

## SISTEMAS DE ANTICUERPOS MONOCLONALES DISPONIBLES ACTUALMENTE O DE PRONTA DISPONIBILIDAD

Sistema	Empresa
Fosfatasa ácida prostática (PAP)	Abbot Lab.-Hybritech
Prueba de embarazo (hormona hCG)	Monoclonal Antibodies Inc.
Linfocitos, monocitos, leucocitos T & B	Johnson & Johnson
Hepatitis viral	Centocor Inc.
Cáncer pancreático, gástrico y colón	Centocor Inc.
Antígeno carcinoembriónico (CEA)	Abbot Lab.
Virus de plantas	ATCC
Ferritina	Hybritech
Inmunoglobulina E	Hybritech
Prolactina	Hybritech
Hormona de crecimiento	Hybritech
Susceptibilidad a fiebre reumática	Rockefeller University
Miosina	Mass. General Hospital
Enfermedad de Hodgkins	Albrecht University RFA
Salmonela	Immunocell Corp.
Pulmonía	Genetic Systems Corp.
Gripe	Genetic System Corp.
Enfermedad del legionario	Genetic Systems Corp.
Gonorrea, sífilis, varicela zoster, herpes, citomegalovirus, chlamydia.	Genetic Systems Corp.
Diversas células sanguíneas humanas	Genetic Systems Corp.
Anti-A anti-B	Celltech Ltd.
Leucemia, cáncer de: pecho, pulmón, colon y próstata.	Genetic Systems-Oncogen
MAB-radioactivos (tratamientos cáncer)	John Hopkins-Hybritech
Diarrea mortal en ganado	Molecular Genetics
MAB-radioactivos (diagnosis cáncer)	Nuclear & Genetic Technol.
Virus de leucemia células humanas T	Biotech. Research Lab.
Proteínas humanas	Serotex

virtiendo en una herramienta de gran uso en la investigación farmacéutica para entender la función del cuerpo y de cómo superar situaciones patológicas.

De esta manera las interleukinas y los factores de crecimiento pueden ayudar a entender el modo de acción del sistema inmune humano. La regulación del balance entre coagulación y fibrinólisis se comprenderá mejor con la aplicación del activador del plasminógeno tisular. La transformación de células normales en células neoplásicas puede aclararse con proteínas de oncógenos o de factores de crecimiento.

La neurología puede recibir impactos estimulantes de compuestos tales como factor de creci-

miento de nervios, encefalinas, endorfinas o la hormona estimulante del melanocito. El diseño de productos químicos por síntesis puede aumentar con la producción de receptores, hormonas o enzimas por técnicas de nueva biotecnología.

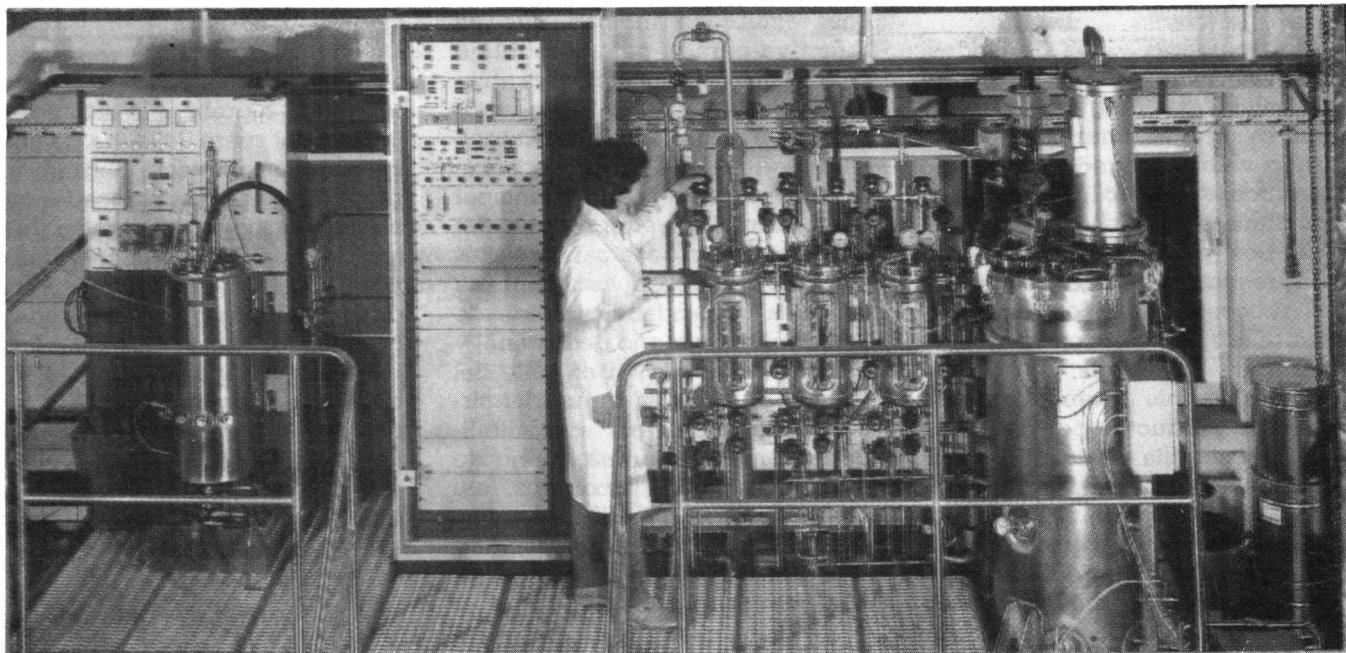
Debido a la conveniencia y a que el mercado de productos farmacéuticos de consumo oral es muy grande, la investigación se dirigirá hacia el desarrollo de sistemas de liberación de proteínas de manera controlada en absorción oral, transdérmica, transrectal y transanal, sin que afecte la actividad de las moléculas. Los sistemas de mayor potencial son microencapsulación, liposomas y microportadores biodegradables.

GUSTAVO BUITRAGO \*

**E** L mundo de la Biología está sufriendo una revolución con implicaciones de gran alcance. Con la Biotecnología, es decir, "La utilización Científica de la Biología con fines prácticos" (Quintero, 1988) es posible transferir genes de un organismo a otro o programar células microbianas o de plantas para sobreproducir productos naturales.

La Nueva Biotecnología crea nuevos procesos y nuevos productos en diversas áreas de la economía. Como estos procesos se basan en los mismos principios, ya que se apliquen en un sector económico o en otro, ello introduce cierto grado de flexibilidad, ya que permite la movilidad entre diferentes sectores; por ejemplo, los procesos de fermentación pueden aplicarse para la producción en gran escala de alcohol o de antibióticos como la penicilina, o a escalas menores para la producción de vacunas o de aminoácidos. Esto facilita la movilidad de factores productivos y tiene impacto sobre la calificación de la mano de obra, la cual, aún cuando deberá adaptarse a este nuevo perfil tecnológico, posiblemente logre al mismo tiempo una mayor facilidad de empleo (Bifani, 1988). Además de las técnicas industriales, agroalimentarias y farmacéuticas clásicas, que emplean desde hace decenios los más diversos microorganismos, los proyectos más recientes de transformación de los cultivos microbianos y celulares en agentes descontaminantes, recuperadores de minerales y productores de energía, proteína, hormonas y sustancias de uso farmacéutico han despertado en varios países un gran interés y han movilizado importantes recursos hacia la creación de una bioindustria a la que se dedicaban también numerosas empresas surgidas recientemente, en países desarrollados principalmente. Aún cuando el paso a la

\* Coordinador materias primas, Instituto de Biotecnología y profesor de Ingeniería Química, Universidad Nacional.



Fermentadores para planta piloto.

# *Biotecnología industrial* Potencial y posibilidades para Colombia

fase industrial no siempre es una realidad económica, resulta difícil no compartir la opinión de algunos especialistas de que la aparición de nuevas técnicas de recombinación supone una auténtica revolución con consecuencias prácticas e industriales importantes (Sasson, 1984).

## **Biotecnología Industrial**

En un mercado dominado por la oferta de productos provenientes de la minería, la agricultura y la industria química, la aplicación de la Biotecnología como metodología para obtener ciertos bienes y

servicios es competitiva por aspectos económicos o porque no existe otro método en el mercado para la obtención de algunos productos. En la Tabla No. 1, se aprecian los principales productos de la Biotecnología Industrial en 1983, así como sus volúmenes y precios de comercialización. No incluye esta Tabla, productos como las bebidas alcohólicas, queso y derivados lácteos, reactivos de diagnóstico y otros que aparecen en la Tabla No. 2, con el estimado del mercado mundial en libras esterlinas en 1981 (Hac-

king, 1986). El mercado de estas materias primas es diferente, condicionado por las características del Sector Industrial con que interactúan, siendo los principales el farmacéutico, agrícola, alimentos y químicos y de combustibles. Atkinson y Mavituna (1983) explican el creciente interés por la Biotecnología Industrial, fundamentándolo en tres factores principales:

1. La Biotecnología utiliza materias primas que se obtienen de recursos naturales renovables;

→

# Biotecnología Industrial

→

caña de azúcar y sus derivados, cereales; eventualmente productos celulósicos o lignocelulósicos podrán transformarse incorporando valor agregado por medio de procesos técnica, económica y socialmente viables.

2. Los procesos biotecnológicos presentan ventajas respecto a los procesos químicos, especialmente en la transformación de materiales vegetales.

3. Es posible obtener gran número de productos por medio de la Biotecnología tradicional y de la Biotecnología nueva. La Ingeniería Genética permitirá obtener nuevos productos o aumentar los rendimientos en procesos existentes y modificar productos existentes, por ejemplo, enzimas que presentan más estabilidad a mayores temperaturas.

Se generarán, así, múltiples opciones para el establecimiento de bioindustrias, que deben evaluarse exhaustiva y minuciosamente, de acuerdo con las condiciones que prevalezcan en un país o en una región determinada. Algunos elementos fundamentales para conformar criterios de selección, son: disponibilidad de tecnología, amplitud de mercados y mecanismos de abastecimiento (importaciones, producción local) y disponibilidad de materias primas, servicios y mano de obra calificada.

En el II Encuentro Andino de Biotecnología, el Doctor Rodolfo Quintero propuso como productos biotecnológicos de interés para los países Miembros del Pacto Andino, aquellos que involucran un nivel intermedio de: tecnología, valor agregado y volumen de procesamiento. Es decir: proteína unicelular, alimentos de consumo humano (vinos y bebidas, quesos), bio-fertilizantes, pesticidas, aminoácidos y ácidos orgánicos. En la Universidad Nacional, el Instituto de Biotecnología ha desarrollado estudios de factibilidad técnica y prefactibilidad económica en la producción de Butanol y Acetona por Fermentación, así como de Glutamato Monosódico y Ácido Cítrico.

Los resultados indican que es atractivo para el país el montaje de una planta que, con base en la fermentación acetobutílica, produzca Butanol, Acetona, Etanol, Hidrógeno y Bióxido de Carbono, utilizando como fuente principal carbono, melaza, subproducto del procesamiento de la caña de azúcar. La Planta propuesta contaría con una capacidad instalada de 3.330 toneladas/año de Butanol y estaría localizada en el Valle del Cauca, en la Zona Industrial circundante a Cali por disponibilidad de materia prima, mano de obra y servicios auxiliares, así como la localización de mercados. (Serrano y Pinzón, 1987; Dumar y Granados, 1987; Sierra y Acosta, 1988; Parra y López, 1988).

De otra parte, los estudios realizados sobre producción de Glutamato Monosódico (MSG) a partir de melaza, arrojaron como resultados que no es factible económicamente montar una planta que satisfaga la demanda interna de MSG, debido a lo limitado de esta demanda (1000 ton/año); por lo tanto, se está evaluando la posibilidad de montar una Planta Multi-propósito que permita producir varios aminoácidos. En la Tabla No. 3, se muestra, a manera de ejemplo, el costo de capital para una planta de uso múltiple, comparada con una de uso único (Eldib et. al., 1985). Esta alternativa de plantas múltiples se limita a productos que se encuentren en intervalos similares de nivel de producción. Para el caso colombiano, sería de interés evaluar una planta que permita producir aminoácidos como el MSG.

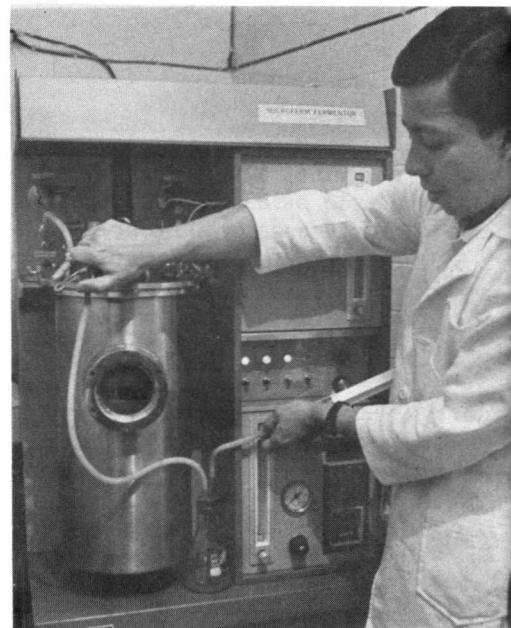
Otra posibilidad que debe tenerse presente es la de montar plantas de interés sub-regional, sobre la cual la Corporación Andina de Fomento muestra gran interés. Se evaluarían, así, plantas cuya capacidad debería calcularse con base en el mercado de los países Miembros del Pacto Andino.

El Instituto de Biotecnología participa en el Programa Regional de Biotecnología para América Latina y el Caribe que realiza Na-

ciones Unidas a través de la ONU-DI, en dos Proyectos:

- Producción de la Enzima Lactosa para hidrolizar la lactosa de leche y del suero de leche. Se busca con este proyecto obtener un producto, leche delactosada, con menos restricciones para su utilización en la dieta de niños, ancianos y enfermos que tengan limitación de producir la enzima en su organismo.

- Producción de la enzima Penicilin-amidasa para hidrolizar penicilina y obtener el ácido 6-amino-penicilánico (6-APA). Colom-



Ensayos para producir butanol y acetona por fermentación, en laboratorios de la U.N.

bia y la mayoría de Países Latinoamericanos son importadores de penicilinas; se busca con el proyecto desarrollar una tecnología que permita producir el 6-APA para obtener, a partir de éste, una gran variedad de penicilinas semisintéticas.

Ante la amplia gama de productos bio-industriales y las numerosas necesidades de nuestros países, se evidencia la urgencia de realizar estudios amplios y sistemáticos sobre la viabilidad de montar plantas de fermentación para obtener productos que involucran una tecnología madura.

## Fermentación

Un proceso de transformación biotecnológico involucra diferentes operaciones, desde el ingreso de las materias primas hasta la obtención de los productos. Sin duda, la operación más importante es la fermentación que puede definirse, en una perspectiva industrial, como una operación unitaria que consiste en la transformación biológica de materias primas a productos a través de microorganismos (Quintero, 1981).

Es claro que las posibilidades de las fermentaciones son muy amplias, si se tiene en cuenta la diversidad de microorganismos y amplia variedad de materias primas que pueden utilizarse en la formulación de los medios de cultivo industriales. A continuación se discutirán algunos aspectos relacionados con el campo de acción de la Biotecnología y su incidencia en los siguientes sectores de la producción: Industria de Alimentos, Industria Química y de Combustibles y Agricultura.

### La Industria de Alimentos

Son muy amplias las posibilidades de producir ingredientes por vía microbiana, para la industria de alimentos; en un listado parcial deben incluirse acidulantes (ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico), saborizantes (D-arabitol, citronelol, diacetil, Glutamato monosódico, Metilbutanol, 5-nucleóticos, Xilitol), odorizantes (ésteres de ácidos grasos, Gamma-decalactona, Geraniol, 3-metilbutilacetato, 6-pentil-2-pirona, sesquiperpenos), humectantes (Glicerol), emulsificantes, espesantes (Dextranos, Goma Xantana y Polisacáricos), aminoácidos (lisina, leucina, prolina) pigmentos (Beta-carotenos, Crisogenin, Monascin), Vitaminas y antimicrobianos. Sin embargo, las aplicaciones biotecnológicas están limitadas en la actualidad a aminoácidos y unos pocos ácidos orgánicos. La producción comercial de aminoácidos era del orden de US\$2,4 Miles de Millones de dóla-

**TABLA No. 1**  
**MERCADO MUNDIAL DE LOS PRINCIPALES PRODUCTOS  
DE LA INDUSTRIA BIOTECNOLOGIA EN 1983**

	Volumen (1000 Ton/año)	Precio (US\$/Ton)	Valor del Mercado (US\$ Millones)
<b>ETANOL (uso industrial, combustible).</b>			
U.S.A.	1000	576	576
Brasil	4500	576	2600
India	400	576	230
Otros	400	576	230
Subtotal			3636
<b>JARABES DE FRUCTOSA</b>			
U.S.A.	3150	400	1260
Japón	600	400	240
Europa y Otros Países	200	400	80
Subtotal			1580
<b>ANTIBIOTICOS</b>			
Penicilinas y penicilinas sintéticas			3000
Cefalosporinas			2000
Tetraciclinas			1500
Otras			1500-2000
Subtotal			8000-8500
<b>Otros Productos</b>			
Acido Cítrico	300	1600	480
Glutamato Monosódico	220	2500	550
Levadura	450	1000	450
Enzimas			400
Lisina	40	4000	160
Subtotal			2040
<b>TOTAL</b>			15256-15756

Fuente: Hacking, 1986.

res en 1986, utilizando la síntesis química y los procesos Biotecnológicos. Se presenta un marcado incremento en la producción de aminoácidos por biosíntesis microbiana.

Algunos aminoácidos se han producido en fermentaciones de laboratorio, sin lograr aún competir económicamente con la hidrólisis de proteínas o la síntesis química.

La producción de sabores "naturales" por microorganismos, muestra un creciente interés. El uso de enzimas para modificar sabores gana aceptación en la Industria de Alimentos. La tenden-

cia industrial es a usar microorganismos que produzcan sabores características de fruta, chocolate, o sabores de alimentos, antes que a la producción de compuestos puros. Existe también potencial en la producción de materias primas a partir de aguas residuales de plantas procesadoras de alimentos. Estas aguas poseen una alta demanda biológica de oxígeno que involucra altos costos de disposición, pudiéndose convertir microbiológicamente a productos útiles, como Proteína Unicelular. La mayor dificultad en →

# Biotecnología Industrial

→ el uso de esta tecnología está en la variabilidad en composición y generación de aguas residuales. Así mismo, muchos de los residuos sólidos que se producen en el procesamiento de alimentos, pueden tratarse y modificarse para aprovecharlos como sustratos en la formulación de alimentos para animales.

En los países desarrollados la industria de alimentos presenta tendencia a incrementar la escala conformando grandes plantas de procesamiento agrupadas en grandes compañías manufactureras. Estas plantas son intensivas en capital, con un alto grado de automatización. Es en estas grandes industrias de procesamiento de alimentos en las que la biotecnología está ocasionando gran impacto. Poseen la tecnología y escala para incorporar nuevos procesos biotecnológicos, particularmente basados en enzimas (Atkinson, 1986). En los países en vías de desarrollo, la industria de alimentos es importante, involucrando generalmente productores individuales, con un bajo grado de integración. Las aplicacio-

**TABLA No. 3**  
**COMPARACION DE PLANTAS DE USO UNICO Y USO MULTIPLE**  
**PARA LA PRODUCCION DE LOS AMINOACIDOS**  
**LISINA Y TRIPTOFANO (Eldeb et. al. 1985)**

Características	Planta		De Uso Unico		De Uso Múltiple
	Lisina	Triptofano	Lisina	Triptofano	Lisina + Triptofano
Volumen de producción anual en Toneladas			12.000	4.000	6.870 + 1.670
Inversión Inicial en US\$ Millones (año 1984)	50	56			56
Amortización (años)	9	2 a 3			4
Precio de Venta del Producto (US\$/Lb)	1,70	10			1,40 y 10

nes biotecnológicas en estos países, se implementarán más rápidamente en áreas de la industria de alimentos que tengan problemas reales con presiones a lograr solución y que no puedan resolver por otra vía. Procesos en los que se obtengan incrementos significativos en calidad de producto y eficiencia, con un mínimo de cambios en las prácticas existentes y requerimientos de inversión rela-

tivamente pequeños, son los que podrán implementar rápidamente nuevas biotecnologías.

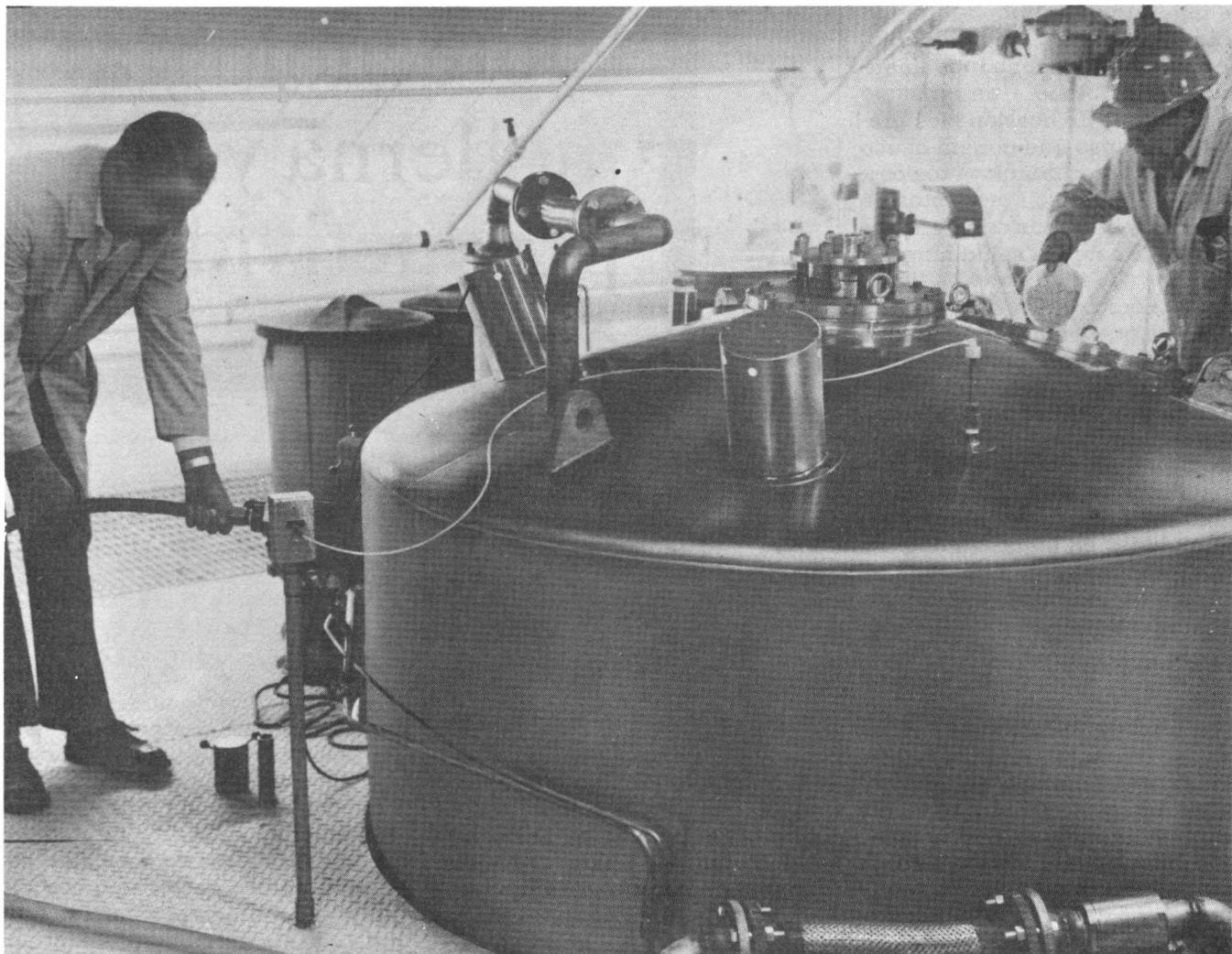
## **Sector Químico y de Combustibles**

Este es un sector amplio y de gran diversidad, que ha estado muy ligado al petróleo durante el presente siglo y continuará por años esta dependencia. Sin embargo, despiertan interés algunos procesos que utilizan como materia prima recursos naturales renovables. Este interés se ha reforzado por dos aspectos relevantes, el aumento en los precios del petróleo y el aumento en productividad de los cultivos. Es así como el precio internacional del maíz presenta una marcada tendencia de disminuir mientras que el petróleo crudo, que mantuvo precios estables hasta 1973, ha aumentado considerablemente su valor hasta superar en la presente década el precio por tonelada que se paga por maíz.

Las posibilidades de la Biotecnología para desplazar la Industria Química como medio de producción, utilizando material biológico, están en el suministro de algunas materias primas como el etanol, producidas a partir de recursos renovables, así como de otros compuestos específicos que pueden obtenerse más favorablemente por medios biológicos. En



Equipo desarrollado para medir y cuantificar la producción de gases en la fermentación aceto-butílica.



Parte superior de fermentador industrial de 3.000 galones.

la actualidad la contribución de los procesos biológicos a la industria química (excluyendo la industria farmacéutica) está limitada a: modificación de esteroides por vía enzimática; producción de ácido itaconíco para la manufactura de termoplásticos; etanol utilizado como combustible en Brasil y la India o como materia prima, y la producción de Acetona y Butanol por fermentación en Sur Africa. Hay probadas muchas técnicas fermentativas que permiten obtener a nivel de laboratorio y/o de planta piloto, variedad de productos de la industria química, pero al tener en cuenta la escala, la eficiencia y los costos de producción, pierden posibilidades ante las técnicas químicas.

Surgen, sin embargo, argumentos en contra de la producción del alcohol carburante y que deben tenerse presentes. El principal está en el hecho de utilizar tierras cultivables para la producción de alimentos, en el cultivo de caña de azúcar o cualquier otra fuente de carbohidratos para obtener a partir de éstos, por fermentación, el alcohol. Deberá sopesarse el beneficio social que genera un plan de sustitución de combustibles derivados del petróleo por biocombustibles, ya que se ahorran divisas, los requerimientos de mano de obra son grandes, se expande la Frontera Agrícola y se logra una mayor independencia tecnológica en el suministro de combustibles.

#### **La Agricultura**

La aplicación de la Biotecnología en la agricultura tiene que ver con el logro de aumentos en la producción y en la productividad, así como con la protección del ambiente en el agro por medio del tratamiento y aprovechamiento de los subproductos y de la sustitución de agroquímicos por biofertilizantes y biopesticidas.

La mayor aplicación a nivel mundial de la fijación biológica del nitrógeno se presenta en el cultivo de la soya. Estados Unidos, Australia y Brasil utilizan ampliamente esta tecnología, que les ha permitido prácticamente eliminar el uso de fertilizantes químicos en este cultivo.

→

La producción y empleo de biopesticidas se propone fundamentalmente obtener un insumo agrícola que no ocasione los graves problemas que genera el uso de compuestos químicos tóxicos. Estos químicos son productos de alto costo que ocasionan efectos negativos sobre la salud humana y deterioran en general el equilibrio ecológico y, por tanto, reducen significativamente la calidad de vida en las regiones agrícolas en que son utilizados.

La producción de pesticidas microbianos se basa en la utilización de: bacterias, que producen toxinas y actúan como insecticidas; virus utilizados para inducir enfermedades en los insectos nocivos, y hongos empleados para infectar insectos nocivos o sus hábitats naturales.

#### Conclusiones

Resulta evidente que para un país como Colombia, sea de interés recurrir a las Biotecnologías, por su gran potencial en recursos naturales renovables. Debe, por esto, emprenderse una evaluación minuciosa y sistemática de las opciones reales que este amplio campo del conocimiento ofrece al país.

La Biotecnología Industrial reviste interés por la disponibilidad de materias primas. Sin embargo, en el caso de productos para la industria de alimentos y la industria química, el mercado local no es amplio y el mercado internacional está dominado por multinacionales; por ello debe pensarse en empresas regionales de interés para los países vinculados al Pacto Andino o aún para los Países Latinoamericanos, fomentando así la integración regional o subregional.

Las aplicaciones en agricultura constituyen una opción inmediata que debe abordarse ya. Es necesario desarrollar la tecnología, ya que la diversidad de climas y regiones geográficas no permiten el empleo de productos que se estén empleando en zonas agrícolas de otros países.

# Biotecnología moderna y productividad animal

EDUARDO AYCARDI G.\*

**E**XISTEN numerosas aplicaciones de procesos biológicos para la elaboración de productos para el cuidado de la salud animal y para el mejoramiento de la eficiencia y productividad de las explotaciones animales.

En Colombia, como en otras partes del mundo, se utilizan procesos de fermentación de organismos vivos, ya sean células de orden animal o bacterial para obtener primordialmente proteínas o fracciones protéicas, que se utilizan como vacunas, como aditivos alimenticios, o como medicamentos, para mejorar la producción de carne, leche y huevos.

Los productos generados por procesos de biotecnología son hoy numerosísimos. Desde hace muchos años se están produciendo antibióticos, aminoácidos, enzimas y alcoholes por fermentación de microorganismos. También en sustratos de células de origen animal se producen vacunas y reactivos diagnósticos. En

la última década, nuevas aplicaciones de la biotecnología están arrojando al mercado productos mejorados para aumentar la productividad animal y la prevención de enfermedades.

Las vacunas tradicionales se preparan con bacterias o con virus generalmente muertos. Los sistemas más modernos utilizan sólo fracciones de la bacteria o del virus que están involucrados en el desarrollo de la respuesta inmune y que previenen la aparición de la enfermedad.

La Empresa Colombiana de Productos Veterinarios VECOL S.A., es una Empresa de economía mixta del estado, encargada de la producción y comercialización de productos biológicos y farmacéuticos necesarios para el control y prevención de las enfermedades que afectan a la ganadería nacional y de productos para mejorar la productividad animal. La Empresa se originó en el "Instituto Nacional Antiaftoso" creado en 1954 a raíz de la aparición de la fiebre aftosa en el país y con el objeto de producir la vacuna para controlarla. Este Instituto se transformó en 1956 en el Instituto Zooprofiláctico Colombiano y éste

\* Gerente de producción de VECOL S.A.