona

Actividades I-D

- Hibridomas
- Anticuerpos monoclonales
- Desarrollos bioquímicos
- Inmunología

Materias primas

- As-Latex (anti-estreptolisina)
- Estreptolisina-o
- AR-Latex (factor reumatoide)
- Latex PCR (proteína C reactiva)
- Celar Kit (Waalser-Rose)
- R.P.R. (rapid plasma reagin)
- Toxocell IHA (toxoplasma)

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Tiene una amplia gama de productos.

5. **Lander Diagnóstico**

Madrid

Actividades I-D

- Desarrollos bioquímicos
- Desarrollos inmunológicos
- Hibridomas
- Anticuerpos monoclonales

Materias primas

- Numerosos Kits de diagnóstico

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Amplia gama de productos.

6. **Dade Grifols**

Barcelona

Actividades I-D

- Desarrollos bioquímicos
- Desarrollos inmunológicos
- Hibridomas
- Anticuerpos monoclonales

Materias primas

- Amplia gama de reactivos diagnóstico

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Comercializa numerosos productos.

7. **Merck Co. (Darmstadt)**

Mallet. Barcelona

Actividades I-D

- Desarrollos bioquímicos
- Desarrollos inmunológicos
- Hibridomas
- Anticuerpos monoclonales

Materias primas

- Vademécum muy amplio de productos

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Comercializa numerosos productos.

8. **Knickerbocker**

C/ Borell, 158 - Barcelona

Actividades I-D

- Desarrollos bioquímicos
- Desarrollos inmunológicos
- Desarrollos microbiológicos
- Hibridomas
- Anticuerpos monoclonales

Materias primas

- Vademécum muy amplio

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Comercializa numerosos productos.

9. **Soria Melguizo-Biomedics. QCA**

Actividades I-D

- Desarrollos bioquímicos
- Desarrollos inmunológicos
- Desarrollos microbiológicos

Materias primas

- Vademécum muy amplio

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Comercializa numerosos productos.

10. **Behring**

Travesera de Gracia, 47 - Barcelona

Actividades I-D

- Desarrollos biológicos
- Desarrollos microbiológicos
- Desarrollo inmunológicos

Materias primas

- Amplio vademécum

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Comercializa numerosos productos.

11. **Ingenasa**

Plaza del Marqués de Salamanca, 8 - Madrid

Actividades I-D

- Hibridomas
- Anticuerpos monoclonales
- Inmunología

Materias primas

- Kit peste porcina africana
- Producto para detectar virasis vegetales

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Comercializan Kits

12. **Hispanagar**

Actividades I-D

- Desarrollos bioquímicos
- Desarrollos microbiológicos
- Desarrollos inmunológicos

Materias primas

- Amplio vademécum

Especialidades farmacéuticas y/o veterinarias

Comercializan numerosos productos.

C. FABRICANTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE VETERINARIA

— **Bioter-Biona, S.A.**

Emilio Vargas, 7. Tel. 416 19 00 - 28043 Madrid

— **Cooper Zeltia, S.A.**

Apartado 16. Porriño (Pontevedra). Tel. 33 04 00

— **Instituto Bayer de Terapéutica Experimental, S.A.**

Calabria, 268. Tel. 250 48 95
08029 Barcelona

— **Laboratorios Calier, S.A.**

Teodora Lamadrid, 7-9-11. Tel.
568 00 54 - 08022 Barcelona

- **Laboratorios Hipra, S.A.**
Las Prades, s/n. Tel. 42 00 17 (ext. 92 y 236). Amer (Gerona)
- **Laboratorios Intervet, S.A.**
Polígono El Montalvo. Apartado 3006. Tel. 21 98 00 - 37008 Salamanca
- **Laboratorios Iven, S.A.**
Alcántara, 71. Tel. 402 22 00 - 28006 Madrid
- **Laboratorios Sobrino, S.A.**
Tel. 29 00 01 Olot (Gerona)
- **Laboratorios Syva**
Avda. Rodríguez Pandierra, 30. Tel. 22 08 00 - León
- **Productos Neosán, S.A.**
Francisco Tárrega, 16-20. Tel. 352 10 61 - 08027 Barcelona
- **Laboratorios Egalta**
Pantoja, 10. Tel. 415 87 75
28002 Madrid
- **Laboratorios Taberner**
Castillejos, 352. Tel. 255 63 05 - 08025 Barcelona
- **Boehringer Sohn Ingelheim**
Pablo Alcover, 31-33 - 08017 Barcelona
- **Cyanamid Ibérica, S.A.**
Apartado 471 - Madrid
- **Dow Chemical Ibérica, S.A.**
Orense, 4-9.º - 28020 Madrid
- **Elanco Veterinaria, S.A.**
Apartado 585 - Madrid
- **Essex (España), S.A.**
Paseo de la Castellana, 143 - 28020 Madrid
- **Industrial Farmacéutica Española, S.A.**
San Salvador, 2-14. Esplugas de Llobregat (Barcelona)
- **Instituto Llorente**
General Rodrigo, 6 - 28003 Madrid
- **Investigaciones Químicas y Farmacéuticas, S.A.**
Ctra. Tarragona-Alcover, Km. 6.7 - Constantí (Tarragona)
- **Laboratorio del Dr. Estéve, S.A.**
Avda. Virgen de Montserrat, 221 - 08013 Barcelona
- **Laboratorio Fitoquímico Camps y Cía, S.L.**
Ctra. Nacional, 152. Km. 24 - Llíssa del Vall (Barcelona)
- **Laboratorios Alpha Veterinaria**
Bronce, 2 - 28045 Madrid
- **Laboratorios Andréu, S.A.**
Moragas, 15 - 08022 Barcelona
- **Laboratorio Lanons**
Camino de Corbins, 25 - Lérida
- **Laboratorio Leti, S.A.**
Rosellón, 285 - 08037 Barcelona
- **Laboratorio Maymo, S.A.**
Paseo de Gracia, 129 - 08008 Barcelona
- **Laboratorio Reveex, S.A.**
Constantí, 6 y 8 - Réus (Tarragona)
- **Merck Sharp & Dohme de España, S.A.E.**
Josefa Valance, 38 - 28020 Madrid
- **Pfizer, S.A.**
Francisco Silvela, 110 - 28002 Madrid
- **Smith Kline & French, S.A.E.**
Juan Bravo, 3 C, 6.º 28006 Madrid
- **Xanco-Upjohn, S.A.**
Ausias March, 113 - 08013 Barcelona

ANEXO IV
PLANES CONCERTADOS

RESOLUCION de 15 de marzo de 1984, de la Secretaría de Estado de Universidades e Investigación, por la que se convoca la presentación de solicitudes de financiación de planes concertados de Investigación en 1984.

Ilmo Sr.: Los planes concertados de investigación están regulados por el Decreto 1410/1968, de 6 de junio, que los creó, y la Orden de la Presidencia del Gobierno de 27 de julio del mismo año que reglamentó la presentación de solicitudes para desarrollarlos.

Entre las sucesivas convocatorias habidas desde 1968 es de destacar la de 1981, en la que se reconocieron dos modalidades de planes de investigación, los ordinarios y los coordinados con un Organismo público de investigación, atendiendo a que el proyecto de investigación fuese desarrollado por la Empresa sola, con sus propios medios, o con la colaboración de un Centro u Organismo público de investigación. La aceptación de este hecho diferencial tenía una repercusión directa en la cuantía de la financiación estatal, que podría incrementarse con el 100 por 100 de los costes de la colaboración del Centro. Otra característica de esa convocatoria era que el plazo hábil para

la presentación de los planes permanecía abierto durante todo el año.

Para redactar la convocatoria de 1984 se ha tenido en cuenta la experiencia acumulada en las convocatorias anteriores y las acciones coordinadas de las Direcciones Generales de Política Científica del Ministerio de Educación y Ciencia y de Innovación Industrial y Tecnología del Ministerio de Industria y Energía que han definido las particularidades de las actuaciones del Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI), diferenciándose de las propias de los planes concertados de investigación. En este contexto se establece que los proyectos no atendidos, tanto por su mayor proximidad al mercado como por mayores exigencias financieras o menor riesgo tecnológico, tengan una oportunidad sustitutoria en las líneas de actuación del CDTI, previa notificación a la Empresa y con el acuerdo de la misma.

En la nueva convocatoria, objeto de la presente Resolución se conservan las dos modalidades de planes concertados, medida que ha demostrado ser positiva, pero no el carácter abierto en el tiempo de la convocatoria, por los condicionamientos que ello genera al pretender introducir modificaciones en las siguientes convocatorias. No obstante, se ha

habilitado un amplio plazo de presentación de solicitudes, lo que permite, a la vez conservar muchas de las ventajas de la convocatoria de carácter abierto.

Los planes concertados tienen como objetivo la incentivación de las actividades de investigación y desarrollo (I + D) en la Empresa y, en el caso de los planes concertados-coordinados, la potenciación de dichas actividades mediante la adecuada coordinación con las de un Centro público. Se trata, por tanto, de estimular uno de los elementos fundamentales para el desarrollo armónico de nuestra capacidad industrial, ya que la competitividad de las Empresas radica en buena parte en su capacidad de innovación tecnológica, capacidad íntimamente relacionada en su actividad en I + D.

La novedad principal de esta convocatoria se deriva de la necesidad de adecuar la disponibilidad, siempre limitada, del recurso financiero a la solución de los problemas identificados dentro del sistema de ciencia y tecnología y de las demandas sociales. Esto ha conducido a una convocatoria selectiva en la que recibirán la máxima prioridad aquellos planes concertados que incidan de manera sustancial en la resolución de algunos problemas nacionales, a saber: nuestra elevada y creciente dependencia tecnológica y de la importación de productos, nuestras reducidas exportaciones de productos y de tecnología y, como problema subyacente en nuestra escasa capacidad innovadora, el bajo porcentaje de recursos humanos dedicados en las Empresas a actividades I + D.

Para asegurar el cumplimiento de las anteriores prioridades se recabará con carácter preceptivo un informe sobre la incidencia de cada plan concertado presentado sobre cada uno de los tres conceptos prioritarios anteriores, informe que, en unión de la valoración científico-técnica del plan, constituirá la base de decisión para la propuesta favorable o desfavorable de la Comisión asesora.

Por todo lo expuesto, y a propuesta del Comité Interministerial de Programación, en su reunión del 9 de marzo de 1984, se convoca la presentación de solicitudes para los planes concertados de investigación de acuerdo con las siguientes modalidades y normas:

Primera.—En el marco de la presente convocatoria podrán solicitar financiación las Empresas y grupos de Empresas que deseen desarrollar, por ellas mismas o con la participación de Centros públicos de investigación, planes concertados o planes concertados-coordinados de investigación en los que concurren de un modo importante alguna de las siguientes características:

- a) Sustitución de importaciones tecnológicas.
- b) Incremento de exportaciones tecnológicas.
- c) Creación de nuevos puestos de trabajo en I + D en las Empresas solicitantes.

La sustitución de importaciones ha de afectar a la reducción de la dependencia tecnológica del exterior mediante elaboración de una alternativa propia.

El incremento de la exportación podrá alcanzarse por la fabricación de productos que se exporten directamente o incorporados a otros, por la cesión de derechos o concesión de licencias de uso tecnológicas y por la prestación de servicios de ingeniería y asistencia técnica.

La creación de nuevos puestos de trabajo en I + D en las Empresas a que se refiere el apartado c) deberán ser distinguidos de los correspondientes a otras actividades empresariales relacionadas, tales como servicios, producción, etc. Estos puestos de trabajo pueden ser a distintos niveles, que se especificarán en su lugar adecuado.

Segunda. *Plazo.*—El plazo hábil para la presentación de las Memorias de los planes concertados comenzará el día siguiente al de la publicación de esta Resolución en el «Boletín Oficial del Estado» y finalizará el 15 de octubre de 1984. Las solicitudes serán estudiadas a medida que vayan teniendo entrada en la Secretaría de la Comisión.

Tercera. *Forma.*—Las Memorias, acompañadas de una solicitud dirigida al excelentísimo señor Presidente de la Comisión Asesora

de Investigación Científica y Técnica, se presentarán conforme al esquema que figura como anexo I a la presente Resolución y en ejemplar quintuplicado.

En el caso de planes concertados coordinados, la Memoria deberá ir acompañada del convenio de cooperación entre la Empresa y el Centro u Organismo público de que se trate (en ejemplar quintuplicado), que deberá redactarse conforme al esquema que figura como anexo II a la presente Resolución.

Cuarta. *Presentación.*—La documentación correspondiente se presentará en la Secretaría de la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica, Rosario Pino, 14-16, Madrid-20, directamente o en alguna de las formas previstas en el artículo 66 de la Ley de Procedimiento Administrativo.

Quinta. *Evaluación.*—La Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica determinará los criterios para la evaluación de las solicitudes. La incidencia de la sustitución tecnológica será evaluada por la Dirección General de Innovación Industrial y Tecnología del Ministerio de Industria y Energía.

Sexta. *Tramitación.*—Todas las solicitudes serán informadas por el Comité Interministerial de Programación para, en su caso, ser aprobadas por el Gobierno, de conformidad con lo establecido en el artículo 3.º del Decreto 1410/1968, de 6 de junio. En relación con los aprobados se procederá, previos los trámites reglamentarios, a la firma de los correspondientes contratos, con arreglo a lo dispuesto en el artículo 4.º del expresado Decreto.

Séptima. *Financiación.*—En el caso de planes concertados la financiación estatal tendrá el carácter de préstamo y su cuantía será, como máximo, el 50 por 100 del presupuesto total.

En el caso de los planes concertados coordinados la financiación, que también tendrá carácter de préstamo, constará de las siguientes partidas:

a) Una cantidad no superior al 50 por 100

del presupuesto de la parte del proyecto a realizar por la propia Empresa.

b) Una cantidad que podrá ser hasta el 100 por 100 del coste de la cooperación estipulada en el correspondiente convenio suscrito entre la Empresa y el Centro u Organismos público.

La suma de los conceptos a) y b) no podrá sobrepasar el 80 por 100 del presupuesto total.

Octava. *Seguimiento.*—Para el seguimiento de estos planes concertados, la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica constituirá una Comisión Gestora, de conformidad con lo previsto en el artículo 9.º del Decreto 1410/1968, de 6 de junio.

En el caso de planes concertados coordinados, a esta Comisión se incorporará, en virtud de la autorización que el citado artículo recoge, un representante del Centro de investigación. En el caso de participación de varios Centros habrá un único representante para todos ellos.

ANEXO I

Esquema para la redacción de la Memoria de planes concertados de investigación, incluso los coordinados con un Organismo público de investigación

(Formato de presentación UNE A-4)

0 *Índice.*

1 *Entidades que intervienen.*

1.1 Entidad solicitante.

1.1.1 Nombre o denominación, naturaleza jurídica, domicilio y número de identificación fiscal (NIF).

1.1.2 Nombre, puesto, dirección y teléfono en la Entidad de su representante para cuantas cuestiones se susciten, en relación con la solicitud, hasta su aprobación.

1.1.3 Capital social, con especificación, en su caso, de las Entidades o Empresas nacionales o extranjeras que en él participan y cuantía de la participación (si la titularidad de la Empresa corresponde a una persona física, valoración de los bienes afectos a la actividad empresarial).

1.1.4 Número de empleados (personal total, técnico y dedicado específicamente a actividades de I + D).

1.1.5 Breve historia de la Entidad y sus actividades (incluir como anexo Memoria y balance de los dos últimos años o, en su defecto, un breve resumen de la situación financiera de la Empresa).

1.1.6 Actividades de investigación realizadas (descripción especialmente de aquellas que tengan relación directa con el objetivo de los resultados innovadores alcanzados, de forma cronológica, especialmente aquellos que tengan relación directa con el objetivo del plan).

1.1.7 Estructuras con que cuenta la Entidad para la actividad de investigación (enumeración de las estructuras disponibles en la Empresa, señalando las que son propiamente de investigación y las de producción que parcialmente colaboren en actividades de investigación).

1.1.8 En su caso, contratos inscritos o en el trámite de inscripción, en el Registro de contratos de transferencia de tecnología de la Dirección General de Innovación Industrial y Tecnología del Ministerio de Industria y Energía.

1.2 En el caso de planes concertados coordinados, Centros públicos de investigación (cuando la coordinación se haya establecido con varios Centros públicos, repítase este apartado para cada uno de ellos):

1.2.1 Nombre oficial completo, domicilio y teléfono.

1.2.2 Disposición donde se reconozca su personalidad jurídica o datos de la Entidad con personalidad jurídica propia de la que depende.

2. Descripción del plan concertado.

2.1 Título del plan. Breve descripción del objeto de las investigaciones, señalando la oportunidad de su desarrollo. Indicar si se trata de creación, mejora o asimilación de

tecnologías de productos o de procesos (incluir características o especificaciones).

2.2 Lugar donde se desarrollará el plan.

2.3 Plazo de ejecución (máximo, cinco años).

2.4 Exposición científico-técnica detallada del plan (señalar como punto de partida los conocimientos científico-tecnológicos de que se disponga).

2.5 Plan de trabajo y tiempo previsto para su realización (organización de tareas, tiempos y medios).

2.6 Estudio del mercado.

2.6.1 Mercado potencial del producto nacional o internacional.

2.6.2 Capacidad comercial de la Empresa para atender dicho mercado.

2.6.3 Canales alternativos de comercialización.

2.7 Objetivos finales perseguidos y su repercusión económica y tecnológica.

2.7.1 Sustitución de importaciones. (Si se trata de la sustitución de un producto importado por la propia Empresa o por terceros, aportar información comparada sobre el precio, cantidad y calidad de la futura producción y del producto ahora importado. Para la alternativa tecnológica de la que es licenciataria la propia Empresa, se aportará información sobre la producción afectada, la cuantía de la regalía pagada y las cláusulas restrictivas del contrato de licencia que se trata de superar).

2.7.2 Incremento de las exportaciones. (Informar sobre: Porcentaje de la producción o cifra de negocios que se destinará a la exportación. Restricciones en los países importadores por las regulaciones técnicas que imponen al producto/proceso. Red de asistencia técnica que, en su caso, soportará la exportación. Tipología de la exportación de tecnología. Operaciones complementarias de cofabricación, coinversión y otras que acompañan a la exportación).

2.7.3 Creación de puestos de trabajo en I + D en la Empresa. (Informe sobre la naturaleza y número y nivel de los puestos que el plan prevé crear).

2.8 Capacidad industrial.

2.8.1 Capacidad industrial de la Empresa para atender la demanda.

2.8.2 Necesidad o no de inversiones industriales con capacidad de generación de empleo.

3. -Presupuesto del plan.

3.1 Presupuesto total.

3.2 Distribución por anualidades (en caso de meses que excedan de una anualidad sin completar otra, dichos meses constituirán, a estos efectos, la última anualidad).

3.3 Desglose por conceptos:

Personal.

Instalaciones y equipos.

Material fungible.

Otros gastos.

Aportación al Centro público (sólo en el caso de planes concertados-coordinados).

Detállese para cada concepto su cuantía total, el tanto por ciento que representa en relación con el presupuesto y su distribución por anualidades.

4. Justificación del presupuesto.

4.1 Personal. (Detállese para el responsable científico-técnico del proyecto su nombre, titulación, breve historial científico técnico, puesto en la Empresa, porcentaje de dedicación al proyecto y retribución; para el resto del personal que intervendrá en el mismo, su titulación o categoría, función que desempeñará, porcentaje de dedicación y retribución).

4.2 Instalaciones y equipos. (Detállense, en lo posible, con precio individualizado y

razónese la necesidad de su utilización en el proyecto, relacionando por separado el material que se usará en esta investigación del material que sea adecuado también a producción).

4.3 Material fungible. (Justifíquese la cantidad presupuestaria para este fin).

4.4 Otros gastos. (Especifíquese y razónese su necesidad).

4.5 En el caso de planes concertados-coordinados, aportación al Centro público de investigación. (Indíquese motivación o necesidad).

5. Préstamo solicitado.

5.1 Importe total.

5.2 Distribución por anualidades. (El porcentaje del préstamo con respecto al presupuesto será el mismo para todas las anualidades).

ANEXO II

Esquema de convenio entre la Empresa y el Centro u Organismo público de investigación (Formato de presentación UNE A-4)

Este convenio, además de los datos que identifiquen adecuadamente a la Empresa y al Organismo público cuya cooperación se establece, deberá contener necesariamente los siguientes extremos:

1. Representantes autorizados que firman el convenio. (En el caso de no ser el representante legal del Organismo, se adjuntará autorización expresa del mismo para la firma del convenio).

2. Objetivo del convenio.

3. Duración prevista. Deberá ser igual o menor que la duración prevista para el plan concertado-coordinado.

4. Breve historial del Centro en relación con el tema propuesto.

4.1 Investigador principal (indíquese nombre, titulación, categoría, porcentaje de dedicación al proyecto). Adjuntar curriculum vitae resumido.

4.2 Restantes personas del Centro que intervendrán en el proyecto (indicar nombres, titulación, categoría y porcentaje de dedicación al proyecto).

4.3 Medios disponibles que se utilizarán en la realización del proyecto (instalaciones, instrumentos, otros medios).

5. Aportación de la Empresa al Centro público de investigación, especificando:

5.1 En el caso de entrega en efectivo, las cantidades y fechas de los pagos.

5.2 En el caso de contratación de personal o de dotación de becas, indicar titulación y coste total previsto.

5.3 En el caso de aportaciones de equipos y material fungible, indicar coste total previsto.

5.4 Aportación total que en cualquier caso recibirá el Centro público, cuantificado en moneda y desglosado por anualidades de obligado cumplimiento.

6. En su caso, regalías a percibir por el Organismo oficial al término del plan.

7. Aparecerán asimismo claramente especificados aspectos tales como condiciones sobre titulación de patentes, utilización de resultados, causas de rescisión del convenio, etc.

8. El convenio contendrá una cláusula suspensoria que condicione su aplicación a la aprobación final de la solicitud. Su vigencia quedará supeditada a la propia, en todo caso, del plan concertado.

9. El convenio formará parte, a todos los efectos, del contrato suscrito entre el Estado y la Empresa.

Lo que comunica a V. I.

Madrid, 15 de marzo de 1984.-La Secretaría de Estado de Universidades e Investigación, Carmen Virgili Rodón.

Ilmo. Sr. Secretario de la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica.

ANEXO V

**INVESTIGACION CONTRATADA
EMPRESAS - CSIC / UNIVERSIDAD**

Empresas-CSIC

Es obligación y firme propósito de nuestros Centros de Investigación cooperar en el desarrollo industrial y comercial de España.

Los resultados de la investigación científica pueden ser, en muchos casos, el comienzo de un nuevo procedimiento de fabricación, de la aparición de un producto nuevo o de la mejora en la producción de otros muchos.

Actualmente, nadie niega la enorme importancia de la investigación científica porque resulta tan evidente, sobre todo en aquellos países, en que el desarrollo y puesta en práctica de sus resultados se hace de forma inmediata.

Es tan difícil descubrir o inventar como lograr que los descubrimientos o los inventos lleguen a tener valor comercial, pero el proceso puede ser más fácil si investigadores y empresarios trabajan en común, consiguiendo que las ideas nuevas que aporta la Ciencia, lleguen a plasmarse en procesos o productos realmente innovadores

El Estado fomenta la inversión de las Empresas en programas de investigación o desarrollo de nuevos productos o procedimientos industriales. En el Reglamento del Impuesto de Sociedades (arts. 232 y 233) se establece la

deducción de la cuota del impuesto del 10 por 100 de las cantidades invertidas en dichas actividades.

Con motivo del I FORUM INNOVACION Y EMPRESA, el CSIC desea hacer llegar a todos los empresarios, decididos a innovar, su oferta de colaboración en el empeño.

MODELOS DE CONTRATO

La investigación científica mediante contrato es una de las formas de relación entre los Centros del CSIC y las Empresas Públicas y Privadas.

Se contemplan tres tipos de investigación contratada:

1. Proyectos de investigación propios de Institutos del CSIC subvencionados por la empresa sin ninguna contrapartida, más que la información sobre los resultados (Modelo de contrato núm. 1).
2. Proyectos de investigación que se encuentran dentro de la programación de los Institutos del CSIC con contraparti-

das establecidas (Modelo de contrato núm. 2).

3. Programas de investigación que no se encuentran dentro de la programación propia del Centro, con contrapartidas establecidas (Modelo de contrato núm. 3).

En los casos 2 y 3 los planes de investigación pueden derivar de Subcontratos de la

CAICYT u otros Organismos o pueden corresponder a planes propios de las Empresas o Asociaciones de Investigación.

Las Empresas pueden proponer otra modalidad de contrato distinta de las señaladas, la Secretaría General del CSIC estudiará las modificaciones y contratos especiales que en ese caso, requieren la aprobación específica, en un plazo no superior a un mes, de los Organos Colegiados y de Gobierno del CSIC.

En a de de 19

REUNIDOS

De una parte D., Director del Instituto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (en adelante CSIC), en nombre y representación de éste, según delegación otorgada por el Presidente del Organismo en escrito de fecha

Y de otra parte, D. mayor de edad, con D.N.I. núm., domiciliado en núm., en nombre y representación de la Empresa Empresa domiciliada en núm que fue constituida ante el Notario de D. el de de inscrita en el Registro Mercantil de el de de y de la cual tiene concedido poder en escritura otorgada ante el Notario de D. en fecha de de

Se reconocen ambas partes en capacidad legal suficiente y poder bastante para este acto y

EXPONEN

1.º Que el Instituto
del CSIC está realizando investigación dentro de la programación establecida en materia
de

2.º Que la Empresa
esta interesada en recibir información sobre los resultados de esta Investigación progra-
mada por el Instituto del CSIC.

Por todo ello formalizan el presente Contrato con arreglo a las siguientes

CLAUSULAS

1.º El objeto del presente contrato es que estando el Instituto
..... del CSIC realizando de acuerdo con su
programación, investigaciones sobre
..... y considerando de gran interés la
Empresa las investigaciones en este campo,
quieren establecer una cooperación con el fin de llevar a buen término esta investigación.

2.º El Instituto del CSIC
realiza esta investigación de acuerdo con su propio plan de trabajo y su presupuesto, no
garantizando la obtención de resultados positivos.

3.º La duración de esta cooperación será de años,
pudiendo ser prorrogada por períodos anuales.

4.º La Empresa se compromete a
abonar al CSIC la cantidad de pesetas como
subvención específica a este programa de investigación y con arreglo a estas condiciones:
el % a la firma del presente contrato y el resto en
plazos trimestrales de pesetas cada uno, por
trimestres adelantados.

5.º El abono(s) de cantidad(s) fijada(s) en la cláusula anterior, se hará efectivo en la
cuanta corriente abierta en el Banco de España a nombre del CSIC.

Un mes de retraso en el (los) pago(s) originará una penalización consistente en el 10 %

de recargo sobre el importe del retraso, además de los intereses legales de demora. La reiteración en el mismo facultará al CSIC para denunciar el contrato e interrumpir su información, sin perjuicio de recibir las indemnizaciones correspondientes. La falta de pago motivará la rescisión del Contrato.

6.º El Institutodel CSIC informará a la Empresa de los resultados obtenidos en este programa de investigación.

7.º En el caso de que la investigación programada se interrumpiese por acuerdo del CSIC, éste dará cuenta a la Empresa de los resultados obtenidos hasta entonces, los que podrán utilizar libremente, quedando desligada de su obligación del pago de los trimestres siguientes a la interrupción.

8.º La Empresa declara conocer el carácter de Organismo Autónomo de la Administración del Estado que ostenta el CSIC, así como la aplicabilidad al mismo de las normas de procedimiento administrativo, y, en caso, las de jurisdicción contencioso-administrativa.

De resultar procedente litigio judicial, ambas partes se someten a la jurisdicción de los Tribunales de Madrid.

Habiendo leído la presente por si mismos y hallándose conformes, firman el presente por triplicado y a un solo efecto, en el lugar y fecha arriba citados.

MODELO 2

En adede 19

REUNIDOS

De una parte D. Director del Instituto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (en adelante CSIC), en nombre y representación de éste, según delegación otorgada por el Presidente del Organismo en escrito de fecha

Y de otra parte, D. mayor de edad, con D.N.I. núm. domiciliado en en nombre y representación de la Empresa Empresa domiciliada en núm que fue constituida ante el Notario de D. el de de , inscrita en el Registro Mercantil de el de de y de la cual tiene concedido poder en escritura otorgada ante el Notario de D. en fecha de de

Se reconocen ambas partes con capacidad legal suficiente y poder bastante para este acto y

EXPONEN

1.º Que el Instituto del CSIC está realizando investigación dentro de la programación establecida en materia de

2.º Que la Empresa
esta interesada en que el Instituto del CSIC
realice para ella, investigaciones referentes a
.....
lo que está dentro de la programación establecida para la investigación del citado Instituto.
Por todo ello formalizan el presente Contrato con arreglo a las siguientes

CLAUSULAS

1.º El objeto del presente Contrato es la realización por parte del Instituto
..... del CSIC de
investigaciones conducentes a
..... para la Empresa
y a solicitar de la misma, lo que se encuentra conforme con los programas de investigación
del Instituto del CSIC.

2.º El Instituto del CSIC
acepta realizar esta investigación de acuerdo con el plan de trabajo y presupuesto de gastos
de personal, material y otros que se acompaña, sin garantizar la obtención de resultados
positivos.

3.º La duración de estos trabajos será de meses, pudiendo prolongarse de
mutuo acuerdo si las investigaciones no hubiesen dado resultados positivos en dicho
período y ambas partes consideran oportuno su prosecución.

4.º Como contraprestación a estos servicios, la Empresa
..... se compromete a abonar al Consejo Superior
de Investigaciones Científicas la cantidad de
pesetas, que hará efectivas con arreglo a las siguientes condiciones:
el % a la firma del presente contrato y el resto en
plazos trimestrales de pesetas cada uno,
por trimestres adelantados.

5.º El abono(s) de cantidad(s) fijada(s) en la cláusula anterior, se hará efectiva en la
cuenta corriente abierta en el Banco de España a nombre del CSIC.

Un mes de retraso en el (los) pago(s) originará una penalización consistente en el 10 %
de recargo sobre el importe del retraso, además de los intereses legales de demora. La
reiteración en el mismo facultará al CSIC para denunciar el contrato e interrumpir sus
trabajos, sin perjuicio de recibir las indemnizaciones correspondientes.

6.º La investigación objeto del presente contrato podrá interrumpirse por cualquiera de las causas siguientes:

a) Por mutuo acuerdo entre las partes contratantes, bien porque consideren los trabajos finalizados antes del período marcado, o por cualquier otra causa.

b) A petición del CSIC, el cual deberá manifestarlo por escrito en el momento de recibir el pago de un trimestre, para dar por finalizado el trabajo al fin del mismo.

c) A petición de la Empresa la cual deberá manifestarlo por escrito en el momento del pago de un trimestre, para dar por finalizado el trabajo al fin del mismo.

El Instituto del CSIC entregará a la Empresa un informe de los resultados obtenidos hasta el momento de la interrupción y podrá utilizar libremente dichos resultados, siempre que salvaguarde las condiciones estipuladas en las cláusulas números 9 y siguientes.

7.º El Instituto del CSIC dedicará a las investigaciones objeto de este contrato el personal y medios consignados en el plan de trabajo y presupuesto, dándose informes semestrales a la Empresa de la marcha de los trabajos.

8.º Siempre que las investigaciones de este contrato hayan llegado a su término, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas se compromete a no ceder a ninguna otra Empresa o persona los resultados de los mismos, sin el consentimiento de la Empresa pero se reserva la facultad de empleo de los conocimientos obtenidos para los fines de su propia investigación.

9.º La Empresa se compromete a no ceder a terceros los resultados de las investigaciones realizadas por el Instituto del CSIC sin el consentimiento previo del CSIC, así como a mantener en secreto cuanta información reciba del Instituto.

10.º En el caso de que los resultados obtenidos fueran patentables, la titularidad del privilegio de propiedad industrial correspondiente será ostentada por el CSIC, apareciendo como inventores, aquellos científicos del CSIC que se reconozcan como autores del mismo.

La Empresa tiene derecho a la explotación comercial de estos resultados para lo que el CSIC le otorga licencia de explotación con carácter de exclusiva y por el tiempo de vigencia de la patente.

En el caso de que la Empresa no realizara la explotación comercial de estos resultados en el plazo de años, caducará la licencia concedida.

11.º Dado el carácter de exclusividad que tendría la licencia serán de cuenta de la Empresa en el caso señalado en el artículo 10 del presente contrato, los pagos originados para mantener en vigor la patente, siendo estos gastos facturados por el CSIC a la Empresa.

Si por interés común se acordara el registro de la patente en algún país extranjero, éste se hará por el CSIC a su nombre, corriendo los gastos de registro y anualidades por cuenta de la Empresa y quedando la licencia en exclusiva automáticamente extendida a dichos países y patentes.

12.º Cuando los resultados obtenidos en esta investigación sean objeto de explotación industrial por la Empresa ésta se obliga al pago de un canon del % del valor neto de las ventas del producto fabricado según el procedimiento obtenido en esta investigación, entendiéndose como valor neto de las ventas el valor en factura de las mismas sobre muelle de fábrica de la mercancía suministrada por la Empresa a sus clientes y concesionarios dentro o fuera del territorio nacional, quedando excluidos los gastos de transportes a su destino y otros ajenos al valor en muelle de fábrica de la mercancía suministrada.

Este canon podrá ser revisado por ambas partes y de común acuerdo, previo informe y autorización de la Junta de Gobierno del CSIC.

13.º El canon estipulado en la cláusula anterior, se hará efectivo durante un período de años, dentro del primer mes de cada semestre sobre las ventas facturadas en el semestre anterior, por lo que la Empresa enviará a la dirección del Instituto del CSIC informes semestrales por escrito, especificando el volumen de las ventas y fecha de facturación de las mismas realizadas durante el semestre anterior.

14.º Un mes de retraso en el pago, originará una penalización consistente en el pago

del 10 % de recargo sobre el importe del retraso, además de los intereses legales de demora. La reiteración de la misma facultará al CSIC para denunciar el Contrato.

El abono de las cantidades correspondientes tendrá lugar mediante ingreso en la cuenta corriente abierta en el Banco de España, a nombre del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

15.º Todos los cargos fiscales que puedan recaer sobre la fabricación y explotación comercial de los resultados de la investigación, serán de cuenta de la Empresa , excepto los que correspondan al cliente.

16.º Si por razones comerciales o de cualquier otra índole, la Empresa subcontractara la fabricación y/o la explotación comercial del resultado de la investigación, deberá, en todo caso, salvaguardar los derechos del CSIC respecto al canon y secreto estipulados en este Contrato.

17.º La Empresa asumirá todas las responsabilidades por las garantías dada respecto al objeto de su fabricación, suministrado por ella misma a sus clientes.

El Consejo Superior de Investigaciones Científicas, no asume ninguna responsabilidad frente a terceros y es totalmente ajeno a litigios sobre patentes y a los derivados de la fabricación y explotación comercial de los resultados de la investigación.

18.º El incumplimiento de cualquiera de las obligaciones contratadas por el presente Contrato por parte de la Empresa facultará al CSIC para rescindir el mismo, quedando automáticamente anulados todos los derechos correspondientes sobre el objeto de la investigación.

19.º La Empresa declara conocer el carácter de Organismo Autónomo de la Administración del Estado que ostenta el CSIC, así como la aplicabilidad al mismo de las normas de procedimiento administrativo y, en caso, las de la jurisdicción contencioso-administrativa.

De resultar procedentes litigio judicial, ambas partes se someten a la jurisdicción de los Tribunales de Madrid.

20.º Este documento podrá ser elevado a escritura pública a petición de cualquiera de las partes contratantes, a su costo.

Habiendo leído la presente por sí mismos y hallándose conformes, forman el presente por triplicado y a un solo efecto, en el lugar y fecha arriba citados.

En a de de 19

REUNIDOS

De una parte el Excmo. Sr. D.
 Presidente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y en su propio nombre y
 representación.

Y de otra parte D. mayor
 de edad, con el D.N.I. núm. domiciliado en
 núm. en nombre y representación
 de la Empresa , Empresa
 domiciliada en núm.
 que fue constituida ante el Notario de D.
 el de
 de, inscrita en el Registro Mercantil de
 el de de, y de la cual tiene concedido
 poder en escritura otorgada ante el Notario de
 D.
 en fecha de de

Se reconocen ambas partes con capacidad legal suficiente y poder bastante para este
 acto y

EXPONEN

Que estando la Empresa
 interesada en que el Instituto del CSIC
 realice para ella investigaciones referentes a

 es por lo que formalizan el presente Contrato con arreglo a las siguientes:

CLAUSULAS

1.º El objeto del presente contrato es la realización, por parte del Instituto del CSIC de investigaciones conducentes a para la Empresa y a solicitud de la misma.

2.º El Instituto del CSIC acepta realizar esta investigación de acuerdo con el plan de trabajo y presupuesto de gastos de personal, material y otros que se acompaña, sin garantizar la obtención de resultados positivos.

3.º La duración de estos trabajos será de meses pudiendo prolongarse de mutuo acuerdo si las investigaciones no hubiesen dado resultados positivos en dicho período y ambas partes consideren oportuna su prosecución.

4.º Como contraprestación a estos servicios, la Empresa se compromete a abonar al Consejo Superior de Investigaciones Científicas la cantidad de pesetas, que hará efectivas con arreglo a las siguientes condiciones: el % a la firma del presente Contrato y el resto en plazos trimestrales de pesetas cada uno, por trimestres adelantados.

5.º El abono(s) de cantidad(es) fijada(s) en la cláusula anterior, se hará efectiva en la cuenta corriente abierta en el Banco de España a nombre del CSIC.

Un mes de retraso en el (los) pago(s) originará una penalización consistente en el 10 % de recargo sobre el importe del retraso, además de los intereses legales de demora. La reiteración en el mismo facultará al CSIC para denunciar el Contrato e interrumpir sus trabajos, sin perjuicio de recibir las indemnizaciones correspondientes.

6.º La investigación objeto del presente Contrato podrá interrumpirse por cualquiera de las causas siguientes:

a) Por mutuo acuerdo entre las partes contratadas, bien porque consideren los trabajos finalizados antes del período marcado, o por cualquier otra causa.

b) A petición del CSIC, el cual deberá manifestarlo por escrito en el momento de recibir el pago de un trimestre, para dar por finalizado el trabajo al fin del mismo.

c) A petición de la Empresa la cual deberá manifestarlo por escrito en el momento del pago de un trimestre, para dar por finalizado el trabajo al fin del mismo.

El Instituto del CSIC entregará a la Empresa un informe de los resultados obtenidos hasta el momento de a interrupción y podrá realizar libremente dichos resultados, siempre que salvaguarde las condiciones estipuladas en las cláusulas números 9 y siguientes.

7.º El Instituto del CSIC dedicará a las investigaciones objeto de este contrato el personal y medios consignados en el plan de trabajo y presupuesto, dándose informes semestrales a la Empresa de la marcha de los trabajos.

8.º Siempre que las investigaciones de este contrato hayan llegado a su término, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas se compromete a no ceder a ninguna otra Empresa o persona los resultados de los mismos, sin el consentimiento de la Empresa pero se reserva la facultad de empleo de los conocimientos obtenidos para los fines de su propia investigación.

9.º La Empresa se compromete a no ceder a terceros los resultados de las investigaciones realizadas por el Instituto ... del CSIC sin el consentimiento previo del CSIC, así como a mantener en secreto cuanta información reciba del Instituto.

10.º En el caso de que los resultados obtenidos fueran patentables, la titularidad del privilegio de propiedad industrial correspondiente será ostentada por el CSIC, apareciendo como inventores, aquellos científicos del CSIC que se reconozcan como autores del mismo.

La Empresa tiene derecho a la explotación comercial de estos resultados para lo que el CSIC le otorga licencia de explotación con carácter de exclusiva y por el tiempo de vigencia de la patente.

En el caso de que la Empresa no realizara la explotación comercial de estos resultados en el plazo de años, caducará la licencia concedida.

11.º Dado el carácter de exclusividad que tendría la licencia serán de cuenta de la Empresa, en el caso señalado en el artículo 10 del presente contrato, los pagos originados para mantener en vigor la patente, siendo estos gastos facturados por el CSIC a la Empresa.

Si por interés común se acordara el registro de la patente en algún país extranjero, éste se hará por el CSIC a su nombre, corriendo los gastos de registro y anualidades por cuenta de la Empresa y quedando la licencia en exclusiva automáticamente extendida a dichos países y patentes.

12.º Cuando los resultados obtenidos en esta investigación sean objeto de explotación industrial por la Empresa ésta se obliga al pago de un canon del % del valor neto de las ventas del producto fabricado según el procedimiento obtenido en esta investigación, entendiéndose como valor neto de las ventas el valor en factura de las mismas sobre muelle de fábrica de la mercancía suministrada por la Empresa a sus clientes y concesionarios dentro o fuera del territorio nacional, quedando excluidos los gastos de transportes a su destino y otros ajenos al valor en muelle de fábrica de la mercancía suministrada.

Este canon podrá ser revisado por ambas partes y de común acuerdo, previo informe y autorización de la Junta de Gobierno del CSIC.

13.º El canon estipulado en la cláusula anterior, se hará efectivo durante un período de años, dentro del primer mes de cada semestre sobre las ventas facturadas en el semestre anterior, por lo que la Empresa enviará a la dirección del Instituto del CSIC informes semestrales por escrito especificando el volumen de las ventas y fecha de facturación de las mismas realizadas durante el semestre anterior.

14.º Un mes de retraso en el pago, originará una penalización consistente en el pago del 10 % de recargo sobre el importe del retraso además de los intereses legales de demora. La reiteración de la misma facultará al CSIC para denunciar el Contrato.

El abono de las cantidades correspondientes, tendrá lugar mediante ingreso en la cuenta

corriente abierta en el Banco de España, a nombre del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

15.º Todos los cargos fiscales que puedan recaer sobre la fabricación y explotación comercial de los resultados de la investigación serán de cuenta de la Empresa , excepto los que correspondan al cliente.

16.º Si por razones comerciales o de cualquier otra índole, la Empresa subcontratara la fabricación y/o la explotación comercial del resultado de la investigación, deberá, en todo caso, salvaguardar los derechos del CSIC respecto al canon y secreto estipulados en este Contrato.

17.º La Empresa asumirá todas las responsabilidades por las garantías dadas respecto al objeto de su fabricación suministrado por ella misma a sus clientes.

El Consejo Superior de Investigaciones Científicas no asume ninguna responsabilidad frente a terceros y es totalmente ajena a litigios sobre patentes y a los derivados de la fabricación y explotación comercial de los resultados de la investigación.

18.º El incumplimiento de cualquiera de las obligaciones contraídas por el presente contrato por parte de la Empresa facultará al CSIC para rescindir el mismo, quedando automáticamente anulados todos los derechos correspondientes sobre el objeto de la Investigación.

19.º La Empresa declara conocer el carácter de Organismo Autónomo de la Administración del Estado que ostenta el CSIC, así como la aplicabilidad al mismo de las normas de procedimiento administrativo y, en su caso, las de la jurisdicción contencioso-administrativa.

De resultar procedente litigio judicial, ambas partes se someten a la jurisdicción de los Tribunales de Madrid.

20.º Este documento podrá ser elevado a escritura pública a petición de cualquiera de las partes contratantes, a su costo.

Habiendo leído la presente por sí mismos y hallándose conformes, firman el presente por triplicado y a un solo efecto, en el lugar y fecha arriba citados.

Empresas-Universidad

Empresas-Universidad

Las Empresas, de acuerdo con la nueva legislación (Ley de Reforma Universitaria), pueden establecer contratos con las Universi-

dades directamente, o a través de sus Departamentos. Un desarrollo del artículo 45.1 de la citada Ley Orgánica de Reforma Universitaria figura en el Real Decreto 1.930/1984 de 10 de octubre, publicado en el Boletín Oficial del Estado de 5 de noviembre de 1984.

ANEXO VI

**INCENTIVOS Y AYUDAS
ASOCIADOS A LA POLITICA DE
DESARROLLO REGIONAL**

La política industrial de desarrollo regional en España se apoya en tres tipos de instrumentos básicos. Grandes Areas de Expansión Industrial (GAEI)⁷, Polígonos de Preferente Localización Industrial (PPLI), Zonas de Preferente Localización Industrial (ZPLI)⁸. Los instrumentos enumerados incluyen, con carácter general, los siguientes beneficios:

- Subvenciones a fondo perdido con cargo a los Presupuestos del Estado. Existe una subvención base que puede alcanzar un 20 por 100 del total de la inversión a realizar. Los criterios para otorgar esta subvención a un proyecto se basan fundamentalmente en la valoración del mismo en cuanto a:

- Su interés como industria motriz para la economía regional.
- Su interés sectorial.
- Su capacidad de generación de empleo.

Existen, también, unas subvenciones suplementarias por localización y por sector preferente. La subvención por localización —un 5 por 100 del valor de la inversión— se concede cuando se trata de inversiones en las zonas y municipios definidos como preferentes en los concursos. La «subvención por sector preferente», es otra subvención adicional del 5 por 100 cuando la actividad está considerada como tal. Los proyectos que supongan inversiones no superiores a 200 millones de pesetas y tengan una subvención básica positiva, gozarán, en cualquier caso, de una subvención mínima de 300.000 pesetas por cada nuevo puesto de trabajo creado.

Existen, además, los siguientes beneficios adicionales:

- Expropiación forzosa de los terrenos donde se va a desarrollar la actividad objeto de subvención, cuando esté suficientemente justificada y se declare expresamente la necesidad de ocupación.

⁷ A los incentivos y ayudas que se conceden a través de las GAEI, pueden acogerse también proyectos e inversiones no estrictamente industriales (en actividades agrarias, servicios, etc.).

⁸ Está, asimismo, en estudio en régimen definitivo de ayudas asociado a un nuevo tipo de instrumento: las Zonas de Urgente Reindustrialización (ZUR). Este instrumento va dirigido a potenciar el nuevo desarrollo industrial de aquellas zonas especialmente afectadas por las medidas de reconversión de sectores tradicionales y en crisis. El régimen general de ayudas previsto, incluye subvenciones, indemnizaciones hasta el 100% de los gastos derivados de aquellos casos en que se produzcan traslados de industrias a estas zonas, preferencia en el acceso al Crédito Oficial, numerosas ventajas fiscales (bonificaciones de hasta el 99% en distintos impuestos), y posibilidades de acogerse a Planes Especiales de Amortización.

- Facilidades financieras para la adquisición de suelo industrial propiedad del SEPESA (Sociedad Estatal de Promoción y Equipamiento del Suelo) cuando se trate de proyectos que acojan a los Beneficios Asociados a la inversión en Polos de Desarrollo y Grandes Areas de Promoción Industrial.
- Desgravación, hasta el 95 por 100 de los siguientes impuestos:
 - Derechos arancelarios y de Compensación de Gravámenes Interiores.
 - Impuesto General sobre el Tráfico de Empresas que graven las importaciones de bienes de equipo y utillaje nuevo, si estos no se fabrican en España.
 - Cuota de Licencia Fiscal durante el período de instalación.
- Desgravación hasta el 95 por 100 en cualquier tasa o arbitrio de las Corporaciones Locales.
- Acceso preferente a la obtención de Crédito Oficial a través del Banco de Crédito Industrial.
- Indemnizaciones por gastos de traslado a zonas geográficas con beneficios.

Para solicitar los beneficios asociados a los Polos de Desarrollo y las Grandes Areas de Expansión Industrial, es preciso dirigirse al Ministerio de Obras Públicas y Urbanismo. En el caso de los beneficios asociados a Polígonos y Zonas de Preferente Localización Industrial, hay que dirigirse al Ministerio de Industria y Energía.

(En el Anexo VIII se enumera la legislación vigente a consultar para conocer el detalle de las condiciones de acceso a los beneficios enumerados, los plazos de vigencia asociados y el procedimiento de solicitud de concesión a conseguir en cada caso.)

Incentivos y ayudas de carácter social: «Sectores de Interés Preferente»

La declaración de un sector industrial como de «interés preferente» tiene como finalidades incentivar determinadas actividades industriales específicas. Se concede a aquellas empresas que pueden cubrir de manera más adecuada los objetivos de política sectorial definidos por el Gobierno y cumplan, por tanto, las condiciones estipuladas por éste para poder acceder a los beneficios y ayudas establecidos. Los beneficios máximos que se conceden son los siguientes:

- Posibilidad de expropiación forzosa de los terrenos necesarios para la instalación o ampliación de la industria, e imposición de servidumbre de paso para vías de acceso, líneas de transporte y distribución de energía, en los casos que ello sea preciso.
- Bonificación hasta el 95 por 100 de los impuestos siguientes:
 - Impuesto de Licencia Fiscal del Impuesto Industrial durante el período de instalación.
 - Impuesto General sobre el Tráfico de Empresas.
 - Impuesto sobre Transmisiones Patrimoniales y Actos Jurídicos Documentados.
 - Derechos arancelarios e Impuesto sobre Compensación de Gravámenes Interiores.
 - Impuestos municipales exigibles como consecuencia de la instalación de empresas.
 - Impuesto sobre las Rentas de Capital que grave los rendimientos de los empréstitos emitidos por las empresas y de los préstamos concertados en éstas con organismos o bancos extranjeros.
 - Acceso preferente a la obtención de Crédito Oficial.

— Libertad de amortización hasta cinco años.

La calificación de un sector como de «interés preferente» se otorga por Decreto acordado en Consejo de Ministros, y es el Ministerio de Industria y Energía el que, tras un análisis de las solicitudes presentadas, determina las Empresas que quedan acogidas al régimen de beneficios y ayudas establecidos. Dichos beneficios, salvo en aquellos casos en que se especifica un plazo especial, se conceden por un período de cinco años prorrogable, cuando el Gobierno así lo considere, por otro período igual. Actualmente, las industrias cuya declaración de «interés preferente» sigue vigente son las de producción de Zinc, Automóviles de Turismo, Industria auxiliar del automóvil, Productos Químicos derivados de los hidrocarburos, Equipos, aparatos y componentes electrónicos, productos de ácido sulfúrico y fosfórico a partir de piritas nacionales, producción de materias primas para la Industria Farmacéutica, Industrias relacionadas con la Defensa Nacional.

La legislación básica aplicable sobre los beneficios y ayudas para los sectores industriales de «interés preferente» son la Ley 152/1963 de 2 de diciembre y los diferentes Decretos por los cuales se atribuye esta consideración a sectores o industrias concretos o se prorroga el plazo de tiempo durante el cual estas pueden seguir acogiéndose a dicho régimen o dis-

frutar de los beneficios que en el mismo se contemplan.

Incentivos y ayudas que van a canalizarse a través de sociedades del INI, tales como las de Desarrollo Industrial (SODI) o la Empresa Nacional de Innovación (ENISA), figuras éstas que se desarrollan en el correspondiente Anexo.

Ayudas específicas a las Pequeñas y Medianas Empresas se canalizan a través del Instituto de la Mediana y Pequeña Empresa (IMPE).

Asimismo, la CAICYT y el CDTI, como hemos visto anteriormente, pueden ser la base de la financiación de determinadas actividades.

Existen, también, ayudas e incentivos directos a través de la creación de empleo, que se realizan básicamente a través del Instituto Nacional de Empleo (INEM) y del Fondo Nacional de Protección del Trabajo.

A través del Banco de Crédito Industrial se pueden lograr créditos oficiales a las inversiones industriales. Este Banco de Crédito Industrial opera con créditos ordinarios y créditos selectivos.

Otras ayudas posibles pueden encontrarse detalladas en el Anexo V.

ANEXO VII

NORMATIVA PARA LA INVESTIGACION CON DNA RECOMBINANTE EN DISTINTOS PAISES

ESTADOS UNIDOS

Las «Guidelines for Research involving Recombinant DNA molecules» del Instituto Nacional de la Salud (Normas NIH), son aplicables a toda investigación relacionada con el DNA recombinante (r-DNA) realizada en Estados Unidos o en los territorios en que se aplican sus leyes o encargada a cualquier institución que recibe fondos del NIH para investigación con r-DNA. Todas las Agencias Federales deben solicitar a sus científicos que cumplan las normativas y las otras Agencias Federales diferentes de las específicas para el r-DNA también deberán solicitar las garantías necesarias para cumplirlas. Su incumplimiento, permite a las autoridades de la Agencia a suspender, o restringir la financiación del proyecto que las ha incumplido o la de todos los proyectos de r-DNA de la institución que reciban fondos.

Aunque las normas NIH no obligan legalmente a las compañías privadas (a no ser que reciban fondos federales), el Sector Privado, se ha acogido voluntariamente a las mismas.

Algunos estados, han solicitado a la industria que las cumplan por Ley.

Organización Administrativa

La normativa NIH, ha creado una organización administrativa para supervisar y especificar las responsabilidades de los científicos, sus instituciones y el Gobierno Federal. La responsabilidad primaria para asegurar su cumplimiento, radica en las instituciones y científicos que realizan la investigación. Las instituciones deben establecer un Comité de Bioseguridad Institucional (IBC) que cumplimente ciertos requisitos; poner a punto una oficina de seguridad biológica, asegurar una formación apropiada e implantar una vigilancia sanitaria, si es necesario. El investigador principal tiene la responsabilidad inicial, para determinar e implantar los requisitos y las salvaguardas para la supervisión y la formación del equipo. La IBC, supervisa todo el trabajo con r-DNA de la Institución para que cumpla con las normas NIH. El IBC debe estar constituido de, por lo menos, 5 miembros que colectivamente tengan la experiencia para garantizar la seguridad de los experimentos con r-DNA, dos de los miembros no deben de estar afiliados a la institución y deben representar los intereses de la comunidad en lo que respecta a la salud y al medio ambiente. Deben animar a las instituciones a tener reu-

niones con el IBC y el público en general, y las actas del IBC y otros documentos están a disposición de las personas interesadas, previa solicitud. La institución debe registrar en IBC en el NIH para dar a conocer la composición de sus miembros.

A nivel Federal las partes responsables son: el Director del NIH, el Comité Consultor del DNA recombinante del NIH (RAC), la Oficina de Actividades del r-DNA del NIH y el Comité Consultor Federal Interagencias de Investigación en r-DNA (Comité Consultor Interagencias). El Director del NIH es el responsable final de la Normativa, a nivel decisorio. Para las actuaciones más importantes se debe consultar la opinión del RAC y se debe comunicar al público u a otras Agencias Federales, por lo menos con treinta días de plazo, para recibir los comentarios sobre las acciones propuestas.

Cualquier acción llevada a cabo por el Director del NIH no debe implicar «ningún riesgo significativo para la salud o el medio ambiente». La RAC está formada por un grupo de expertos que se reúnen tres o cuatro veces al año para aconsejar al Director del NIH sobre asuntos técnicos y política de reglamentaciones.

La Oficina de Actividades de r-DNA del NIH lleva a cabo funciones administrativas del NIH según las normas. El Comité Consultor Interagencias proporciona también una labor adicional. Este Comité que está compuesto por representantes de aproximadamente 20 agencias, coordina todas las Actividades Federales del r-DNA y sus miembros forman parte del RAC sin derecho a voto.

Requerimientos Imprescindibles

Las normas NIH, clasifican todos los experimentos en las categorías:

1. Exento.
2. Los que requieren revisión del RAC y aprobación del NIH antes de su inicio.
3. Los que requieren aprobación del IBC antes de su inicio.

4. Los que requieren notificación al IBC en el momento de su inicio.

A la primera categoría pertenecen del 80 al 90 por 100 de los experimentos realizados con r-DNA, como p. ej. los realizados en *Escherichia coli* K. 12; *S. cerevisiae*, y los sistemas esporagénicos del *B. subtilis* huesped-vector.

La aprobación del NIH se requiere para los experimentos relativos a la formación de genes que contienen el r-DNA capaz de sintetizar toxinas letales para los vertebrados, eliminación deliberada de organismos recombinados al medio ambiente y transferencia de resistencia a medicamentos de ciertos microorganismos en ciertas condiciones.

La aprobación de la IBC se requiere para realizar ciertas experiencias con microorganismos patógenos, organismos o plantas enteras, o cultivos de más de 10 litros (excepto para ciertos experimentos exentos). *

La última categoría (experimentos que requieran notificación a la IBC) es una categoría tipo «cajón de sastre». Los niveles de requerimientos se especifican para cada categoría a excepción de lo que requiere aprobación del NIH en el que los requerimientos se estudian caso por caso.

* De acuerdo con sus atribuciones, el RAC debe estar compuesto por no menos de 25 miembros de los cuales 8, por lo menos, deben ser especialistas en Biología Molecular o campos relacionados, al menos 6 serán expertos en otras disciplinas y otros 6 en legislación de medio ambiente, salud ocupacional o campos relacionados. Hasta junio de 1983, el RAC estaba compuesto por 10 biólogos moleculares, 6 expertos en otras disciplinas científicas y 9 en legislación.

Se consideró como necesario que participe también un representante de una industria de las que están registradas para que exista participación del sector productivo.

Aplicación a la industria

En ausencia de la Autoridad Legal, el NIH, ha tomado diversas medidas para estimular a

las empresas que trabajan con r-DNA, a cumplir voluntariamente con las normas y permitir una supervisión federal muy simple. El apartado VI de las normas de NIH, que se añadió en enero de 1980, establece el mecanismo voluntario para su cumplimiento.

Crea un sistema paralelo de revisión de proyectos y de registro modificado al IBC para proteger la confidencialidad de la información (*). Además el RAC, estableció en mayo de 1979 un subgrupo para considerar el trabajo a gran escala llamado «Physical Containment Recommendations for Large-Scale Uses of Organisms containing Recombinant DNA Molecules», desarrollados por el subgrupo RAC, y los requerimientos físicos específicos del NIH, lo que sugiere la puesta a punto de una oficina de seguridad biológica y el establecimiento de un programa de vigilancia sanitaria del personal que trabaja en los niveles de requerimiento más elevados. (Se añadieron a las normas NIH como apéndice K en junio de 1983).

De acuerdo con los portavoces de la industria, las normas NIH se aceptan y se cumplen por el sector privado**.

El cumplimiento de las recomendaciones para la Gran Escala también parece extenderse, pero ha habido muy poca, si es que ha existido alguna puntualización definitiva por los portavoces de la industria sobre este aspecto. En lo que respecta a las recomendaciones para la Gran Escala, un grupo industrial indicó que según su experiencia «Los requerimientos indicados en las recomendaciones, nos sensibilizan y son congruentes con otras regulaciones relativas a la preparación de productos para uso humano».

El grupo continúa diciendo que sólo veía dificultades derivadas de la recomendación, en el caso, de que el sistema no se abriera hasta que todos los microorganismos estuvieran inactivados porque podría comprometer al producto en algunos casos.

* La información particular se protege por diversos procedimientos. Primero existe una revisión previa de datos disponibles según el Acta de Información. Segundo el NIH debe consultar con las instituciones

dedicadas a las exenciones o aprobaciones acerca del contenido de cualquier observación pública siempre y cuando la aplicación contenga información confidencial. Por último, las aplicaciones que conllevan información confidencial se tratan por la RAC en sesiones privadas.

** Aunque el NIH no dispone de medios para el seguimiento de las normas del NIH o las recomendaciones para el trabajo a gran escala no existe evidencia que pueda sugerir su no cumplimiento.

Impacto en la Biotecnología

El impacto de las normas NIH en la Biotecnología parece ser mínimo. En esencia, las normas voluntariamente aceptadas son casi iguales que las ya establecidas de buena manufactura y de buenas prácticas de laboratorio, y añaden pocas restricciones a las ya existentes. Además, un 80 por 100 ó 90 por 100 de los experimentos estén exentos. Sobre la base histórica y los riesgos esperables según los expertos, las Normas NIH tenderán a liberalizarse e incluso puede que a desaparecer. En efecto, van perdiendo importancia a medida que la opinión pública gana confianza.

Países de la C.E.E.:
Alemania Federal,
Reino Unido y Francia

C.E.E.

La C.E.E. ha considerado profundamente los problemas y las implicaciones de la investigación con r-DNA y la necesidad de una acción comunitaria que regule y promueva su desarrollo, pero solamente se ha realizado por el Consejo de las Comunidades Europeas una recomendación, no vinculante a los miembros sobre la base de las normas aplicables a la investigación con r-DNA.

Las normas no vinculantes de la C.E.E. se adoptaron en junio de 1982. Por esa época la mayoría de los estados miembros que tenían alguna investigación significativa en r-DNA ya

habían adoptado sus propias normativas nacionales. Las Normas de la C.E.E. no imponen condicionantes más escritas para la investigación en r-DNA que aquéllas de los estados miembros consideradas individualmente. Indican, principalmente, que cualquier laboratorio que desee llevar a cabo investigaciones con r-DNA lo notifique a la autoridad nacional o regional competente del estado miembro y que el estado miembro adopte una definición común sobre las actividades relacionadas con el r-DNA.

Más particularmente, las Normas de la C.E.E. sugieren que la notificación para cualquier investigación con r-DNA se realice antes de que comience el trabajo excepto para las investigaciones de muy bajo riesgo potencial*. La notificación debería incluir información sobre el protocolo experimental, las medidas de protección que se van a tener en cuenta, y la formación general y especial del equipo colaborador o director del experimento. Se considera que esta notificación es deseable porque permite crear un registro de gran utilidad para el caso improbable según la Comisión de la C.E.E. de un accidente o un hecho desgraciado relacionado con el r-DNA. La autoridad que recibe la notificación debe también, según la recomendación proteger la confidencialidad de la información proporcionada.

Las Normas de la C.E.E. no implican una aprobación específica para ningún tipo de la investigación con r-DNA. Como se discute más adelante algunos estados miembros requieren aprobación específica.

Las Normas de la C.E.E. no consideran muchos aspectos, que las normas nacionales, incluidas las de los Estados Unidos, han intentado cambiar. Las Normas de la C.E.E. no discuten la cuestión de si los laboratorios privados deberán o no someterse a regulaciones dejando esta decisión a la discreción de las autoridades nacionales ni considerar tampoco en que grado debe regularse la investigación con r-DNA a gran escala.

El hecho de que la C.E.E. establezca sus normas para el r-DNA a pesar de la existencia de otras normas más extensas en los países

miembros, refleja tanto la preocupación relativa de la seguridad de la investigación con r-DNA como la dificultad de obtener un acuerdo sobre tales temas. Está claro que la C.E.E. todavía no ha establecido su propio papel en la regulación de la investigación con r-DNA. Aunque las discusiones referentes al r-DNA así como la Biotecnología en general continúan en la C.E.E. es posible que pase algún tiempo antes de que se llegue a un acuerdo referente a los respectivos papeles a jugar por la C.E.E. y los países miembros.

* Las Normas de la C.E.E. no definen los términos «riesgo potencial muy bajo» pero indican que éste se determinará por las autoridades nacionales competentes. El Reino Unido, Francia y la República Federal Alemana han adoptado, en alguna manera, diferentes metodologías en sus normas para definir el riesgo potencial.

REPUBLICA FEDERAL ALEMANA

La República Federal Alemana ha establecido normas para la investigación con r-DNA que coinciden prácticamente con las Normas de los Estados Unidos. Las Normas de Alemania Occidental teóricamente son más amplias que las del NIH porque las Normas alemanas se aplican nominalmente a todas las actividades de investigaciones relacionadas con el DNA. El único mecanismo de fuerza, es el control de los fondos para investigación del Gobierno Federal Alemán.

Las Normas de Alemania Occidental, al igual que las del NIH, indican que las medidas tanto físicas como biológicas requeridas para un experimento en particular, se determinarán de acuerdo con el riesgo del experimento.

El riesgo se evalúa ampliamente en términos del origen del DNA. Las Normas alemanas, prohíben también ciertos experimentos relacionados con el E.coli K12 y otras cepas de E. coli que se discuten en las Normas del NIH (y los correspondientes bacteriólogos y plásmidos de estas cepas), requiriendo, al mismo tiempo, que se utilicen las mayores medidas de precaución posibles independientemente

del origen del DNA*. Las normas también especifican los métodos apropiados que se precisan para varios experimentos con r-DNA. Los condicionantes físicos y biológicos se dividen en cuatro y dos niveles (L₁ al L₄ y B₁ al B₂), respectivamente.

Las Normas alemanas para investigación con r-DNA se administran por la Comisión Central de Seguridad Biológica (Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit)** un comité de seguridad biológica en cada laboratorio y un director de proyecto para cada experimento***. Las Normas especifican que se debe notificar a la Comisión Central todos los experimentos realizados con r-DNA excepto aquellos de nivel de requerimiento menor.

Para las investigaciones del siguiente nivel, la Comisión Central debe autorizar a uno de sus científicos la supervisión del trabajo y mantener informada a la Comisión. Los experimentos que pueden incluirse en los de nivel-medio requieren la aprobación previa de dos miembros de la Comisión.

Para todas aquellas experiencias en que sea necesaria la utilización de células de vertebrados como huésped y para las que utilicen DNA de organismos patógenos, debe revisarse el proyecto por la Comisión Central previo a su aprobación.

En caso de utilizar DNA procedente de organismos patógenos, la Comisión Central debe asegurarse de que los beneficios esperados compensen claramente los riesgos previsibles. Previa demanda, la Comisión Central autorizará el uso de nuevos sistemas huésped-vector no enumerados en las Normas alemanas. La Comisión Central también aconseja sobre temas de investigación y medidas de seguridad.

* Las experiencias especiales sometidas a restricción son:

- 1) Producción de DNA recombinante para la biosíntesis de poderosas exotoxinas bacterianas tales como: toxina botulínica, toxina tetánica, toxina diftérica y toxina de serpiente.

- 2) El uso de genomas de virus extremadamente patógenos tales como lassa, sífilis y hepatitis.
- 3) La transmisión de genes que confieran resistencia a un antibiótico entre microorganismos que, de forma natural, no intercambian genes cuando la resistencia al gen no se ha conocido previamente en la célula receptor.

** La Comisión Central para Seguridad Biológica Alemana, el único cuerpo gubernamental, está compuesto por 12 miembros, 4 expertos en temas relacionados con la biología, y «4 personas externas» para las relaciones industriales o para la promoción de organizaciones de investigación, bajo la directriz del Ministerio Federal de Investigación y Tecnología.

*** Por lo menos un miembro del Comité debe tener la licencia correspondiente, si el trabajo de investigación implica la utilización de organismos patógenos o productores de toxinas. El director del proyecto debe poseer la experiencia adecuada en microbiología y para ciertos experimentos de nivel de riesgo mayor, conocimiento sobre patógenos. El director del proyecto es responsable específicamente de la planificación y la realización de la investigación, comprobación de la salud de los trabajadores, información a la Comisión Central y al Comité de Seguridad Biológica de la investigación y de planificar las medidas de seguridad, cumplimentar las instrucciones de la Comisión, hacer los informes a la Comisión, y elaborar un manual de instrucciones de seguridad y formación de personal de laboratorio.

REINO UNIDO

Las líneas generales británicas para la investigación con r-DNA son similares a las líneas generales del NIH pero diferentes en cuanto a su alcance, consideración del riesgo y obligatoriedad. Lo mismo que las Normas NIH, las Normas inglesas se han ido relajando de forma

gradual. No obstante, por el momento son más restrictivas que las americanas.

Las Normas para la investigación con r-DNA en el Reino Unido se promulgan y administran por el (GMAG) Grupo Consultor de Manipulación Genética según el Acta de Trabajo de Salud y Seguridad de 1974*. Las Normas se aplican a toda la investigación en el Reino Unido no sólo las subvencionadas por el Gobierno. Su cumplimiento es responsabilidad de la (HSE) Ejecutiva de Seguridad y Sanidad, que es comparable a la Administración de Sanidad y Seguridad Ocupacional de EEUU. El HSE todavía no ha tomado ninguna medida de fuerza hasta la fecha.

Al igual que las normas de todos los países competidores las GMAG establecen cuatro niveles de exigencias físicas progresivamente más restrictivos basados en los azares previsibles de la investigación* *. Para los dos niveles superiores, se requiere la inspección previa por el HSE antes de que comience cualquier investigación con r-DNA para asegurar que se cumplen los requerimientos del GMAG.

Las Normas del GMAG adoptan también los dos niveles de riesgo biológico similares a los de la mayoría de países* * * que se basan en el grado de inviabilidad del sistema huesped-vector a utilizar. Sin embargo, el GMAG ha desarrollado también reglas especiales para la investigación con r-DNA en animales° ° y para aquellos que implican la introducción de ácido nucleico extraño en plantas superiores o en un organismo infectivo para plantas° ° °.

El GMAG establece el grado de riesgo potencial de un modo algo diferente del de los otros países incluidos EE.UU. El GMAG considera tres factores: acceso, expresión y daño, + . En términos generales, el sistema de clasificación británico parece requerir menos medidas de restricción para algún tipo de investigación que los requeridos por otros países. Por ejemplo, los factores de daño asociados con el interferón y la insulina son bastante bajos y el trabajo realizado con ellos se considera como de menor riesgo en el Reino Unido que en otros países.

El sistema administrativo para la implanta-

ción de las Normas GMAG se delega a la supervisión institucional o gubernamental. El GMAG y el HSE deben conocer por anticipado, el trabajo relacionado con el r-DNA excepto para ciertos experimentos de autoclonaje ++.

La mayoría de trabajos de los dos niveles inferiores de riesgo pueden realizarse una vez notificados. Aunque no existe prohibición expresa para los niveles III y IV antes de que el GMAG exprese su opinión, el empezar de forma prematura el trabajo viola el Acta de Trabajo de Salud y Seguridad, que implica culpabilidad criminal. Además, a cada institución que realiza investigación con r-DNA se le exige que tenga personal responsable para la supervisión de la investigación +++, enviar los informes sobre la investigación con r-DNA al GMAG y sugerir otras acciones de sanidad o seguridad que la institución pudiera tomar.

Las aplicaciones industriales a gran escala del r-DNA que consisten en investigación relacionada con el crecimiento de productos autopropropagables o de material genético en volúmenes de 10 litros o más, están sometidos a reglas especiales. El GMAG revisa las propuestas para realizar estas investigaciones a gran escala caso por caso y visita cada lugar comentando las medidas de seguridad propuestas.

El GMAG espera que esta revisión lleve a cabo la «integración» de cuestiones sobre riesgos físicos y biológicos. El que estas medidas de revisión del trabajo a gran escala sean más estrictas o menos no está muy claro. El GMAG ha establecido, sin embargo, que la producción de vacunas y antibióticos se pueda realizar con seguridad, utilizando medidas de ingeniería química ordinaria, medidas probablemente más relajadas que las de los animales de restricción exigidos para la investigación a pequeña escala.

El GMAG ha reconocido la importancia industrial y comercial de la manipulación genética estableciendo medidas de confidencialidad para el trabajo que lleva implícito la propiedad industrial o patentes. Aunque la confidencialidad puede variar caso por caso, el GMAG trata, generalmente como confidencial cualquier material de este tipo. Los miembros del

GMAG que tienen intereses comerciales relacionados con el DNA tienen prohibido usar tal material o tomar parte en la discusión.

° El término usado en el Reino Unido para describir la manipulación genética en investigación con r-DNA, se define en las Regulaciones para Manipulación Genética como la formación de nuevas combinaciones de material hereditario por la inserción de moléculas de ácido nucléico producidas por cualquier medio externo a la célula, en un plásmido vírico o bacteriano, u otro sistema vector que permita su incorporación a un organismo huésped en los que generalmente no tiene lugar pero que son capaces de controlar su propagación.

* El Departamento Gubernamental con responsabilidad para la política con el GMAG es el Departamento de Educación y Ciencia, aunque este departamento tiene pocos expertos en tales áreas, particularmente en comparación con el Departamento de Sanidad y Seguridad Social, que tiene un papel muy limitado, vía el Consejo de Investigación Médica, en lo que respecta a la seguridad en la manipulación genética. El status del GMAG se revisó recientemente por el Ejecutivo de Salud y Seguridad y la modificación recomendada la relocalización del Grupo en el Departamento de Sanidad y Seguridad Social. La GMAG, ahora llamado Comité Consultor de la Comisión de Sanidad y Seguridad se ha trasladado al Departamento de Sanidad y Seguridad Social.

** Ciertas investigaciones con DNA se consideran tan seguras que no necesitan restricciones. Los laboratorios que llevan a cabo esta investigación deben, no obstante, cumplir las normas de Seguridad Microbiológica.

*** Francia tiene tres niveles de restricción.

°° Requiere aislamiento del animal, eliminación segura de residuos y reglas más estrictas para los laboratorios de las categorías III y IV.

°°° Un contaminante de plantas se define como «cualquier organismo vivo diferente de un animal o un vertebrado, o cualquier patógeno que es lesivo para una planta» e incluye cualquier cultivo de tal organismo o patógeno.

El trabajo requiere un permiso especial del Ministerio de Agricultura. La licencia se concede únicamente si la investigación se realiza de acuerdo con las recomendaciones del GMAG que incluye reglas especiales para el manejo de plantas y prevención de la diseminación del polen o semillas. Las reglas especiales para plantas no cubren los experimentos relacionados con la introducción del ácido nucléico de las plantas en las bacterias o en otros microorganismos (excepto contaminantes de plantas) que se cubren por las reglas existentes del GMAG. Debería considerarse que el Reino Unido ha adoptado restricciones específicas sobre la importancia de tales sustancias.

+ «Acceso» es la posibilidad de que organismos que hayan escapado accidentalmente entren en el cuerpo humano y eventualmente, alcancen las células susceptibles.

«Expresión» es la posibilidad de que un ser extraño incorporado a la secuencia genética de un organismo sea capaz de llevar a cabo o «expresar» su función normal, tal como secreción de una toxina que el organismo previamente no excretaba.

«Daño» es la oportunidad de que una nueva secuencia genética cause daño fisiológico en el organismo al que accede una vez expresado.

++ Incluye experimentos utilizados E. coli K 12. B. y S. cerevisiae.

+++ Incluye un experto en Seguridad Biológica en trabajo con r-DNA y un Comité de Seguridad para considerar la peligrosidad y otras medidas de seguridad propuestas para la manipulación genética.

FRANCIA

Las Normas francesas para la investigación con r-DNA son prácticamente iguales que las de USA. Las Normas se promulgan y son administradas por la Comisión de Control Nacional (Commission de Controle), que informa a la Dirección General de Ciencia e Investigación (Delegation Generale de la Recherche Scientifique et Technique). Las Normas francesas se aplican sólo a la investigación subvencionada por el Gobierno y requiere que los científicos que lleven a cabo tal investigación lo notifiquen a la Comisión de Control y en algunos casos, obtener la aprobación del monitor de los Comités de Seguridad Social para realizar la investigación. Las sanciones principales al no cumplimiento de las Normas francesas, son la pérdida de la subvención gubernamental o la denegación de la aprobación para realizar la investigación.

Al igual que en Estados Unidos, los experimentos con r-DNA realizados en Francia deben realizarse utilizando ciertas medidas de restricción tanto físicas como biológicas. El tipo de restricción depende del grado de riesgo del trabajo. El riesgo se establece utilizando un método muy similar al utilizado en los Estados Unidos. Las investigaciones con DNA de virus altamente patógenos u oncogénicos se revisa caso por caso, pero en general debe llevarse a cabo de acuerdo con las medidas de restricción más exigentes aunque los genes altamente patógenos u oncogénicos se eliminen antes de ser clonados.

En algunos aspectos, las medidas restrictivas, tanto físicas como biológicas de las Normas francesas, difieren de las americanas. Aunque las Normas francesas utilizan cuatro niveles de restricción física como en USA, son más flexibles con respecto a la graduación de la restricción.

En algunos casos las normas francesas permiten un nivel de restricción a nivel de laboratorio que crecen progresivamente sin necesidad de nuevas construcciones. La utilización de una habitación de seguridad aprobada proporcionará al laboratorio el siguiente nivel. Sin embargo, si se utiliza una habitación de seguridad para un laboratorio de nivel P₃ equiva-

lente a uno P₄ (que es de mayor nivel de restricción) la Comisión de Control Nacional debe certificarlo. Este sistema gradual aumenta las posibilidades de investigación que puede realizar un laboratorio francés, al mismo tiempo que hace que la investigación al nivel más alto de restricción sea más económica. Con respecto a las restricciones de tipo biológico, las normas francesas utilizan cuatro niveles a diferencia de las americanas, que utilizan dos. Las restricciones a nivel biológico, se basan en la seguridad del sistema huésped-vector. En efecto, los cuatro niveles de restricción a nivel biológico son muy similares a los de Estados Unidos, siendo los cuatro niveles existentes en Francia de una gradación más fina que los dos de Estados Unidos.

Francia permite que los agentes biológicos que contienen r-DNA se puedan exportar e importar libremente, aunque las normas francesas especifican que se deben cumplimentar ciertas medidas para el transporte seguro de los materiales con r-DNA. La investigación a gran escala, esto es los volúmenes que implican 10 o más litros, no están cubiertos por las Normas francesas de investigación con r-DNA, pero el Gobierno las supervisa, cuando existen, caso por caso.

SUIZA

Suiza ha adoptado básicamente las Normas americanas como sus Normas nacionales de investigación con r-DNA. Aunque Suiza ha ido actualizando sus normas, a medida que lo ha hecho la NIH, están utilizando en la actualidad una versión que se basa en las normas NIH de abril de 1982.

Existen otras diferencias básicas. El Gobierno suizo no juega ningún papel directo en la regulación de la investigación con r-DNA. Los científicos suizos han establecido un sistema que contempla la autorregulación. La Comisión para Genética Molecular (Kommission für Experimentelle Genetik) creada por la Academia Suiza de Ciencias Médicas, es responsable de la monitorización de la investigación con r-DNA, no sólo la subvencionada por

el Gobierno. Las Normas que ha promulgado esta Comisión, se aplican a toda la investigación realizada en Suiza con r-DNA, no sólo la financiada por el Gobierno. Además, las normas suizas no requieren la aprobación especial para los trabajos a gran escala.

La estructura administrativa de supervisión en Suiza es similar a la de USA. La Comisión de Genética Experimental debe aportar previamente ciertos experimentos, tales como los que implican la liberación voluntaria al medio ambiente de organismos que contengan r-DNA. Para los otros dos tipos de experimentos los científicos deben notificarlo a la Comisión pero no necesitan su aprobación previa. Existe otra clase de experimentos que están exentos en las Normas. Los investigadores principales, encargados de seguridad, y comités de seguridad institucionales tienen la responsabilidad de la supervisión.

JAPON

Las Normas japonesas para la investigación con r-DNA son promulgadas por el Ministro de Educación (por recomendación del Consejo de Ciencia). Las Normas se aplican sólo a la investigación pública financiada, pero la industria privada las sigue de forma voluntaria.

A cada institución de investigación se solicita, según las normas, tener supervisores de laboratorio, un comité de seguridad y una oficina de seguridad. El director de cada institución de investigación tiene también el deber de supervisar el trabajo con r-DNA. El supervisor del laboratorio debe someter los planes de investigación y los cambios en los planes al director del centro de investigación para su aprobación.

El director de la institución consulta con el comité de seguridad (un cuerpo constituido por miembros que representan los campos más relevantes y que representan el nivel más elevado de conocimiento tanto profesional como técnico), que determina si los planes cumplen con las normas, cuál debe ser la formación, y otros aspectos relevantes para garantizar la seguridad de la investigación. El papel de la oficina de seguridad es comprobar

la seguridad del trabajo que se realiza y hacer los informes pertinentes al comité de seguridad.

El Gobierno japonés vigila la investigación con r-DNA con ayuda de dos cuerpos:

- 1) El Consejo de Ciencia y Tecnología, que aconseja al Primer Ministro y que supervisa el trabajo de las instituciones privadas.
- 2) El Consejo de Ciencias que aconseja al Ministro de Educación y que supervisa la investigación universitaria realizada con fondos públicos.

El Consejo de Ciencia y el Ministro de Educación deben aprobar formalmente el trabajo realizado con r-DNA en la Universidad, no siendo necesario que el comité de seguridad de la Universidad y el presidente de la Universidad aprueben el experimento.

La autorización del Ministro se requiere para los experimentos que se realizan con organismos «especialmente peligrosos» y para la liberación de tales organismos al medio ambiente*.

Existen algunos experimentos totalmente prohibidos en Japón, porque las Normas japonesas para investigación con r-DNA no especifican reglas de seguridad o restricción para ellos. Entre ellos se incluyen los experimentos a gran escala (más de 20 litros de cultivo) y los experimentos en que los organismos recombinantes infectan plantas y animales individuales en los que la fuente del DNA es otra diferente a los sistemas huésped-vector o a las células especificadas. Estos experimentos pueden realizarse, una vez que se haya establecido los standards de restricción, pero el establecimiento de estos standards depende de las normas que confirman la seguridad de estos experimentos, que no han sido completados para la mayor parte de estos tipos de investigación. Los experimentos a gran escala si se consigue un permiso especial del Ministro de Educación, lo que han conseguido pocas compañías. Las compañías japonesas que utilizan la biotecnología están presionando mucho para conseguir que se releguen las restricciones para la investigación a gran escala.

Para los experimentos permitidos, las Normas japonesas de investigación con r-DNA establecen restricciones físicas y biológicas basadas en el riesgo previsible de cada investigación. Según las Normas, el riesgo se establece de acuerdo con la escala filogénica, pero también de acuerdo con las características biológicas de la fuente de DNA*, la naturaleza, purificada o no del DNA**, el tamaño del número de clones y la escala de cultivo. Las medidas de restricción física requeridas son similares a las Normas de NIH y están catalogadas en una escala similar P₃ a P₄. De forma análoga, las Normas japonesas indican dos niveles de restricción biológica.

Históricamente, las Normas japonesas han sido de las más restrictivas del mundo. Aunque recientemente las normas japonesas se han relegado considerablemente para situarlas más acorde con las normas de otros países, todavía se pueden considerar las más restrictivas de las consideradas en este apéndice.

Las compañías japonesas que trabajan en biotecnología se consideran en inferioridad de

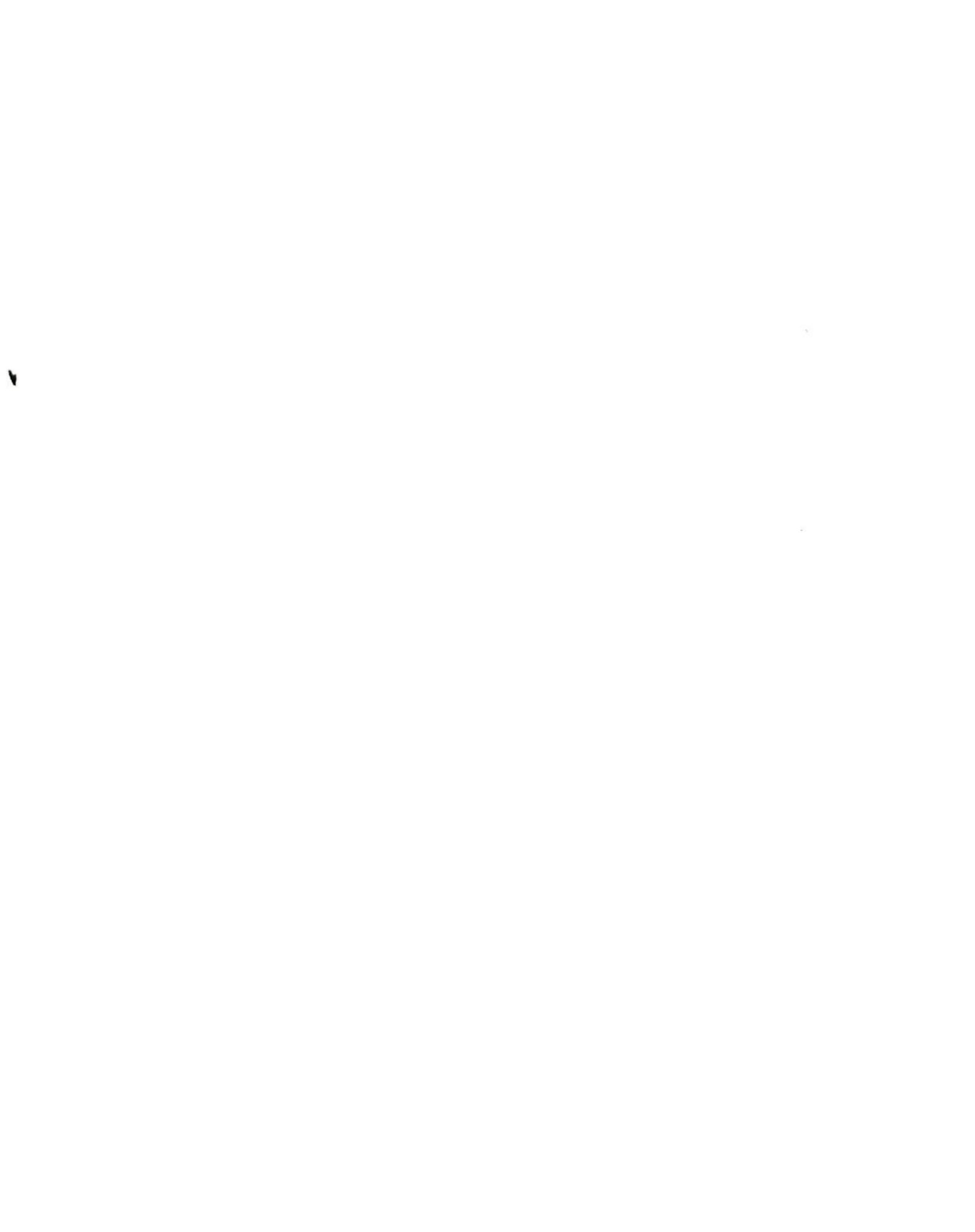
condiciones frente a sus competidores extranjeros por dos razones. Primero, los huéspedes están limitados en Japón, salvo unas pocas excepciones, al E.coli y al B. subtilis; otros microorganismos tales como los actinomicetos, que son eficaces en la producción de antibióticos, no pueden utilizarse. Segundo, el trabajo en Japón se limita a volúmenes de 20 litros o menos, y los desarrollos comerciales con éxito necesitan fermentaciones mayores. Las compañías japonesas que trabajan en biotecnología han montado una considerable campaña para eliminar la regla de los 20 litros.

* Los experimentos «especialmente peligrosos» incluyen el transplante de genes manipulados con toxicidad en células de animales o plantas. Los presidentes de la Universidad pueden aprobar todavía los trabajos con patógenos, incluyendo los virus de la gripe y de la hepatitis.

** Los organismos donantes de DNA más próximos a los patógenos humanos se consideran de mayor riesgo.

ANEXO VIII

**AYUDAS E INCENTIVOS A
LA INVERSION INDUSTRIAL EN ESPAÑA**



INDICE

- 0.- Introducción.
- 1.- Incentivos y ayudas asociadas a la Política de Desarrollo regional.
- 2.- Incentivos y ayudas de carácter sectorial.
- 3.- Incentivos y ayudas canalizados a través de sociedades del INI: SODI y ENISA.
- 4.- Ayudas específicas a la Pequeña y Mediana Empresa: el IMPI.
- 5.- *Ayudas y servicios del CDTI a la innovación industrial.*
- 6.- Ayudas e incentivos directos a la creación de empleo: El INEM y el Fondo Nacional de Protección al Trabajo.
- 7.- El Crédito Oficial a la inversión industrial: el Banco de Crédito Industrial.
- 8.- Otras ayudas.

Ayudas e incentivos a la inversión en España

La política de promoción industrial en España atiende, entre otros aspectos, a una serie de objetivos básicos de diferente naturaleza (sectoriales, de carácter regional, apoyo a la pequeña y mediana empresa, innovación y

desarrollo tecnológico, fomento del empleo, etc.). En torno a los mismos se han ido configurando toda una serie de instrumentos, me-

didias y organismos específicos de actuación a través de los cuales se canalizan numerosos tipos de ayudas e incentivos a la inversión.

Estos se pueden clasificar por sus características específicas en dos grandes grupos: financieros y no financieros. Entre los primeros y con carácter de incentivos directos existen básicamente subvenciones, créditos y aportaciones financieras de las sociedades de capital riesgo. Como incentivos financieros de carácter indirecto existe una amplia gama de ventajas fiscales como bonificaciones, exenciones, desgravaciones, etc.. Entre los incentivos y ayudas de tipo no financiero existe asimismo una amplia variedad que va desde la prestación de toda una serie de servicios de asistencia (técnica, gerencial, asesoramiento financiero de documentación, etc.) hasta un largo capítulo de otros incentivos diversos como regímenes especiales de contratación laboral, ayudas para la adquisición de suelo industrial, regímenes especiales para la tramitación de fusiones de empresas, etc.

A continuación, se resumen los distintos tipos de incentivos y ayudas asociados a los

principales instrumentos y organismos de carácter general y dependientes de la Administración Central que los canalizan, si bien pueden existir otros específicos de las distintas Administraciones Autonómicas.

1. Incentivos y ayudas asociadas a la Política de Desarrollo regional

2. Incentivos y ayudas de carácter sectorial

Los incentivos y ayudas asociados a la Política de Desarrollo Regional, así como los Incentivos y ayudas de carácter sectorial: «sectores de interés preferente», se desarrollan ampliamente en el Anexo VI del presente Programa.

3. Incentivos y ayudas canalizadas a través de Sociedades del I.N.I.: SODIS y ENISA

Las Sociedades de Desarrollo Industrial (SODI) son sociedades anónimas de capital-riesgo, con mayoría de capital público, cuyo objetivo social es colaborar en el desarrollo industrial de determinadas regiones, ayudando a la iniciativa privada y tratando de canalizar todo tipo de inversiones industriales hacia las mismas. En la actualidad existen 7 SODI: SODIGA (Sociedad para el Desarrollo Industrial de Galicia), SODIAN (Sociedad para el Desarrollo Industrial de Andalucía), SODICAN (Sociedad para el Desarrollo Industrial de Canarias), SODIEX (Sociedad para el Desarrollo Industrial de Extremadura), SODICAMAN (Sociedad para el Desarrollo Industrial de Castilla-La Mancha), SODICAL (Sociedad para el Desarrollo Industrial de Castilla-León) y SODIAR (Sociedad para el Desarrollo Industrial de Aragón).

Estas sociedades canalizan, fundamentalmente hacia los pequeños y medianos proyectos, los siguientes incentivos y servicios:

- *Participación en el capital necesario para la creación de la empresa o realización de un proyecto.* Pueden aportar de un 5 a un 45 por 100 del capital

social, o bien hasta un 15 por 100 de sus propios recursos, durante un plazo máximo de diez años.

- *Concesión de Créditos a largo plazo y avales* ante entidades bancarias o de ahorro.
- *Emisión y colocación*, por cuenta de las empresas, de *obligaciones y otros títulos de crédito y préstamo.*
- *Servicios de consultoría* (Realización de análisis de rentabilidad, auditorías y diagnósticos económicos).
- *Servicios de gestión* (asesoramiento en la búsqueda de accionistas, selección de cuadros y personal acciones ante la Administración Pública).
- *Servicios jurídicos y fiscales.*

La participación de estas Sociedades en una empresa o proyecto es decidida por sus respectivos Consejos de Administración tras un estudio de viabilidad técnica y rentabilidad económica y comercial. El tiempo de tramitación depende de cada caso, aunque suele ser de dos meses. La legislación aplicable es toda la existente relativa a sociedades de financiación y los respectivos Decretos de creación de cada una de las SODI existentes.

ENISA es una empresa pública dependiente del Instituto Nacional de Industria (INI) que opera bajo la fórmula de «capital-riesgo». Su objeto social es la promoción de actividades de innovación en mercados y productos considerados de «futuro» y el desarrollo de nuevas tecnologías, objetivo que instrumenta mediante la creación de sociedades mixtas con el sector privado (nacional o extranjero) o en la aportación de capital a otras ya existentes.

La participación financiera de ENISA es preferentemente temporal, sin que existan, no obstante, límites temporales prefijados. Normalmente su participación dura hasta que se supera la fase inicial de lanzamiento y se reduce al riesgo asociado al mismo. El apoyo financiero de que goza (del propio Estado a

través del Instituto Nacional de Industria) y su propio planteamiento estratégico hacen de ella un socio muy adecuado para materializar proyectos de innovación autosuficientes a medio plazo, compartiendo el riesgo inicial con los promotores privados, y facilitando, por su dependencia del INI, la colaboración y relaciones comerciales con las empresas de este grupo, que es el primero del país desde el punto de vista industrial. ENISA pone también a disposición de sus participadas, si éstas lo desean, asistencia de gestión y respaldo ante la comunidad empresarial y financiera, tanto nacional como internacional.

Los contactos iniciales con ENISA y una información más detallada de sus actividades pueden obtenerse a través de la División de Desarrollo Corporativo del INI.

4. Ayudas específicas a las Pequeñas y Medianas Empresas: el IMPI

Las ayudas a las pequeñas y medianas empresas se canalizan básicamente a través del *IMPI (Instituto de la Mediana y Pequeña Empresa Industrial)*.

El IMPI es un organismo autónomo dependiente del Ministerio de Industria y Energía cuya función es la ayuda y asesoramiento a las pequeñas y medianas empresas industriales. *Las principales ayudas y servicios que pueden conceder son:*

- Participación hasta en un 45 por 100 del capital social por un plazo de tres años ampliables a otros tres, en Sociedades de Garantía Recíproca, y en todas aquellas agrupaciones de empresarios que traten de resolver colectivamente problemas tecnológicos, comerciales o de servicio técnico.
- Subvenciones en el tipo de interés de los créditos concedidos por Entidades financieras a las empresas para financiación de inversiones fijas.
- Asistencia Técnica a la gestión empresarial y formación de directivos, asesoría jurídica y estudios técnicos.

La actividad del IMPI y las ayudas y servicios que puede conceder viene regulada por los Reales Decretos-Leyes 18/76, de 8 de octubre, 877/77, de 13 de enero, 1.114/78, de 2 de mayo, 2.691/79, de 5 de octubre, 2.684/80, de 7 de noviembre, y por las Ordenes Ministeriales de 30 de enero de 1981 y 18 de mayo de 1982.

5. Ayudas y servicios del CDTI a la innovación técnica industrial

El CDTI es una Entidad de Derecho Público, con personalidad jurídica propia que gestiona y desarrolla la política de innovación tecnológica del Ministerio de Industria y Energía. Su función básica es por tanto identificar y promover la explotación industrial de nuevas tecnologías a través de distintas actividades, entre las cuales se incluyen aquellas dirigidas a facilitar y apoyar iniciativas e inversiones privadas. Las más destacables en este orden son:

- Promover y facilitar la colaboración entre las empresas y las Instituciones y Organismos de Investigación y Desarrollo Tecnológico.
- Promocionar la explotación industrial de nuevas tecnologías mediante el apoyo a la fabricación de preseries y a la comercialización de nuevos productos y procesos, especialmente en los mercados exteriores
- Participar a riesgo o mediante la concesión de créditos en condiciones privilegiadas en programas y proyectos de desarrollo tecnológico o de diseño industrial.
- Participar en operaciones de capital riesgo mediante participaciones minoritarias en nuevas empresas con tecnología emergente.
- Prestación de servicios a las empresas (información, documentación, estudios de mercado y de previsión tecnológica, etc.).

6. Ayudas e incentivos directos a la creación de empleo

Se realizan básicamente a través del INEM (Instituto Nacional de Empleo) y del Fondo Nacional de Protección al Trabajo. Las correspondientes al INEM están reguladas por Decreto-Ley 1.441/82, de 25 de junio y Orden Ministerial de 9 de mayo de 1983. Las relativas al Fondo Nacional de Protección al Trabajo por Orden Ministerial de 6 de julio de 1983.

6.1. Ayudas del INEM

Las empresas y cooperativas de trabajo asociado que realicen inversiones que supongan creación de puestos de trabajo permanente, ocupando trabajadores desempleados, pueden recibir a través de este organismo los siguientes beneficios:

- *Subvención a fondo perdido de 300.000 pesetas por cada puesto de trabajo creado.* Las condiciones fundamentales para tener acceso a esta subvención son que el personal contratado esté inscrito en las Oficinas de empleo y el compromiso de la empresa a mantener el nivel de empleo durante tres años, ya que en caso contrario se deberán reintegrar los beneficios percibidos.
- *Bonificación* durante tres años, de una cantidad equivalente al 50 por 100 de la cuota empresarial que debe pagar la empresa a la Seguridad Social por cada trabajador nuevo contratado.

Asimismo existe la posibilidad de acogerse a diferentes modalidades especiales de contratación de trabajadores dirigidas a flexibilizar el mercado de trabajo, entre las que destacan las contrataciones temporales, a tiempo parcial, y los contratos de prácticas y formación.

6.2. Ayudas del Fondo Nacional de Protección al Trabajo

El Fondo Nacional de Protección al Trabajo es una unidad administrativa del Ministerio de

Trabajo cuyo objetivo es la ayuda financiera a la creación de Cooperativas y Sociedades Laborales. Las principales ayudas que concede son préstamos y subvenciones de tipo financiero.

- *Los préstamos* se dirigen a sociedades de nueva creación y también a las ya establecidas. En el primer caso se conceden tanto para inversiones en capital fijo como para circulante, con una cuantía máxima de 800.000 pesetas por puesto de trabajo. En el segundo, únicamente para circulante y con una cuantía máxima de 200.000 pesetas por puesto de trabajo.
- *Las subvenciones financieras* pueden ser hasta de seis puntos del tipo de interés fijado por la entidad o entidades financieras con las que el solicitante tenga concertados préstamos. Las subvenciones no pueden superar a un millón de pesetas por puesto de trabajo, ni se subvencionan aquellos préstamos concertados a un tipo de interés superior al 18 por 100.

También se conceden préstamos específicos para financiar iniciativas de creación de empleo en zonas localizadas y subvenciones para asistencia técnica.

La solicitud de las subvenciones y préstamos ha de realizarse en las delegaciones provinciales respectivas del Ministerio de Trabajo. El plazo de concesión depende fundamentalmente de los presupuestos disponibles y de la prioridad de la inversión según su viabilidad,

7. Crédito Oficial a las inversiones industriales: el Banco de Crédito Industrial

El Banco de Crédito Industrial es la entidad oficial de carácter financiero que realiza las funciones encomendadas por la Ley 13/1971, de 19 de junio, sobre organización y régimen del Crédito Oficial, en relación al sector industrial. Principalmente la concesión de créditos y préstamos a medio y largo plazo destinados a inversiones que se dirijan a actividades in-

dustriales y complementarias de carácter prioritario, siempre que dichas actividades requieran capital productivo.

Las líneas de crédito abiertas por esta entidad se agrupan básicamente en créditos ordinarios y créditos selectivos.

Créditos Ordinarios.— Son aquellos dirigidos a inversiones industriales que no están declaradas de especial preferencia o prioridad. Existen dos tipos básicos de créditos ordinarios:

- a) Los créditos de la línea industrial general concedidos directamente por el Banco de Crédito Industrial. Para préstamos con plazo no superior a 18 meses, se aplica en todos los casos un tipo de interés del 12 por 100.

Para préstamos con plazo superior a 18 meses y a empresas con fondos propios superiores a 500 Mpts., se aplica un tipo de interés del 15 por 100. La cuantía del préstamo está comprendida entre el 20 y el 70 por 100 de la inversión y el plazo máximo de amortización es de 9 años. *En el caso de empresas con fondos propios inferiores a 500 Mpts.*, el tipo básico de interés aplicado es del 12 por 100, más unos diferenciales que dependen de la cuantía y el plazo, si éste es superior a 6 años. Puede concederse hasta el 70 por 100 del valor de la inversión y el plazo máximo de amortización es de 9 años.

- b) Créditos a través de la línea especial de Pequeña y Medianas Empresas del B.C.I. Pueden ser concedidos directamente por el B.C.I. o canalizados a través de Cajas de Ahorros y Bancos Industriales Privados en virtud de convenios establecidos entre ambos. La cuantía máxima a conceder es de 30 millones de pesetas en los créditos destinados a inversión en capital fijo y 15 para la inversión en circulante. Los tipos de interés son el 12,5 y 13,5 por 100 respectivamente. Los plazos máximos de amortización son de 6 y 2 años, con 2 y 1 año de carencia, respectivamente, para la amortización del principal. Las cuantías

pueden alcanzar hasta el 75 y 25 por 100 del valor de la inversión en cada uno de los casos.

Créditos selectivos

Son los dirigidos a aquellas actividades o sectores con un acceso preferente o prioritario al crédito oficial. Existen dos grandes grupos:

- *Los créditos selectivos para acción sectorial* que se dirigen a empresas pertenecientes a sectores considerados «prioritarios», de «interés preferente», en reconversión industrial y a las industrias editorial y cinematográfica.
- *Los créditos selectivos por Desarrollo Territorial* son créditos a las industrias, en general, que se instalan en Polos de Desarrollo, Zonas de Preferente Localización Industrial y Grandes Áreas de Expansión Industrial, en las mismas condiciones que los créditos ordinarios.

La tramitación de la solicitud de los créditos exige la presentación de una documentación básica en que se expongan los antecedentes de la empresa, el Balance y Cuentas de Resultados y una relación detallada y valorada de las inversiones a realizar. Las garantías podrán ser cualquiera de las admitidas en Derecho, siendo normalmente la hipotecaria de la propia industria.

8. *Otras ayudas*

Existen asimismo otros tipos de ayudas que, pueden considerarse como apoyos e incentivos indirectos a la inversión. Entre ellos pueden destacarse:

- Las medidas de apoyo a las inversiones que generen ahorro energético, y que incluyen desde subvenciones a la investigación hasta bonificaciones y reducciones en los impuestos sobre beneficios de sociedades, Impuesto General sobre el Tráfico de Empresas, Derechos Arancelarios, y exención por 5 años de L. Fiscal del Impuesto Industrial.

- Ayudas a la inversión en instalaciones que faciliten la protección del medio ambiente. Estas ayudas que pueden incluir tanto subvenciones a las inversiones como importantes bonificaciones y reducciones en los impuestos que gravan la adquisición de bienes de equipo no fabricados en España.
- Medidas de apoyo a la exportación mediante distintas modalidades de créditos a empresas exportadoras; ayudas financieras para Ferias, Misiones Comerciales; Desgravación Fiscal a la exportación, etc.
- Otras medidas de fomento a la inversión como el conjunto de beneficios definidos en el Reglamento del Impuesto sobre Sociedades (exenciones y bonificaciones en la cuota por inversiones en capital fijo, suscripción de acciones, desarrollo de programas de I + D, etc.).



INDICE

PROLOGO	5
I. INTRODUCCION	
1. Definición del Programa Movilizador dentro de la Política Científica del Gobierno	9
2. Biotecnología, definición, importancia general como nueva tecnología	11
II. PROGRAMA MOVILIZADOR	
1. Aspectos Generales del Programa	21
a) Carácter científico multidisciplinario de la Biotecnología ..	21
b) Incidencia de distintos sectores industriales y de servicios y en agricultura	21
c) Implicación de varios Departamentos Ministeriales	24
d) Relación con otras actuaciones nacionales en materia de investigación y desarrollo	25
2. Potencial científico español en el área	27
3. Enseñanza superior y formación de personal investigador	33
4. Análisis del sistema industrial español en el área	37
1. Principales empresas agrupadas por sectores	37
2. Mecanismos de interacción en Centros de investigación-empresas	39
a) Difusión de conocimientos científicos y técnicos y formación de personal especializado	39
b) Contratación de proyectos por la industria en organismos públicos de investigación	39
c) Apoyo a la investigación y desarrollo en la propia industria. Planes concertados	40

d) Asociaciones de investigación empresariales	40
e) Fondos estatales de financiación CAICYT/ FIS /CDTI	
3. Aspectos o medidas de carácter legal	43
a) Patentes de especies (vegetales o animales) y procesos	43
b) Medidas que favorecen la investigación en biotecnología	47
c) Normativa de manipulación genética	47
d) Legislación para el uso de nuevas especies	48
4. La Cooperación Internacional	53
III. OBJETIVOS DEL PROGRAMA	
1. Formación del personal	53
2. Ayudas económicas en régimen competitivo	53
3. Campos con carácter prioritario	53
4. Programa de apoyo a las empresas	54
5. Creación de un Centro Nacional de Ingeniería Genética y Biotecnología	54
IV. PROGRAMA DE ACTUACION	
1. Creación del Centro Nacional de Ingeniería Genética y Biotecnología	59
2. Actuación sobre los OPIS-Universidades	71
a) Financiación de la infraestructura	71
b) Programas de Investigación	71
c) Formación de personal y planes de ampliación de plantillas	72
3. Actuación sobre el sector industrial	75
4. Actuación sobre el desarrollo de Comunidades Autónomas	79
5. Mecanismos de valorización de la investigación desarrollada y evaluación y seguimiento	81
V. ANEXOS	
Anexo I: Problemas planteados en las ciencias con mayor incidencia en la Biotecnología	85
Anexo II: La Biotecnología en las distintas ramas de la Industria. Análisis de los aspectos más sobresalientes.	95
Anexo III: Principales Empresas con actividades biotecnológicas en España, en los sectores que se mencionan.	111
Anexo IV: Planes Concertados de Investigación.	123
Anexo V: Investigación Contratada. Empresas-CSIC/Universidad.	131
Anexo VI: Incentivos y Ayudas asociadas a la política de Desarrollo Regional.	151
Anexo VII: Normativa para la investigación con DNA Recombinante en distintos países.	157
Anexo VIII: Ayudas e Incentivos a la inversión industrial en España.	169



MINISTERIO DE EDUCACION Y CIENCIA
Servicio de Publicaciones