

*Les laboratoires son les temples de l'avenir,
de la richesse et du bienêtre. C'est là que
l'Humanité grandit, se fortifie et devient
meilleure.*

LOUIS PASTEUR

*Knowledge proceeds by the development of
techniques.*

LORD RUTHERFORD

Excmo. Sr. Director,

Excmos. Sres. Académicos,

Señoras y Señores:

Consideramos esta fecha como ciertamente importante en esta altura de nuestra vida académica y científica y es el momento de hacer algunas reflexiones, precisamente en esta Real Academia de Farmacia cuyos miembros, hace meses, decidieron amablemente incorporarme a su seno. Es la institución académica por la que han pasado la gran mayoría de los que fueron nuestros profesores en la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Madrid, responsables en gran parte de nuestra formación y de un buen número de nuestros conocimientos científicos. Es a esos profesores a los que, desde esta tribuna, deseo dedicar mi más sincero homenaje, junto con mi recuerdo y agradecimiento.

Sin embargo, de una forma especial, es el momento de recordar el ejemplo, las orientaciones y la valiosa ayuda prestada por el profesor José María Albareda, verdadero artífice y creador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas a quien hoy desearía reiterar mi admiración, agradecimiento y afecto. Algunas frases a él dedicadas por personas que le conocieron y trataron, resultan ahora sumamente oportunas y entre ellas las del profesor Gutiérrez Ríos (1970) al referirse a los inicios de la espléndida obra por él desarrollada en el CSIC, así como las del profesor Severo Ochoa (1975) al destacar el apoyo e impulso prestados por el Consejo a la bioquímica española para alcanzar el grado de desarrollo que

tiene en la actualidad. Sin duda D. José María Albareda es el verdadero responsable de que muchos investigadores hayan realizado en estos años una importante y trascendental labor en los centros del Consejo o de la Universidad. Son muchos de sus discípulos, los que en las dos últimas décadas han proporcionado un gran impulso a la biomedicina en España y los que, a su vez, han contribuido a formar sólidos equipos de investigación que han realizado su labor primero en el Centro de Investigaciones Biológicas y, en una fase posterior, en otros centros del Consejo o de la Universidad.

Pero deseamos recordar también al profesor Lorenzo Vilas y a los profesores Vicente M. Piqueras y Gregorio Fraile así como a varios destacados investigadores del Consejo, con los que nos iniciamos en la Microbiología, en la Sección de Microbiología del Instituto de Edafología y en la Cátedra de la Facultad de Farmacia. A todos ellos nuestro sincero agradecimiento.

Están presentes también aquí varios profesores a los que hemos admirado y seguido como ejemplo en las relaciones con la Universidad y el estímulo de las jóvenes promociones de investigadores, con becas o sin ellas, superando toda clase de dificultades, avanzando y cubriendo etapas. Son muchos de estos investigadores los que hoy se sienten satisfechos por lo conseguido, aunque sean al mismo tiempo conscientes de los que aún les queda por hacer.

Nos iniciábamos por los senderos de la investigación científica en la década de los cincuenta, en años ciertamente difíciles, cuando a pesar de la escasez de medios y de la deficiencia de equipos y de bibliotecas, el deseo de trabajar y superar dificultades se sobreponía a todo, sembrando de manera abundante para luego recoger los frutos. Era sin duda una época interesante en la que se nos presentaba a los jóvenes un reto inigualable, el de sacar a España de la desolación y de la incertidumbre.

En estos momentos en los que nos disponemos a iniciar nuestra colaboración con el buen hacer de esta Academia, deseamos contribuir a esa magna empresa que significa llevar adelante la Ciencia en España, cuando la reforma universitaria trata de perfilarse y cuando está a punto de comenzar su andadura la Ley de la Ciencia, en la que hemos de confiar si de verdad queremos que nuestro país progrese y siga adelante compitiendo con las restantes naciones europeas y de otras áreas geográficas. Será necesario coordinar y organizar todos los esfuerzos públicos y privados de investigación para que España se sitúe en el lugar que, por su trayectoria a lo largo de los siglos, le corresponde. Será preciso, por ello, incorporar a nuestras inquietudes y preocupaciones científicas académicas, las que se puedan despertar y generar en el mundo empresarial, más concretamente en nuestra área de la industria farmacéutica, preparada como pocas para hacer frente a los retos científicos y tecnológicos de los años ochenta.

España se encuentra ahora en un momento particularmente importante y difícil de su desarrollo científico al tener que responder a tantos y tantos desafíos científicos y tecnológicos como, ante el ingreso en la Comunidad Económica Europea, se nos presentan. Nuestra nación ha de intentar integrarse con las restantes naciones europeas en ese desarrollo científico que ha de hacer que aumente la competitividad de las empresas, potenciando la transferencia de innovaciones tecnológicas y facilitando una mayor circulación de medios humanos, materiales y financieros. Los nuevos aires europeos tenderán a promover la colaboración en los más diversos órdenes entre los centros universitarios y de investigación y las empresas,

a fin de potenciar sus recursos y compensar sus carencias. España, no cabe duda, ha de saber responder al reto europeo a través de una más estrecha cooperación entre los centros de investigación y las empresas, sobre todo en el campo de las tecnologías avanzadas y de la producción. La investigación biomédica y la industria farmacéutica pueden, en cierto modo, ser un ejemplo de ese progreso científico y al mismo tiempo de cooperación europea en proyectos para el desarrollo de productos, procesos y servicios, basados en tecnologías avanzadas y con mercados potenciales mundiales.

Es el momento también de recordar a todos nuestros colaboradores y amigos que particularmente desde los comienzos de nuestra labor en el Centro de Investigaciones Biológicas en los años sesenta, y más tarde ya en la Universidad de Salamanca, han aportado a nuestras actividades su gran creatividad científica y su buen hacer, tanto en los diferentes temas científicos abordados como en la docencia, colaborando en todo momento en esa extraordinaria tarea de formar jóvenes investigadores y futuros docentes, para intentar mejorar la Ciencia y la Universidad en España. Un buen número de estos colaboradores y amigos han representado siempre para nosotros no sólo apoyo y un decisivo estímulo, sino algo mucho más importante, al tratar de superar tantas y tantas dificultades como a veces de manera un tanto injustificada se acumulaban en nuestro camino y en ese intento de progresar y de hacer una labor seria y posiblemente decisiva tanto en el CSIC como en la Universidad. Tenemos también presentes a nuestros colegas del Consejo y de la Universidad que nos han apoyado y comprendido, a veces desde el silencio, y que así han facilitado nuestra labor.

He de agradecer también la confianza depositada por todos aquellos que desde el Ministerio, el Consejo o la Universidad, tanto en momentos de prosperidad como en los difíciles, facilitaron el camino de esa empresa única y grandiosa que es potenciar las actividades científicas y docentes de nuestra patria, sobre todo cuando la politización excesiva de los centros no hacía fácil el trabajo ni el progreso. Por último recordar la ayuda y la contribución y comprensión de mi familia siempre secundada por Isabel, madre y esposa que ha sido pieza fundamental de esa tarea desarrollada a lo largo de los últimos treinta años en Madrid, Cambridge o Salamanca. Todos comparten hoy la alegría de este acto tan significativo para nosotros.

Pero ahora los recuerdos nos obligan a dirigirnos en otra dirección, también entrañable. Nos corresponde ocupar la vacante producida por la desaparición de entre nosotros, de ese siempre recordado y buen amigo, el profesor Eliseo Gastón de Iriarte, de quien el mejor elogio que uno puede hacer en estos momentos es decir que era un caballero y un amigo, además de un excelente profesor. Seguimos su trayectoria en la Universidad de Barcelona en la que llegó a ser Decano y Medalla de Oro de la Facultad de Farmacia y después Vicerrector de la Universidad. Visitar al profesor Gastón de Iriarte era una de esas obligaciones agradables, antes en Barcelona y después en Madrid, cuando había ocupado la Cátedra de la Facultad de Veterinaria primero y después la de Farmacia. Muchos fueron los intentos realizados por el profesor Gastón de Iriarte, a la hora de su jubilación, para que le sucediera en esa cátedra ocupada con anterioridad por el profesor Lorenzo Vilas, en donde tantos años habíamos pasado aprendiendo y enseñando, desde que iniciábamos nuestros primeros pasos en la Microbiología y que hoy ocupa uno de nuestros discípulos más brillantes.

Son muchas las distinciones científicas y honoríficas con las que ha sido galardonado Eliseo Gastón de Iriarte como prueba del reconocimiento al trabajo desempeñado con responsabilidad en puestos importantes de la docencia y de la Sanidad nacional. Con el fin de simplificar, quisiéramos destacar solamente la concesión de la Medalla de Plata del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España, en 1965; la Encomienda con Placa de la Orden de Alfonso X «El Sabio», en 1966; la Gran Cruz de la Orden Civil de Sanidad, otorgada en 1969; así como la Medalla de Oro de la Cruz Roja Española. Su vinculación a las actividades de esta Academia se inició en 1935 al ser nombrado Académico Correspondiente. El 6 de febrero de 1975 fue nombrado Académico de Número de esta Real Corporación, leyendo su discurso de ingreso sobre el tema «Plásticos en Farmacia». A lo largo del mismo puso de manifiesto los problemas que plantea la utilización de los materiales plásticos, hoy de un uso tan generalizado, en la industria farmacéutica y en clínica. El profesor Gastón de Iriarte y Sanchiz aportó estudios y resultados concluyentes relacionados con la porosidad de ciertos plásticos permeables a los microorganismos patógenos o saprófitos, así como las técnicas precisas para evitar la utilización de materiales que puedan representar un peligro oncogénico para el hombre.

Son también numerosas las actividades docentes y científicas desarrolladas por el profesor Gastón de Iriarte a lo largo de su larga trayectoria académica desde que en 1933 fuera nombrado Ayudante de Clases Prácticas en la Cátedra de Microbiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Madrid, la misma en la que, desde 1947, sería Profesor Adjunto por Oposición. Son así mismo de destacar sus actividades como Analista Jefe de los Servicios de Bacteriología y Metabolismo del Instituto de Patología Médica del Dr. Gregorio Marañón en el Hospital Provincial de Madrid, labor que luego iba a continuar como director de los Cursos de Análisis Clínicos, Químicos, Bacteriológicos y Parasitológicos, desarrollados en la Facultad de Farmacia de Barcelona en la que desde 1949 ocupó la Cátedra de Microbiología. Su labor como Académico de Número de la Real Academia de Farmacia de Barcelona, de la que llegó a ser Vicepresidente, y después en la de Medicina de la misma ciudad, es conocida de todos. En 1968 se trasladó a Madrid como Catedrático de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense, pasando después a la de Farmacia al jubilarse el profesor Lorenzo Vilas. Por último mencionar que, a lo largo de su vida académica, dirigió alrededor de 20 tesis doctorales, publicando un elevado número de trabajos científicos y pronunciando muchas conferencias sobre temas diversos en el ámbito de la Ciencia. Desde este lugar de la Real Academia deseamos rendirle ahora, en público, nuestro respetuoso homenaje junto al recuerdo afectuoso a un amigo leal.

Y antes de concluir esta introducción quiero expresar mi agradecimiento a los profesores Enrique Gutiérrez Ríos, Felipe Calvo y Enrique Otero Aenlle por su amabilidad e interés al presentarme a esta Docta Corporación de tan larga tradición y buen hacer, agradecimiento que extendiendo a la Junta Directiva de esta Real Academia por haber designado para la contestación a este Discurso de Ingreso al Académico profesor Federico Mayor Zaragoza, querido y admirado amigo a quien manifestamos nuestro afecto por su amable aceptación.

Introducción

Al revisar los posibles temas sobre los que podría versar nuestro discurso de ingreso en esta Real Academia, nos ha parecido oportuno hacer una reseña del momento actual de nuestro desarrollo científico en el campo de la investigación biomédica más relacionada con la industria farmacéutica. Nuestra dedicación durante más de 30 años a la investigación científica y a la docencia nos aconsejó exponer algo de lo que ha sido nuestra experiencia en ese campo con el que estamos tan familiarizados, al mismo tiempo que con una serie de pinceladas dejábamos patente el papel de los microorganismos en la actualidad como responsables de la síntesis dirigida de una amplia variedad de productos naturales de los que, en gran número, se ha servido la industria farmacéutica en años pasados.

Las posibilidades de la investigación biomédica y farmacéutica en España son amplias y diversas como consecuencia del elevado número de jóvenes investigadores que se han formado en las últimas décadas en los ámbitos del CSIC y de la Universidad, unido al reto que ha supuesto, desde principios de los años setenta, la revolución biológica derivada de las aplicaciones de la ingeniería genética que ha comenzado a dar sus frutos en ese amplio campo de la moderna Biotecnología. Está fuera de toda duda que la Industria Farmacéutica es la más beneficiada de tantos avances biológicos y eso a pesar de que, en realidad, la revolución biológica aplicada no ha hecho nada más que comenzar. El impacto de la revolución genética en la biomedicina puede llegar a ser muy importante tanto por la producción de nuevos y revolucionarios sistemas de vacunas, como por el significado de la producción de nuevos e impresionantes antibióticos sin olvidar las enormes posibilidades que se abren, sobre todo en el campo del diagnóstico, a los anticuerpos monoclonales. Por todo ello, nuestro discurso no pretende nada más que hacer ver a los no introducidos en el tema las grandes posibilidades que encierran los microorganismos y sus productos, algunos sólo parcialmente conocidos y los más, absolutamente nuevos pero llenos de grandes y confiadas esperanzas.

La investigación científica en España

El desarrollo de actividades de investigación científica ha constituido siempre un problema en nuestro país. En tiempos en los que la investigación comenzaba a despegar en otras naciones europeas, en España no se la prestaba mayor atención en espera del «que inventen ellos», abandono que tan caro hemos pagado. No ha resultado fácil en estos años crear y desarrollar equipos de investigación, ni apenas iniciar acciones individuales. Antes y después de la Guerra Civil, en el país ha habido poco interés por la investigación y por hacer que en los diferentes ámbitos fuesen floreciendo y arraigando grupos de investigación, capaces de superar tanta incomprensión estatal y social.

Si se sigue la pequeña historia de los intentos realizados en nuestro país para hacer germinar algunos grupos de investigación, cuesta trabajo encontrar períodos algo efectivos durante el Renacimiento, la Ilustración y la Restauración, pues según los que han estudiado estos temas, mientras florecían las Letras y las Humanidades, sólo intentaron desarrollarse algunos pequeños focos del área de las Ciencias. Estos intentos, más bien aislados, de desarrollo científico, surgieron por influencia de los grandes científicos europeos pero apenas alcanzaron relieve y no encontraron el necesario apoyo. Varios de nuestros más conocidos historiadores de las ciencias han tratado de lanzar algunas hipótesis para explicar el lamentable atraso científico español. En los comienzos de nuestro siglo, algunos nombres ilustres relacionados con la Junta de Ampliación de Estudios daban pie a una evolución científica más esperanzadora. En esta época destaca principalmente la labor y el reconocimiento de la ingente obra de Ramón y Cajal que provocó un cierto apoyo a la investigación científica.

Al iniciarse la década de los años cuarenta, comenzaba a dar sus primeros pasos el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, principalmente en Madrid, utilizando en parte premisas de la Junta de Ampliación de Estudios, y sin tardar mucho se expandía con nuevos edificios para constituir el germen de una importante obra que ha logrado trascender con fuerza a nuestros días. De esta forma el CSIC se constituyó en organismo autónomo del Ministerio de Educación, con personalidad jurídica y patrimonio propios. Se desarrolló dando un organismo multisectorial que, aunque con ciertas reticencias y tímidamente, fue proyectándose a otras regiones españolas. Los propios centros del Consejo y las actividades coordinadas de algunas cátedras de la Universidad española, sobre todo en pro-

vincias, eran pequeños foros de trabajo y ofrecían condiciones para el nacimiento de grupos investigadores que adquirían fuerza y comenzaban a destacar en las décadas de los cincuenta y sobre todo de los sesenta. En esta época nuevos grupos de investigadores, formados mayormente en el extranjero, regresaban y comenzaban a mostrar su gran potencialidad y dinamismo puestos de manifiesto en un buen número de publicaciones que aparecían en diversos tipos de revistas internacionales. Pero esta labor de formación de jóvenes promociones no cesaba y su perspectiva se iba ensanchando y haciéndose más presente en Universidades de provincias hacia donde irradiaban jóvenes investigadores formados en una buena parte en los Institutos y Centros del CSIC, que iniciaban una labor de arraigo y proyección tal como se pone claramente de manifiesto en las dos últimas décadas.

Sin embargo, el desarrollo de las actividades investigadoras no resultaba sencillo ni mucho menos fácil. Aunque cada vez se iba contando con mayor número de becas para la formación de nuevas promociones de jóvenes científicos y de vez en cuando la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica aprobaba proyectos de investigación para la realización de trabajos específicos, los medios económicos y los recursos humanos de que se disponía eran más bien escasos. La creación de infraestructura se hacía difícil, no resultaba fácil adquirir equipos de cierto valor, ni se podía contar, sobre todo en Universidades provinciales, con bibliotecas medianamente dotadas. A decir verdad, hasta la dotación de medios para adquirir material fungible y materiales de uso corriente en los laboratorios, resultaba compleja hasta bien entrada la década de los setenta. En estos últimos años, para ser justos, se ha de reconocer que los fondos a disposición de la Comisión Asesora se hacían más importantes y su distribución de forma competitiva se hacía más racional y lógica.

Nos parece sin embargo oportuno, hacer referencia a alguno de los problemas reales con que cuenta el desarrollo de la investigación científica en España. Cuando la revolución científica y tecnológica continúa en el mundo desarrollado, en nuestro país no se discute el papel decisivo de la Ciencia para que las naciones salgan adelante y superen la crisis, tan agudizada en algunos momentos. Aunque más o menos los gobernantes, los políticos y el pueblo van adquiriendo conciencia del problema que representa para España el no poder contar con un desarrollo científico mínimamente adecuado a las demandas sociales, hay que plantearse la necesidad de hacer frente, con decisión y valentía, a problemas tan graves como son la dependencia tecnológica (cerca de 150.000 millones de pesetas pagados en 1985 por compras de tecnología del exterior) y el desempleo. Naturalmente, la superación de esta situación exige arbitrar las medidas necesarias para el establecimiento de una política científica adecuada a nuestras necesidades, al mismo tiempo que se piensa en la realización de un gran esfuerzo nacional en I+D.

En los últimos meses se ha planteado la urgente necesidad de reformar y potenciar la investigación en el sector público, tratando al mismo tiempo de estimular el sector privado. Recientes estudios han puesto de manifiesto, que siendo escaso el presupuesto español dedicado a I+D, lo es más al observar que el sector privado sólo aporta alrededor del 20 por ciento del total, lo que significa un claro desfase con la contribución empresarial privada en los países desarrollados, en los que se sitúa en torno al 55 por ciento, aunque en el caso del Japón es aún superior, casi del 75 por ciento. Además, mientras España gasta en torno a los 150.000 millones de pesetas en compras de tecnología extranjera, apenas exporta

por valor de 15.000 millones, lo que nos sitúa en una posición ciertamente difícil para el propio despegue económico e industrial.

Estudios realizados en los últimos tiempos a nivel de comisiones en el Parlamento y por los mismos equipos del Ministerio de Educación y Ciencia, en los que se ha procedido a analizar el Sistema Ciencia-Tecnología español, han puesto claramente en evidencia el bajo presupuesto de I+D que existe y que sitúa a España en los últimos lugares entre los países de su entorno. El porcentaje del Producto Nacional Bruto dedicado a I+D es del 0,5 por ciento. Además se echa en falta información contrastada y fiable sobre gastos en I+D, pudiéndose también apreciar que las estadísticas no existen o están anticuadas (Maravall, 1985): Una situación que justifica ampliamente la labor de información iniciada recientemente tanto desde el Ministerio de Educación y Ciencia como desde el CSIC y la Comisión Asesora. Bueno será recordar que la media en los países de la OCDE es del 1,5 por ciento y que los países industrializados se acercan al 3 por ciento. El caso de España es ciertamente particular ya que, además de emplear mucho dinero en la adquisición de tecnología del exterior, otra gran parte se gasta o se dedica al pago de servicios y asistencia técnica que no generan innovación. Como los altos responsables de la política científica del país han manifestado recientemente, esta situación se ha de cambiar con prontitud y decisión so pena de que la independencia nacional se mantenga hipotecada de forma irreversible.

Aunque éramos plenamente conscientes de los problemas existentes en otros sectores, recientemente se ha puesto de manifiesto la escasez de recursos humanos. A pesar de que no se cuenta con suficiente información sobre estos recursos, el último censo efectuado por la Dirección General de Política Científica hablaba de unos 16.000 investigadores españoles dedicados plenamente a I+D en los centros estatales y privados nacionales. Los datos estadísticos, aparentemente presentan errores importantes al contemplar casos de profesores universitarios que no tienen dedicación alguna a la investigación, mientras que los referidos al sector privado tienden igualmente a ser parciales y sesgados. Aunque sin duda disponemos de buenos investigadores, de un potencial humano valioso y sin complejos, de reconocido prestigio y más o menos importante según las áreas de conocimiento, la realidad es que el número es más bien reducido y escaso. Los datos facilitados por diferentes fuentes oficiales varían considerablemente pero se calcula que en España hay tan sólo unos 37 titulados dedicados a investigación y desarrollo por cada 100.000 habitantes, frente a los 71 de Italia, los 136 de Francia, los 198 de la República Federal Alemana, los 277 de los Estados Unidos y los 367 del Japón.

Otro problema con el que nos enfrentamos y que estimamos también de difícil solución, es que la media de edad de los investigadores es bastante más alta que en otros países europeos. La causa de esta situación se debe al haber estado cerrada la ampliación de plantillas y la provisión de plazas en los centros oficiales de investigación a lo largo de los últimos 10 ó 15 años. Los estudios sobre la presencia de investigadores en las distintas regiones españolas ponen además en evidencia la lamentable distribución geográfica de los investigadores, con una concentración de recursos humanos muy acusada en la capital de España. Según los últimos censos, el 37,5 por ciento de los científicos e ingenieros existentes están localizados en Madrid, aunque un elevado número de ellos provengan originariamente de las provincias. Además, de los restantes, el 21,3 por ciento trabaja en Cataluña, el 11,3 por ciento en Andalucía y el 6,8 por ciento en la Comunidad

Valenciana. Es decir, prácticamente sólo cuatro Comunidades absorben el 75 por ciento del personal investigador del país, lo que plantea serias dificultades para el desarrollo científico nacional. Parece por todo ello, urgente, de un lado, proceder al rejuvenecimiento de las plantillas de científicos y de otro, arbitrar fórmulas eficaces para una mejor redistribución de los investigadores españoles.

Se ha puesto además de manifiesto una clara falta de coordinación entre los diferentes organismos y, en especial, entre los grupos que trabajan en centros universitarios y en los del Consejo. Como luego veremos, estudios relativamente recientes han mostrado que además de ser escasos los recursos financieros y humanos, su rentabilidad es muy baja, debido a una organización institucional compleja y escasamente operativa (Maravall, 1985). En relación a este punto la misma Secretaría de Estado de Universidades e Investigación no hace mucho manifestó en un acto público, que se gastaba poco en investigación, pero además mal.

Todo un amplio conjunto de publicaciones realizadas en los últimos meses por los organismos dependientes del Ministerio de Educación y Ciencia, entre los que destacan el CSIC y la CAICYT, así como del Ministerio de Industria y Energía, han puesto a disposición de los interesados amplia información sobre la estructura y actividades de los centros, razón por la que no consideramos oportuno extendernos más ahora sobre estos temas.

Un paso de cierta importancia está a punto de producirse en estos momentos con la aprobación por parte del Parlamento, de la Ley de Fomento y Coordinación de la Investigación Científica y de la Innovación Tecnológica, conocida más corrientemente como Ley de la Ciencia, que responde al mandato implícito en el Artículo 149.1.15 de la Constitución, para el fomento y coordinación de la Ciencia en España y que fue publicada en el BOE el 18 de abril de 1986. La Ley consta de 19 artículos y varias Disposiciones Adicionales y Transitorias, siendo uno de los aspectos más importantes el que prevé el establecimiento del Plan Nacional de Investigación Científica y Desarrollo Tecnológico, fijándose una serie de objetivos a conseguir, teniendo en cuenta una serie de factores, las necesidades nacionales y los recursos disponibles. Además de proceder a la constitución de Comisiones y Consejos de diverso tipo para la planificación, fomento y coordinación de las tareas de investigación, se aspira a una profunda reorganización de las instituciones de investigación estatales actualmente existentes, dentro de cinco grandes organismos que van a ser coordinados entre sí por los Consejos correspondientes, teniendo muy presente el Estado de las Autonomías.

Dejando a un lado los posibles intereses políticos o partidistas, lo que sí es cierto es que el Gobierno actual, al igual que el de la UCD que elaboró el primer Proyecto de Ley bajo la dirección del entonces Ministro de Educación y Ciencia profesor Mayor Zaragoza, reconoce la importancia de la Ciencia para el desarrollo del país y el Parlamento lo acepta. Y como bien se dice en el preámbulo del Proyecto de Ley, existe una clara necesidad de dotar al país de los instrumentos necesarios para programar las actividades de nuestros investigadores, sobre la base de una definición de objetivos prioritarios. Aunque en la elaboración del Proyecto de Ley han participado diversos organismos, se hace patente que la voz cantante la han llevado el MEC y el MIE. La Ley trata de establecer instrumentos eficaces de coordinación y de simplificar el natural enredo legal e institucional de organismos existentes responsables de la planificación y coordinación científica, teniendo en cuenta para el reparto de competencias en este campo, al Estado de las Auto-

nomías recogido en la Constitución. De hecho, las Comunidades Autónomas, en virtud de los Estatutos, asumen competencias en materia de investigación mientras que al Estado le corresponden, según el Artículo 149 de la mencionada Carta Magna, la competencia sobre el fomento y la coordinación general de la investigación científica y tecnológica. Se impone por ello regular los mecanismos por los cuales la Administración del Estado va a ejercer la competencia constitucional.

Está previsto que la Ley de la Ciencia tenga esos objetivos, actuando en tres planos diferentes: a) Estableciendo un mecanismo de coordinación de actividades sectoriales de los OPIs y Ministerios; b) Ofreciendo vías de unificación de objetivos del Sistema de Ciencia-Tecnología de acuerdo con las necesidades económicas y sociales para programar los recursos estatales; c) Tratando de delimitar los campos de competencia y los criterios de cooperación de las actividades de las Comunidades Autónomas y los Centros dependientes de la Administración Central del Estado.

Parece obligado así mismo hacer referencia, en lo que atañe a la investigación, a la Ley de Reforma Universitaria, de la que parece deducirse que entre sus objetivos trata de potenciar la investigación en los departamentos y en los Institutos Universitarios. Si se tiene en cuenta que el potencial humano de las Universidades llega a suponer un 50 por ciento de los recursos disponibles en el país (el CSIC supone el 27 por ciento), se comprende la importancia que puede tener el fortalecimiento de los cuadros investigadores y las reformas previstas en el Tercer Ciclo o del Doctorado, fase en la que se realiza la selección y formación de los futuros investigadores y docentes. Ya se ha insistido con anterioridad en la tradicional falta de recursos financieros en los centros universitarios y la deficiente dotación de infraestructura y de bibliotecas, lo que a decir verdad puede suponer un serio contratiempo a la hora de intentar esa tan deseada potenciación de la investigación.

Por último, al encontrarnos en la Real Academia de Farmacia, parece oportuno que hagamos referencia a la controvertida Ley de Sanidad que también acaba de dar sus últimos pasos en el Parlamento. Precisamente el Capítulo VI se refiere a la docencia y a la investigación en las áreas biomédicas y sanitarias. Según lo que se puede deducir de la lectura de este artículo y de alguna otra información facilitada a nivel del FIS, se persigue impulsar la investigación en la sanidad española, desarrollando y potenciando núcleos de investigación en los hospitales y centros sanitarios, además de los que con mayor o menor nivel ya vienen funcionando en las Facultades de Medicina y Hospitales Clínicos Universitarios. Si actualmente el FIS dedica unos 1.300 millones de pesetas anuales a apoyar la investigación científica en el área de la sanidad y la aportación de la Industria Farmacéutica para idénticos fines puede suponer unos 3.000 millones de pesetas, con la aprobación de la mencionada Ley, según se nos ha informado de fuentes ministeriales, en unos años, se puede llegar a alcanzar los 8.000 ó 10.000 millones de pesetas, dándose así un paso muy importante.

Con ser importantes los pasos que se han dado o se tratan de dar en un próximo futuro, la realidad es que la mayoría de los científicos no son demasiado optimistas en cuanto a lo que se pueda conseguir en los próximos años. Nos guste o no aceptar la realidad, los científicos han vivido demasiado al margen de la sociedad para pensar que ahora, por una nueva legislación y salvo que las cosas cambien mucho en otros aspectos, la situación va a cambiar drásticamente de la

noche a la mañana. Hace falta incrementar considerablemente los recursos financieros y humanos y dotar de la adecuada infraestructura las Universidades para comenzar a sentar las bases sobre las que se pueda iniciar la construcción de unos ambientes científicos que estamos aún muy lejos de poseer. Como muy bien subrayaba el mismo Ramón y Cajal, los científicos españoles apenas han podido contar con un ambiente mínimamente adecuado para el desarrollo de la investigación científica, careciendo casi por completo del apoyo y comprensión sociales. Desde los más elevados responsables de la política científica del país hasta los más sencillos miembros de la Sociedad todos tienen la obligación de hacer que cambie el rumbo del desarrollo científico, imprimiéndole el carácter adecuado para, en un futuro no muy lejano, iniciar ese despegue tan necesario para salir de la crisis económica, con un potencial de competitividad y desarrollo que nos permita acceder a unos niveles de bienestar y progreso más elevados. Sólo tomando decisiones valientes y firmes podemos salir de la situación un tanto retrasada en que nos encontramos.

Nos parece por ello excelente el paso que la Administración piensa dar próximamente, una vez aprobada la Ley de la Ciencia, al tratar de programar y coordinar lo que hasta ahora ha funcionado de forma un tanto anárquica, al mismo tiempo que se incrementan los recursos económicos y humanos. Si a todo esto se añade una racionalización de las estructuras de los organismos públicos de investigación y se consigue estimular la labor investigadora de las empresas públicas y privadas, se habrán comenzado a poner las verdaderas bases para un auténtico lanzamiento de la investigación científica en España. Parece obvio que en esta época un tanto compleja y llena de problemas que nos ha tocado vivir, todos tenemos la obligación ineludible de contribuir a cambiar la penosa situación en que se encuentra la Ciencia en nuestro país. De sobra sabemos que el desarrollo científico no va a hacer cambiar de repente las cosas en las Universidades y en los centros de investigación que más pueden influir en bien de la sociedad, pero hemos de ser conscientes de que la moderna civilización se debe en gran medida a la investigación científica y técnica. Gracias a los poderes que la Ciencia y la Tecnología han conferido al hombre, las sociedades se han ido transformando de un modo decisivo y se sabe que la investigación científica tiene aún en perspectiva un gran potencial para contribuir a hacer más grata la vida sobre la Tierra. Por todo ello pensamos que nuestra capacidad científica debe adecuarse rápidamente a las demandas sociales y a nuestras necesidades, al mismo tiempo que urge desarrollar las Universidades y centros de investigación, potenciando las vías y mecanismos de formación de los universitarios mejor dotados, auténtica fuerza del desarrollo nacional.

La Universidad a la que aspiramos, dueña de un mayor dinamismo y competencia científica, requiere un clima de manifiesto interés por la investigación, un ambiente en donde alrededor de auténticos investigadores comiencen a aparecer y predominar grupos científicos de excelencia capaces de colaborar en las actividades docentes e investigadoras con el fin de aprovechar el talento, el empuje y la capacidad creativa e innovadora de los profesores y de los mejores alumnos (Mayor Zaragoza, 1973).

Hemos de ser conscientes, sin embargo, de que el actual estado de cosas no se cambia de repente, a golpe de una legislación más o menos acertada y aceptada por la generalidad de los responsables del desarrollo científico. Las medidas políticas pueden contribuir a encauzar las cosas, pero la reforma en profundidad de

nuestra investigación, el análisis de la situación y la búsqueda de las soluciones, corresponde básicamente a los científicos. De ahí que las medidas políticas, si se toman, deben ser consecuencia de que se oiga la voz de los científicos más cualificados.

Por si todo lo dicho fuera poco, hay que subrayar que la tarea de mejorar las condiciones para realizar investigación científica y técnica en España es acuciante. Con nuestro ingreso en la CEE nos incorporamos a los planes de investigación que a nivel comunitario pretenden lanzar a Europa hacia cotas más altas de innovación y de desarrollo. Los momentos que vivimos son tan importantes y pueden ser tan decisivos, que nos podemos quedar rezagados en la carrera tecnológica. Es por todo ello trascendental la iniciación de una serie de acciones encaminadas a lograr que la incorporación de los investigadores españoles a las tareas comunitarias produzca resultados altamente positivos y evitar que nuestro país pueda limitarse a sufragar, mediante su contribución al presupuesto comunitario, el coste de las investigaciones realizadas en otros países miembros de las Comunidades Europeas (Rojo, 1985). En este sentido y para lograr estos fines, se considera imprescindible lanzarse a una amplia difusión de información relacionada con las actividades comunitarias de I+D; de esta forma, los miembros de la comunidad científica y especialmente los altos responsables de la investigación en los Centros, podrán conocer sus posibilidades de actuación en este nuevo marco de cooperación internacional en el que nos hemos integrado. Todo lo que se haga para tratar de ofrecer a los investigadores españoles una amplia panorámica sobre las grandes líneas de la política científica comunitaria, los órganos de decisión, gestión y ejecución competentes y las actividades y programas concretos de I+D vigentes en el presente año, será considerado como muy positivo, pero además se ha de tratar de destacar las modalidades de la investigación contractual, por constituir la forma más relevante de participación en el desarrollo de las acciones comunitarias. A nadie se le puede ocultar la importancia de una auténtica integración en el campo de la cooperación en el ámbito europeo; sólo así el sistema español de ciencia y tecnología podría dar una respuesta satisfactoria a las demandas de nuestra sociedad.

Actualmente las Comunidades Europeas cuentan con un marco institucional perfectamente diseñado para el desarrollo de las actividades científicas y tecnológicas. En este sentido es interesante mencionar la existencia del Consejo de Ministros responsable de los procedimientos decisivos en el seno comunitario, la Comisión encargada de vigilar las reglas establecidas por los Tratados y de desarrollar las iniciativas de propuestas y medidas de desarrollo de las políticas comunitarias y su ejecución y puesta en práctica. Existen además el Parlamento Europeo, el Comité Económico y Social, el Tribunal de Justicia y el Tribunal de Cuentas. Pero se han creado también una serie de Comités con funciones y competencias en I+D como son el CREST, CIDST, CODEST, IRDAC y CST, así como los Comités Consultivos de Gestión y Coordinación de Programas, que alcanzan el número de doce, sin olvidar que además una serie de programas, debido a su carácter singular, cuentan con Comités de gestión igualmente interesantes.

La necesidad de crear un espacio político europeo ha ido preparando las condiciones favorables para una política común en I+D que se ha ido desarrollando a lo largo de diferentes fases. Por lo que nos puede afectar e interesar en el futuro desarrollo científico y tecnológico europeo, es necesario conocer lo referente al

denominado Programa Marco concebido para los años 1984-1987 y mediante el cual se aspira a lograr un equilibrio entre los diversos programas de I+D. Este Programa ha definido claramente sus objetivos científicos y técnicos, con la esperanza de un total desarrollo al disponer de un gran potencial de recursos humanos y materiales para investigación. El presupuesto dedicado a I+D se ha visto notablemente incrementado; ha contado con 900 millones de ECUs en 1984, lo que supone un 2,4 por ciento del presupuesto comunitario. Está previsto un seguimiento de los programas de investigación, mediante el establecimiento de sistemas de evaluación y análisis realizados por comités especializados y expertos independientes. Parece importante subrayar que las opciones señaladas en el Programa Marco constituyen grandes objetivos de carácter general, cuya realización se lleva a la práctica a través de programas de acción específicos, elaborados por la Comisión y aprobados por el Consejo de Ministros, y que los programas de I+D tienen carácter plurianual.

Las actividades comunitarias en materia de investigación y desarrollo se llevan a cabo mediante tres modalidades de acción fundamentales: Actividades de investigación realizadas en el marco del Centro Común de Investigación (acciones directas) financiadas plenamente con créditos comunitarios; Actividades de investigación coordinadas (acciones concertadas) en las que la Comisión fija las líneas generales del programa y coordina los trabajos pero son financiados y ejecutados íntegramente por el Estados miembros participante; destacan dentro de estas actividades las denominadas acciones COST que son proyectos concretos ejecutados mediante la modalidad de acciones concertadas, con la particularidad de que pueden ser invitados a participar Estados no miembros de la CEE, si bien pertenecientes a la Europa Occidental; por último existen las actividades de investigación bajo contrato con la Comunidad (acciones indirectas), desarrolladas en centros públicos o privados de los Estados miembros, estando la financiación asegurada parcialmente con fondos comunitarios.

Estamos, pues, en un momento sin duda importante para el sector de la producción científica y del desarrollo tecnológico, considerándose fundamental el papel decisivo que la Ciencia está desempeñando y habrá de desempeñar en un futuro próximo para que las naciones logren salir de la crisis y alcancen niveles adecuados de progreso y de bienestar social.

Antes de concluir este apartado, nos parece que puede tener interés el reseñar algo sobre los presupuestos aprobados en España para investigación. Desde el año 1983 se han introducido en los Presupuestos Generales del Estado, de forma individualizada, los Presupuestos por Programas 1983-84. A partir de entonces se configuraron dos Programas: uno el de Investigación Científica y otro el de Investigación Técnica, estando el primero encuadrado en la Dirección General de Política Científica del MEC y el segundo en los restantes Ministerios. La suma de los créditos en origen, según el Proyecto de Presupuesto para 1986, asciende a 82.412 millones de pesetas, lo que supone un incremento del 23 por ciento respecto al año 1985 y un aumento de casi el 75 por ciento sobre 1983. Interesa precisar que el Programa de Investigación Científica engloba en primer lugar los créditos del CSIC que ascienden en 1986 a 16.000 millones de pesetas, un 11,5 por ciento más que los previstos para el año anterior. En segundo lugar, recoge los créditos del Programa de Formación de Personal Investigador, que alcanzan en 1986 los 2.200 millones de pesetas, con un incremento del 10 por ciento sobre

los de 1985. Mediante este Programa se aspira a ofrecer cauces de formación a los titulados superiores universitarios para la realización del doctorado y la adquisición de una especialización tanto en España como en el extranjero. Los fondos disponibles también se aplicará a la reinserción de investigadores españoles actualmente en el extranjero.

Un capítulo importante del Programa de Investigación Científica y Técnica es el que se refiere al Fondo Nacional de la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (CAICYT) con el que se financia la investigación competitiva por concurso de proyectos de Universidades y Organismos Públicos de Investigación, así como la investigación desarrollada en Industrias y Asociaciones Industriales, por el sistema de concertos. Se incluyen también los grandes Programas organizados por prioridades nacionales en áreas como la Acuicultura, Biotecnología, Agroenergética, Microelectrónica y la Física de las Altas Energías. Además se incluye un capítulo importante como es el que se refiere a dotación de infraestructura de las Universidades en conexión con las Comunidades Autónomas. El Fondo Nacional dispondrá, en 1986, de una cantidad de 12.000 millones de pesetas, que supone un incremento del 38 por ciento sobre lo dispuesto en 1985 y casi un 75 por ciento sobre 1983. En su conjunto la Dirección General de Política Científica contará en el presente año con cerca de 14.000 millones de pesetas, es decir, un incremento de casi 3.500 millones (un 32,8 por ciento) sobre lo dispuesto en 1985.

La investigación biológica: Producción científica

No resulta fácil realizar un estudio global de las actividades investigadoras del ámbito de la Biología y Biomedicina en el país, entre otras cosas porque no existe esa información generalizada. Por eso, tenemos que recurrir, una vez más, al interesante estudio realizado a nivel del CSIC que puede resultar elocuente y significativo. En este sentido se puede afirmar que la mayor parte de la actividad investigadora del campo se centra en la ejecución de proyectos de investigación de carácter básico o básico-orientado, sin que falten planes concertados o contratados con empresas.

Los estudios por programas, del período 1982-84 en el CSIC, claramente reflejan un acusado predominio de la Biomedicina y la Sanidad junto con la Biotecnología, sectores que engloban la mayor parte de la actividad de los científicos del ámbito de Biología y Biomedicina. El número de científicos que participan en los proyectos, calculado en 525, suponen el 19 por ciento del total. Sin embargo el número de EJC (equivalente a jornada completa) en proyectos del ámbito de Biología y Biomedicina es de unos 350, cifra que supone el 25 por ciento del total del potencial científico del CSIC. Pero la información disponible corresponde a la inversión directa para la ejecución de los proyectos de investigación englobados en programas, que comprende los gastos de material inventariable, fungible y otros menores así como el personal con cargo al proyecto si lo hubiese. La inversión se eleva a 725 millones de pesetas, equivalente al 24 por ciento del total de la financiación directa de la programación 1982-84 del CSIC. Esta cifra se corresponde perfectamente con el porcentaje del personal científico participante. Según Sebastian (1984) la inversión realizada corresponde a 2,1 millones de pesetas por EJC, durante el trienio 1982-84.

Tomando los datos de la misma fuente española, nos parece sumamente oportuno reproducir en detalle el número de proyectos, participación de investigadores y presupuesto de los diferentes programas de investigación correspondientes a Biomedicina y Salud y a Biotecnología (Véase Tabla I adjunta). Consideramos sin embargo útil mencionar que el CSIC ha publicado recientemente una monografía con mayores detalles acerca del contenido de estos programas.

TABLA I

Programas de investigación del ámbito de Biología y Biomedicina del CSIC (1982 - 1984)

Programa	N.º Proyectos	N.º Investigadores		Presupuesto (Millones de ptas.)
		Total	EJC	
Análisis genético y molecular del desarrollo embrionario	8	47	41,2	57,8
Biología molecular	16	87	67,6	125,5
Reproducción celular	4	30	11,0	44,9
Organización de pared celular eucariótica	4	25	19,2	27,3
Nuevos sistemas de conversión de la energía en el plasmalema	2	6	4,2	13,4
Inmunología y Quimioterapia	6	50	38,2	72,2
Alteraciones metabólico-endocrinas	4	56	43,4	65,2
Neurobiología	10	69	39,4	69,4
Trombosis, arteriosclerosis e hipertensión	6	40	18,5	38,8
Enfermedades autoinmunes	3	16	8,7	51,3
Terapéuticas anticancerosas	6	33	20,6	51,6
Ingeniería genética	7	45	24,4	76,9
Biomasa	4	17	10,7	30,3
Enzimas inmovilizados	1	5	4,7	9,6

Para la programación de las actividades científicas del CSIC en el trienio 1985-87 se han seleccionado una serie de objetivos y prioridades que se pueden resumir en los siguientes apartados:

La Promoción General del Conocimiento, que engloba proyectos de investigación básica en los campos de las Ciencias de la Vida y de las Ciencias Médicas.

Por lo que se refiere al apartado de la Investigación Orientada, Aplicada y de Desarrollo, se han seleccionado seis temas de interés biomédico, farmacéutico y veterinario: Síntesis y evaluación de productos de interés terapéutico; enfermedades inflamatorias, crónicas y autoinmunes; enfermedades metabólicas; trastornos mentales y toxicomanías; virus de interés médico y veterinario; parasitosis humanas y animales de interés económico y social.

Otro apartado es el correspondiente a la participación del CSIC en programas prioritarios de la CAICYT, figurando los dos relacionados con el ámbito de la Biología y que son el programa especial de I+D de Aprovechamiento Energético de la Biomasa y el Plan Movilizador de Desarrollo de la Biotecnología.

Por último, dentro de los programas movilizados del CSIC se ha seleccionado el de la Toxicología, aunque el Consejo conoce sus limitaciones y su escaso desarrollo en el organismo, si bien existe la mejor predisposición para potenciar el sector mediante programas de formación de personal, reciclaje y otras acciones.

Tratando de resumir, se puede decir que el conjunto de pre-proyectos de investigación que el CSIC ha aprobado para su redacción dentro del ámbito de la Biología y Biomedicina es de 65, de los que aproximadamente el 50 por ciento se incluyen en la Promoción General del Conocimiento, un 35 por ciento en Investigación Orientada y Aplicada, y el restante 15 por ciento en los programas prioritarios de la CAICYT o del CSIC. Y algo que conviene comenzar a resaltar es que en el 49 por ciento de los presupuestos aprobados, intervienen, junto a los científicos del CSIC, investigadores provenientes de 15 Universidades españolas, lo que demuestra el carácter integrador y coordinador de la programación del CSIC a nivel español.

El análisis de la producción científica de los diferentes centros y equipos investigadores se puede realizar de varias formas entre las que se encuentran la publicación de trabajos en revistas y libros, la formación del personal investigador, tan importante en este campo; el desarrollo de investigación contratada, la producción de patentes, los convenios con determinados sectores de la Administración, etc. Desgraciadamente, sólo se cuenta con datos suficientes en algunos campos, razón por la que nos limitaremos a ellos, principalmente a las publicaciones y a la formación de investigadores.

El Dr. Sebastián ha realizado un análisis de la producción científica en el ámbito de Biología y Biomedicina a través de una consideración global de la aportación de los científicos españoles a la producción mundial. Los datos han sido facilitados por el Instituto de Información y Documentación en Biomedicina del CSIC en Valencia, que ha trabajado sobre la base de diferentes bancos de datos internacionales. De los datos estudiados puede deducirse que la aportación española en el campo de las Ciencias Biológicas, Básicas y Médicas supone el 1 por ciento de la bibliografía existente, si bien se ha de tener en cuenta que *Excepta Médica* recoge la mayor parte de las revistas de las disciplinas básicas de la Biología, como Bioquímica, la Microbiología, la Biología Celular, la Inmunología, etc., además de las que tienen un carácter más médico. La distribución, por instituciones, de

la procedencia de los trabajos científicos españoles publicados en revistas extranjeras entre 1978 y 1982 es la siguiente:

TABLA II

Distribución por instituciones de procedencia de los trabajos científicos españoles publicados en revistas extranjeras (1978 - 1982)

	Ciencias médicas	
	N.º trabajos	Porcentajes *
Universidades	2.827	43,9
C.S.I.C.	667	10,3
Seguridad Social	1.944	30,2
Escuelas Técnicas	16	0,2
Diputaciones	158	2,4
Sanidad Nacional	32	0,4
Otras Instituciones	789	12,2

* Fuentes: *Índice Médico Español. Suplemento Internacional/BIDME SCISEARCH.*

Un estudio sistemático realizado sobre la producción científica de los diferentes centros del CSIC agrupados en ámbitos temáticos, según datos referidos a artículos científicos publicados en revistas internacionales recogidas en el Science Citation Index en el período reseñado, es sumamente elocuente del potencial de España en el área biológica. El campo de la Biología es, con gran diferencia, el de mayor productividad: de 1,09 comparado con 0,88 en la Química y en la Física, 0,26 en Ciencias Agrarias y entre 0,10 y 0,29 en diferentes áreas tecnológicas. Aunque habría que subrayar que la productividad es más bien baja en la misma Biología, es importante resaltar que constituye el área en donde más potencialidad se aprecia y en la que en el próximo futuro se puede esperar una mejora considerable de la productividad. Por ello interesa relacionar estas facetas con los resultados de otro estudio en el que se compara el coste de las publicaciones científicas en los diferentes campos: El coste de cada publicación científica en Biología es de 8,4 millones de pesetas frente a 9,3 millones en el ámbito de Matemáticas, Físicas y Química, 31 millones en Ciencias Agrarias y 33 millones en Ciencias de la Tierra y del Espacio.

Entremos por último en el análisis de la producción científica de los Centros e Institutos del ámbito de la Biología y Biomedicina del Consejo, sobre la base de datos del Centro de Información del CSIC. La tabla adjunta recoge, al lado del número de revistas internacionales, la calidad media de los trabajos (CMT) que es expresión de impacto de la revista en el conjunto de una disciplina o campo científico. Cuanto más bajo es el número, mayor se considera la calidad media de las publicaciones. Como se puede apreciar, la calidad media de los trabajos del ámbito de Biología y Biomedicina del CSIC se sitúa entre 2,5 y 3,9, es decir, en una banda intermedia. Los cálculos sobre el coste medio de producción ofrecen, como resultado, unos 14 millones en el CBI y 6 millones en el Instituto de Investigaciones Biomédicas.

TABLA III

Publicaciones científicas
de los centros del ámbito de Biología y Biomedicina del CSIC

Centro	N.º Artículos en Revistas Internacionales			
	1977-82	/Año	/I.C. *	CMT **
Instituto de Investigaciones Biomédicas	144	24	6,8	2,7
Centro de Investigaciones Biológicas	356	59	4,9	3,1
Instituto de Biología Molecular	258	43	8,6	2,5
Instituto Santiago Ramón y Cajal	59	10	4,2	3,9
Instituto de Biología de Barcelona	26	4,3	5,2	3,5
Instituto de Microbiología-Bioquímica	74	12	—	3,2
Departamento de Bioquímica	30	5	—	3,1
Instituto de Farmacología	41	6,8	8,2	3,5
Instituto de Bioquímica	38	6,3	—	3,7
Instituto de Farmacología y Toxicología	29	4,8	—	3,2

* Investigador Científico.

** Calidad Media de los Trabajos.

El CSIC se encuentra actualmente en una de decidida activación, algo que se pone claramente de manifiesto con las recientes dotaciones de plazas. En 1985 se han cubierto 40 plazas de Profesores de Investigación, 105 de Investigadores Científicos y 200 de Colaboradores Científicos, mientras que para el año 1986 saldrán a concurso-oposición 30 nuevas plazas de Profesores de Investigación, 105 de Investigadores Científicos, 150 de Colaboradores Científicos y 75 de Titulados Superiores aunque están previstas un 10 por ciento más si lo justifican las circunstancias y el nivel de los concursantes. Actualmente hay en el CSIC un total de 1.451 investigadores distribuidos de la forma siguiente: Profesores de Investigación 274, Investigadores Científicos 429 y Colaboradores Científicos 748. Según el Vicepresidente de Investigación del Consejo el número de investigadores de plantilla en el ámbito de la Biología Molecular asciende a 228. Se confía en que las dificultades actuales de desarrollo de los centros del mismo ámbito serán superadas en el plazo de 2 años al incrementarse la superficie de los centros en unos 18.000 m².

Nos parece conveniente destacar la labor del CSIC a nivel español, en el campo de las disciplinas básicas de la Biología, especialmente la Bioquímica, Microbiología así como la Biología Celular y Molecular. Un análisis efectuado por los Dres. Renart y J. Sebastián de los trabajos publicados por grupos de científicos españoles en 15 revistas internacionales, en el bienio 1980-81, ha dado como resultado que al Consejo le corresponde el 46 por ciento, y el 11 por ciento a trabajos realizados por equipos mixtos Universidad-CSIC. Si se consideran todos los departamentos del área de las Universidades españolas, la aportación representa un 33 por ciento. Estos datos ponen claramente de manifiesto la importancia de los equipos de trabajo del CSIC en el conjunto del ámbito de la Biología y Biomedicina nacional.

Una reflexión sobre los resultados presentados nos conduce a afirmar que la investigación biológica española ha alcanzado un nivel digno, bastante superior al conseguido por las ramas de otros ámbitos científicos. La impresión es que la investigación biomédica está menos desarrollada, aunque existen núcleos de cierto relieve, con una labor ampliamente reconocida. Según Sebastián (1984) y con vistas a una futura mejora, sería deseable un incremento del número de investigadores, de científicos sólidamente formados a nivel internacional, así como también un incremento del número de grupos trabajando a elevado nivel y con la adecuada infraestructura. Para dar este paso haría falta una ayuda decidida a grupos de científicos dispersos por la Universidad española, facilitando la dotación de equipos y bibliotecas. Si estos pasos se dieran, sectores tan importantes como la inmunología, la biología celular y molecular, e incluso la desarrollada en el área celular y molecular vegetal, podrían progresar rápidamente con satisfactorios resultados para España.

Un campo que puede verse grandemente potenciado en el próximo futuro es el de la Biotecnología, sobre todo si se tiene en cuenta la formación de un elevado número de jóvenes investigadores en la ingeniería genética, así como la selección como área prioritaria en la programación de la CAICYT. En cualquier caso, el haberse afianzado recientemente un buen número de jóvenes científicos postdoctorales, al cubrirse las plazas de los concursos-oposición del CSIC, puede significar un salto no sólo cuantitativo sino también cualitativo en la producción científica del organismo. Un efecto similar podría producirse, sin tardar mucho, también en la Universidad mediante una adecuada ocupación de plazas de catedráticos y profesores titulares mediante los anunciados concursos de acceso y la incorporación de brillantes investigadores de muy diferentes procedencias.

Una serie de proyectos de reorganización de edificios del CSIC así como de construcción de otros nuevos, puede permitir en los próximos años la superación de las dificultades actuales de espacio que representan una seria limitación para los planes de desarrollo del ámbito de la Biología y la Biomedicina. Existen planes concretos de construcción del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología y de un nuevo Instituto de Investigaciones Biomédicas por el CSIC, en la Universidad Autónoma de Madrid; se confía en que el Instituto Ramón y Cajal pueda trasladarse sin tardar mucho a nuevas instalaciones del Consejo, para la posible descongestión del CIB; y se aspira a poder contar con nuevos edificios para algunos Centros Mixtos recientemente creados con el apoyo del CSIC y de las Universidades, lo que en su conjunto supondría una auténtica potenciación del sector biomédico español.

Resulta evidente que la investigación biológica actual abarca un amplio espectro, sin solución de continuidad, entre lo que se podría considerar investigación básica y aplicada. Los ejemplos del reconocimiento de la importancia de los anticuerpos monoclonales o de las manipulaciones genéticas son una buena muestra de los avances logrados en la investigación básica, con amplias posibilidades de extensión en el terreno aplicado. Del mismo conocimiento de los mecanismos biológicos, generado por la investigación fundamental, aflora el área de proyección en otros campos. Los enfoques multidisciplinarios de la investigación biológica constituyen, sin duda, una buena muestra del grado de complejidad biológica que han ido descubriendo los continuos avances de la investigación biomédica, sobre todo en el área de la biología celular y molecular.

La investigación biomédica en particular y la biológica en general, han constituido sectores científicos importantes del Consejo Superior de Investigaciones Científicas en las últimas décadas. Hace unos meses, tuvimos ocasión de seguir la conferencia pronunciada por el Dr. Jesús Sebastián, Vicepresidente del Consejo, dentro del Curso «Las nuevas fronteras de la Biología» de los Cursos Internacionales de la Universidad de Salamanca, en donde se presentaban datos abundantes y actualizados sobre el estado de la investigación biológica y biomédica en el citado organismo investigador. Parece ser que el ámbito de biología y biomedicina supone el 16 por ciento del total de CSIC, a pesar de que existen bastantes solapamientos de este sector con el de las ciencias agrarias, la tecnología (especialmente la tecnología de alimentos) y otros ámbitos.

Según el conferenciante, existen 10 centros del CSIC en el ámbito de la Biología y Biomedicina, de los cuales seis están localizados en Madrid (Centro de Investigaciones Biológicas, Centro de Biología Molecular, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Instituto Santiago Ramón y Cajal, Instituto de Bioquímica Centro Mixto CSIC-UCM e Instituto de Farmacología y Toxicología Centro Mixto CSIC-UCM), dos en Barcelona (Instituto de Biología, Instituto de Farmacología) uno en Salamanca (Instituto de Microbiología-Bioquímica Centro Mixto CSIC-US) y otro en Sevilla (Departamento de Bioquímica CSIC-US). Como se puede apreciar, de las 13 Comunidades Autónomas en las que existen centros del CSIC, solamente 4 cuentan con centros del mencionado ámbito. En realidad todos estos grupos de trabajo, algunos de ellos muy numerosos, tienen un origen común, el Centro de Investigaciones Biológicas de Madrid, que fue en donde se formaron prácticamente todos los directores y responsables actuales de aquellos centros.

El conjunto de los Centros del Consejo en el área de Biología y Biomedicina, cuentan con una infraestructura que varía entre buena y excelente y con un patrimonio que supera ampliamente los 1.000 millones de pesetas, cantidad que posiblemente se duplica en los actuales precios de los equipos.

Si se trata de situar el ámbito de Biología y Biomedicina en el contexto del CSIC, en términos de gastos presupuestarios, supone el 14 por ciento del Consejo (esta cantidad ha sido en 1982 de 1.479 millones de pesetas) pudiéndose señalar la relación existente entre el presupuesto ordinario que supone el 60 por ciento (911 millones) y el de inversiones, que es el 40 por ciento (568 millones de pesetas). Esta relación se considera óptima dentro de los parámetros que se utilizan normalmente en el análisis de los OPIS. Así mismo si se considera la distribución del presupuesto entre los Centros del CSIC del ámbito, se puede decir que sólo el Centro de Investigaciones Biológicas disfruta del 47 por ciento del presupuesto total, seguido del Centro de Biología Molecular con el 19 por ciento y el Instituto de Investigaciones Biomédicas con el 10 por ciento: En su conjunto, los tres centros llegan a recibir el 75 por ciento de los recursos del ámbito, algo que marcha paralelo con su verdadero potencial.

Por lo que se refiere al personal científico que trabaja en los Centros del ámbito de Biología y Biomedicina, está constituido por 228 científicos de plantilla y unos 50 becarios postdoctorales. Existían además unos 160 becarios predoctorales en fase de realización de su tesis doctoral, siendo las becas que disfrutaban,

tanto del CSIC como de otros organismos oficiales, si bien destacaban las del PFPI y del FIS. Todos estos becarios de una y otra clase están integrados en proyectos de investigación y en equipos de trabajo de la programación científica desarrollada por el CSIC.

El discurso que ahora exponemos, se presenta en la Real Academia de Farmacia, por lo que resulta interesante para nosotros, con procedencia originaria de una Facultad de Farmacia, subrayar que en el ámbito de la Biología y Biomedicina hay un predominio de farmacéuticos (31%), siguiendo los químicos (24%), los biólogos (21%) y los médicos (16%), si bien a medida que pasa el tiempo, al analizar los datos en función de los grupos de edad del amplio sector de investigadores, se aprecia una progresiva disminución de los graduados en Farmacia y un gradual aumento de los que salen de las Facultades de Biología. Estos datos, referidos a los médicos, presentan una distribución relativamente homogénea entre los grupos de edad, algo que no ha dejado de llamarnos la atención desde hace años. Lamentablemente, las salidas profesionales de los médicos y la posible motivación del ejercicio de la profesión médica con que son mentalizados en las Facultades de Medicina han hecho que el número de Licenciados que se dedican a la investigación sea más bien reducido por no decir, de forma un poco exagerada, prácticamente insignificante. Es de suponer que ante las dificultades de colocación con que se enfrentan los médicos, comiencen a dirigirse hacia facetas relacionadas con la investigación biomédica, algo que sería altamente deseable. No cabe duda que este flujo de jóvenes brillantes contribuiría a potenciar los ámbitos biomédicos, sobre todo en los grandes hospitales de la Seguridad Social. En cierto modo este cambio está empezando ya a producirse pues en la última convocatoria de becas del FIS pudo apreciarse un mayor interés en las solicitudes recibidas, aunque esta tendencia es de esperar que se acentúe en años venideros.

Al encontrarnos en la Real Academia de Farmacia y entre un porcentaje muy elevado de farmacéuticos, nos parece oportuno comentar, desde nuestra experiencia, lo que pensamos sobre las posibilidades que se ofrecen a los jóvenes licenciados en Farmacia para dedicarse a la Ciencia. Estamos totalmente convencidos de que la formación básica que proporciona la Licenciatura de Farmacia es, con mucho, la que mejor se adapta a las investigaciones del área biomédica. De un lado, los farmacéuticos adquieren una sólida formación química y bioquímica y, de otro, toman una visión bastante biológica, profunda y, salvo en algunos sectores (por ejemplo la Genética), completa. Son, en su conjunto, una serie de conocimientos que rápidamente se ponen en juego en el desarrollo de la investigación científica mostrando los jóvenes licenciados sus aptitudes y formación realmente buena.

Por otro lado, a nadie puede extrañar ese predominio de los farmacéuticos observado en el ámbito biológico y biomédico. Es el resultado del interés desarrollado por varios de nuestros maestros, por ejemplo, en el área de la Facultad de Farmacia de Madrid. Son esos maestros que hacen escuela y que son capaces de ilusionar a muchos jóvenes universitarios, llevándolos hacia el ámbito de la investigación científica y que quisiéramos simbolizar en el profesor José María Albareda.

Dentro de las diferentes disciplinas que en el ámbito de la Biología y Biomedicina se cultivan en el CSIC, se puede apreciar que la Bioquímica es la que más atracción representa, englobando o seguida de la Biología Celular y Molecular, Microbiología y Genética. Según el Dr. Jesús Sebastián, estos datos son importan-

tes cuando se intenta evaluar el potencial científico existente y su adecuación para el abordaje de ciertos temas científicos, aunque sorprenda un tanto la falta de especialistas en áreas como la virología, la biología vegetal y la misma fisiología. El gran desarrollo alcanzado por la Bioquímica y ciencias afines se debe sin duda a la labor de un grupo de científicos emprendedores e ilusionados con sus investigaciones, que fueron ejemplo para muchos y se transformaron en foco de atención indiscutible en la Universidad española.

La investigación universitaria

A estas alturas, resulta obvio decir que en las últimas décadas la investigación científica ha alcanzado en todo el mundo una gran importancia a nivel de la Universidad y que hoy no existe institución que se precie de serlo en la que no se realicen importantes esfuerzos para potenciar las actividades investigadoras. La investigación, en la Universidad, ha de considerarse como una tarea fundamental de la misma, constituyéndose en la base de la carrera del profesorado y de los estudios postgraduados y en uno de los pilares de la política científica de cualquier país. En términos generales las distintas instituciones de educación superior en las diferentes naciones, por ejemplo europeas, en lo que se refiere al apoyo que en su ámbito recibe la investigación, las Universidades que gozan de algún prestigio ofrecen amplio apoyo a la investigación científica.

Pero a pesar de lo mencionado, hay que convenir en que la investigación científica en la Universidad contemporánea se ha convertido en un gran problema. En ciertos aspectos, se ha llegado a la investigación a gran escala, patrocinada por una gran diversidad de instituciones oficiales o privadas y, de otro, las nuevas circunstancias históricas han hecho que la investigación científica se realice también de forma más o menos amplia fuera de la Universidad. Sin embargo y a pesar de las dificultades de toda índole, de las incompreensiones, de la escasez de recursos y de la masificación estudiantil, la investigación se sigue haciendo y se proseguirá desarrollando siempre en la Universidad. Por ello se ha insistido tanto en que la Universidad, cuando es auténtica, dinámica y prestigiosa no puede renunciar a la aventura de la investigación científica. Ahí tenemos el ejemplo de la Universidad inglesa o el de la alemana, dinámicas por excelencia, una verdadera sociedad de científicos que enseñan investigando y se constituyen en un auténtico ejemplo y estímulo para sus alumnos y colaboradores. Y precisamente en esta línea no podemos por menos de recordar a nuestro D. Santiago Ramón y Cajal cuando señalaba el implacable imperativo de transformar a la Universidad en un centro de impulsión intelectual potenciando a la investigación.

La trascendencia social de la investigación científica justifica ampliamente los elevados desembolsos que ocasiona, haciéndose por ello necesario e imprescindible el establecimiento de una política científica. La Universidad debe poder ofrecer la infraestructura del potencial científico, tanto por lo que concierne a la formación especializada como por el mismo desarrollo de los conocimientos científicos y técnicos. Por ello se insiste en que la Universidad activa y dinámica de hoy exige una atmósfera sosegada y creativa, en donde la docencia y la investigación marchen siempre unidas para aprovechar el talento y la capacidad creativa e innovadora de sus profesores y alumnos. La universidad de los conocimientos científicos, que corre pareja con los objetivos y su carácter desinteresado, debe incitar

a considerar la totalidad de estos conocimientos como un patrimonio común de la Humanidad. Así, nuestra capacidad científica debe adecuarse rápidamente a las demandas sociales y a nuestras necesidades, algo que comprende la explotación efectiva de las amplias reservas de conocimientos acumulados en la ciencia y tecnología mundiales y la selección de los elementos apropiados para nuestro desarrollo. Es una ineludible obligación, forzar el adecuado desarrollo de nuestros centros de investigación, así como ofrecer el necesario apoyo a la formación de los universitarios intelectualmente mejor dotados, con la finalidad de que sus facultades creativas y de desarrollo rindan al máximo para bien de la sociedad. La búsqueda del conocimiento, decía André Danzin, ha sido siempre una fuente de inspiración y la Ciencia ha demostrado siempre su poder en el desarrollo de nuevas tecnologías, constituyéndose en las últimas décadas en la fuerza de cambio más importante y trascendental. Adquiere en este contexto especial importancia la tarea que actualmente se intenta afrontar para humanizar el progreso de la Ciencia, orientar la investigación hacia la satisfacción de las necesidades humanas, al mismo tiempo que se trata de fomentar entre los científicos la colaboración internacional, tan patente entre nuestros vecinos más próximos de las Comunidades Europeas.

Un amplio y profundo análisis del nivel investigador alcanzado por los diferentes países europeos muestra hasta qué extremo se presta atención y concede importancia a los esfuerzos de los docentes e investigadores desarrollados en las Universidades. En la gran mayoría de las Universidades europeas, estas instituciones llevan el peso de la investigación, alcanzando proporciones que en no pocos casos suponen el 60 ó el 70 por ciento de la investigación total desarrollada en el país. En naciones como Francia, Inglaterra o Alemania y a pesar de la existencia respectivamente del CNRS, de los British Research Councils o de la Max Planck, la investigación que se desarrolla en las Universidades no sólo alcanza un elevado nivel, sino que supone un importante cometido dentro del desarrollo científico de cada uno de esos países. Aún más, en amplios sectores sociales europeos se considera que el potencial de las Universidades como agentes que generan conocimientos y que lo custodian gracias a la posesión de un personal altamente especializado, se constituye en una inversión esencial para el país, que justifica ampliamente los esfuerzos económicos y políticos que se realizan a nivel no sólo de Gobierno, sino también del Parlamento y de la Sociedad. Así, en la reciente reforma universitaria en desarrollo, se ha reconocido la capacidad de la investigación como proceso creador de nuevos conocimientos y condición indispensable para el pleno ejercicio de la función docente, que debe ser parte fundamental de la actividad universitaria.

España tiene necesariamente que realizar una serie de esfuerzos para dotar de la adecuada infraestructura a la Universidad. Nuestros centros se encuentran, con algunas excepciones, mal dotados tanto de equipos de investigadores como de bibliotecas y ello, lógicamente, dificulta considerablemente el desarrollo de una investigación científica de cierto nivel. Además, estas deficiencias significan con frecuencia serios inconvenientes para el desarrollo del necesario clima científico imprescindible para el arraigo de la investigación y para su florecimiento. Inciden también otras dificultades que se derivan de una excesiva burocratización, que frecuentemente hace difícil y complejo lo que en universidades de otros países apenas tiene importancia. Se nos antoja que todo este conjunto de problemas debería ser objeto de seria reflexión a nivel de Gobierno y de las propias instituciones de

educación superior del país. Cuando en la mayoría de las naciones europeas se preocupan del mejor funcionamiento de las instituciones y para ello se realizan las reformas, aquí apenas concedemos importancia a toda esa problemática, tan absurda e innecesaria, pero que dificulta grandemente la marcha de los departamentos, creando frustraciones y haciendo que en la práctica no resulte ni mucho menos fácil realizar investigación. Además de los recursos económicos, hacen falta cambios importantes y decisivos de mentalidad para llevar adelante esta gran empresa que supone el afianzamiento de la investigación científica en las propias Universidades, que la sociedad demanda y a la que nosotros no podemos hacer oídos sordos.

En el Artículo 11 de la nueva Ley de Reforma Universitaria se aspira a potenciar las relaciones entre los centros universitarios y las empresas estatales o privadas, sin darnos cuenta de que para dar ese paso será absolutamente imprescindible dotar y situar a los departamentos en las condiciones adecuadas para poder hacer frente a las demandas sociales. La actual desorganización de nuestros centros, la alarmante falta de eficacia por falta de recursos o por su uso inadecuado y, a veces, el observado desinterés de ciertos sectores universitarios, son factores poco estimulantes para la mejora de la investigación y para que las jóvenes mentes creativas puedan rendir los frutos deseados. Necesariamente han de cambiar mucho las cosas para que los departamentos universitarios puedan lanzarse a contratar con entidades de diversa índole, la realización de trabajos de carácter científico o técnico que contribuyan al progreso científico y tecnológico del país. Los necesarios cambios, que no han de ser tan sólo de mejora de medios y de mayores recursos materiales y humanos, han de afectar también al cambio de mentalidad de sus protagonistas y no sólo, a nivel de gobierno, a los responsables de la política educativa y científica nacional sino también a los propios ejecutores de esas ideas que son los mismos profesores e investigadores de la Universidad. La tarea, por compleja e inusual, no va a resultar fácil ni efectiva si de verdad no se realizan cambios importantes en las actitudes y en la misma forma de actuar, pero además no admite retrasos so pena de quedar definitivamente en vía muerta, ante los esfuerzos por superar la crisis y la situación en los países de nuestro propio entorno.

La amplia experiencia adquirida en años recientes en el ámbito docente-investigador nos hace manifestar que, en ciertos sectores de alumnos, el interés demostrado por la investigación es considerable. Personalmente creo que los resultados que se obtienen a la hora de poder contar con un mayor o menor número de jóvenes investigadores brillantes está sin duda en función del interés que se ponga en la docencia, en la preparación de las explicaciones y en su calidad, así como en la transmisión de vivencias investigadoras a los alumnos. Precisamente a los estudiantes brillantes es relativamente fácil ilusionarlos con la investigación, o al menos dítamos que esto sucede en el área de la biología molecular, campo en el que en los últimos años se han producido tantos y tan apasionantes descubrimientos.

En nuestra experiencia uno de los campos de mayor interés en el ámbito de la educación lo constituye la formación de investigadores labor a la que, a nivel científico y universitario, no se hemos dedicado durante años con la mayor ilusión y entrega. La consecución de un ambiente docente-investigador de altura, de un verdadero clima científico, no se logra fácilmente y es sólo una consecuencia de un trabajo tenaz, de una entrega ejemplar e ilusionada que en ningún momento

puede cesar ni decaer. La formación de discípulos en el desarrollo de las tareas docentes e investigadoras, compensa con frecuencia no pocos sinsabores y las deficiencias que en muchas ocasiones se sufren en la Universidad. La satisfacción de hacerse comprender y el apoyo que se recibe de los alumnos y de los colegas universitarios, merecen nuestra gratitud.

El doctorado ha sido considerado en los últimos años como la fase en la que el joven investigador tiene ocasión de familiarizarse con el método científico (la observación, el planteamiento de un problema y a continuación de una hipótesis de trabajo, la comprobación de resultados y la elaboración de una teoría) y de desarrollar al máximo sus facultades creativas, aprendiendo a utilizar con rigor la metodología y técnicas científicas (Villanueva, 1977).

Se puede considerar esta fase como absolutamente decisiva en la formación de un futuro docente-investigador: Su objetivo principal es el adiestramiento en el uso del método científico y la adquisición de una sólida formación científica, fundamental para construir el edificio ambicioso y solemne que representa un docente investigador de prestigio y con altas miras científicas. El trabajo intensivo en el laboratorio, la lectura persistente de publicaciones importantes y especializadas, el manejo obligado de libros y revistas, son facetas que consideramos clave en estos años, para poder progresar en los diversos campos científicos (Villanueva, 1986).

Durante el doctorado, consideramos esencial que el candidato tenga un buen director del trabajo y la supervisión próxima o inmediata de un doctor con amplia experiencia investigadora. El trabajo en pequeños equipos de dos o tres doctorandos pertenecientes a promociones diferentes y sucesivas, bajo la dirección de un profesor-investigador, creemos que contribuye al desarrollo de un buen clima científico y puede ser en todo momento un estímulo al propio trabajo investigador. Es precisamente en este ambiente científico, en donde el joven investigador va organizando y sedimentando su experiencia y sus conocimientos, algo que se objetiviza en una formación claramente apreciable al final del doctorado.

En enero de 1985 el Ministerio de Educación y Ciencia publicó un Real Decreto por el que se regula el tercer ciclo de los estudios universitarios y en especial lo referente a la obtención del título de Doctor. La Ley Orgánica de Reforma Universitaria concede importancia singular a los estudios del doctorado, preocupándose del establecimiento de las condiciones de la correspondiente titulación. Se reconoce con ello la importancia del tercer ciclo para el progreso científico, económico y social del país, al depender de esta clase de estudios no sólo la formación de investigadores y especialistas, sino también la de los profesores universitarios. Al considerar la indisociabilidad de los conceptos docentes e investigadores y especialistas, sino también la de los profesores universitarios. Al considerar la indisociabilidad de los conceptos docentes e investigadores en la Universidad, se comprende la importancia que el aprendizaje y dominio de técnicas especializadas y de los correspondientes conocimientos representa para el profesorado. Si de verdad se desea promover la calidad de la docencia y potenciar la investigación, forzoso será reconocer esa importancia de la fase doctoral: Según el MEC, el doctorado ha de ser considerado como un período clave en el que tiene lugar la articulación entre docencia e investigación y se forman tanto los investigadores como los futuros docentes universitarios.

Una vez concluido el doctorado, es cuando se debe dar el paso de ir a trabajar, durante un período más o menos largo, a un centro de investigación del extranjero, a ser posible cuidadosamente seleccionado por lo que puede representar la formación complementaria e insustituible del nuevo doctor. La selección de un grupo competente de investigación ha sido considerada siempre por nosotros como algo clave ya que, lógicamente, va a tener gran influencia en la formación postdoctoral de los investigadores.

La recuperación de los científicos españoles en el extranjero es algo a lo que no se ha prestado suficiente atención en nuestro país y, con frecuencia, considerables esfuerzos de formación de científicos efectuados por algunos grupos o escuelas, no han sido adecuadamente correspondidos a nivel de organismos docentes o de investigación del Estado. La existencia de becas de recuperación del Ministerio de Educación y Ciencia facilita esta labor, como la han facilitado también hasta ahora las vacantes existentes en las plantillas de profesorado en las Universidades. Es entonces cuando el doctor ha de introducirse de lleno no sólo en la docencia sino también en la dirección de un trabajo de investigación, tomando a su cargo algunos estudiantes del doctorado y tratando de formar un pequeño equipo de investigación en la línea que se considere más adecuada y, a ser posible, dentro de las áreas científicas que se desarrollen en el propio departamento al que se ha reintegrado.

Interés de la industria biotecnológica por la investigación universitaria

A lo largo de esta memoria insistiremos en la importancia que han tenido las buenas relaciones entre la Universidad y la Industria para el progreso de la investigación biológica aplicada y en especial de la Biotecnología. Pero acaba de aparecer un interesante artículo de Blumenthal y col. (1986) en la revista «Science», cuyo resumen merece ser recogido aquí junto con algunas reflexiones sobre su contenido.

Del estudio de las compañías biotecnológicas norteamericanas se deduce que cerca de la mitad de tales industrias han financiado la investigación en las universidades y se calcula que la industria americana financia más de una cuarta parte de toda la investigación biotecnológica que se realiza en las instituciones de educación superior. Estas inversiones parecen proporcionar beneficios substanciales a las empresas implicadas: Por cada dólar invertido, la investigación universitaria está generando más producción de patentes que cualquier otra investigación industrial.

Desde 1975 en que se inició el «boom» del desarrollo industrial en biotecnología, el apoyo económico a la investigación universitaria por parte de las empresas ha sido objeto de grandes discusiones y no pocas controversias en las que, además de las Universidades, han participado diversos órganos de la Administración, las revistas académicas y científicas y los mismos medios de comunicación, especialmente la prensa escrita. En no pocas de estas discusiones se han proclamado los beneficios potenciales, de carácter comercial y científico, de tales relaciones investigadoras aunque también se han deplorado los riesgos potenciales de los valores académicos y científicos.

El crecimiento de las relaciones de investigación biotecnológica entre las Universidades y las industrias ha originado considerables problemas genéricos. Las

Universidades se enfrentan a cuestiones relacionadas con la conveniencia de reestructurar y dirigir las relaciones investigadoras, para evitar conflictos de intereses potenciales entre las facultades y conservar las características de los valores tradicionales universitarios. Por su parte, las compañías han de sopesar si la investigación universitaria produce beneficios comerciales suficientes para justificar sus inversiones y por otro lado, el gobierno debe decidir si el tipo de apoyo industrial es suficiente para justificar las reducciones del soporte gubernamental a la investigación biotecnológica en las Universidades.

Se reconoce que a pesar de hacerse tanta especulación y publicarse tantas anécdotas en relación a estos temas, existe relativamente poca información sistemática que concierna a la prevalencia de relaciones de la investigación Universidad-industria en el área biotecnológica, así como sobre las características de tales relaciones y sus consecuencias a medio y largo plazo para las industrias, universidades y la sociedad. Teniendo en cuenta la importancia de este asunto, los autores del trabajo que ahora nos ocupa han realizado una amplia encuesta entre 106 compañías que realizan investigación biotecnológica, interrogándolas sobre el nivel y carácter de su financiación de la investigación en las Universidades. Los resultados muestran que cerca de la mitad del total de las compañías biotecnológicas, financian investigación en las universidades; que las empresas ven en ellas promesas de importantes beneficios comerciales fruto de sus inversiones, beneficios expresados sobre todo en el número de patentes, y que las Universidades parecen beneficiarse ampliamente de estas nuevas relaciones. Sin embargo, los autores detectan riesgos graves para los valores y prácticas universitarias tradicionales. Aún más, encuentran que el gobierno continúa financiando una elevada proporción de investigación biotecnológica en las Universidades mientras que la industria no muestra signos de suplir el apoyo gubernamental de la investigación en este campo.

Interesa subrayar que el estudio desarrollado por Blumenthal y colaboradores es parte de un amplio Proyecto de la Universidad de Harvard sobre Relaciones entre la Universidad y la Industria en Biotecnología. Los autores precisan que, para su estudio, las nuevas biotecnologías incluyen tecnologías del DNA recombinante, de los anticuerpos monoclonales, síntesis de genes, secuenciación de genes, técnicas de cultivo celulares o de tejidos, tecnologías de fermentación, purificaciones a gran escala, y métodos de enzimología.

De la encuesta planteada a la empresas de biotecnología se deducen interesantes conclusiones, estableciéndose diferencias entre los resultados obtenidos de las grandes empresas farmacéuticas seleccionadas (31 en total) y de las de menor nivel, también seleccionadas (71 en total). Las ventas efectuadas por las grandes empresas se sitúan en torno a los 8.357 millones de dólares (variando entre 4.200 y 50.000) mientras que en las de menor tamaño, la cifra es de 326 millones de dólares (entre 0 y 5.000). Los productos más comunes desarrollados por estas industrias son substancias químicas y enzimas, así como productos farmacéuticos o de diagnóstico. Les siguen en orden los productos agrícolas y los dispositivos médicos. Otras áreas de desarrollo incluyen procesos o productos alimenticios y los petroquímicos.

Los resultados muestran que el 46 por ciento de las firmas biotecnológicas apoyan la investigación biotecnológica en las universidades, siendo su apoyo mayor en el caso de las grandes industrias. Esta situación se hace particularmente patente en el caso de las grandes compañías petroleras que financian ampliamente la investigación universitaria. Aunque no existe una explicación suficientemente clara

sobre estas diferencias en el apoyo a la investigación universitaria, se supone que los grandes volúmenes económicos que manejan las grandes industrias les permite distraer proporciones importantes de sus fondos para apoyar la investigación básica en las universidades, y es precisamente éste el sector que mayores grutos ha proporcionado en años recientes a las empresas. Según los datos que comentamos, las grandes industrias objeto de estudio proyectaron invertir 1.1 millones de dólares en investigación universitaria, mientras que las más pequeñas sólo invirtieron 106.000 dólares.

Otra medida de la relativa magnitud de la inversión privada en la investigación universitaria es la proporción de I+D del presupuesto de las empresas biotecnológicas gastado en las universidades. Los datos revelan que una significativa minoría de industrias es altamente dependiente de las universidades para el desarrollo de investigación biotecnológica. De hecho el 31 por ciento de las empresas biotecnológicas invierten más del 10 por ciento de su presupuesto en I+D en las universidades.

Por lo que se refiere a la extensión de los contratos entre las industrias biotecnológicas y las universidades, ésta varía considerablemente aunque con frecuencia son bastante cortos: Así el 51 por ciento de las empresas declaran que los proyectos duran 1 año o menos, y sólo el 28 por ciento informan que sus proyectos se extienden a más de 2 años. Las diferencias entre las grandes empresas y las de menor tamaño no son, sin embargo, muy significativas.

Los análisis efectuados proporcionan también base para calcular los beneficios obtenidos por las universidades a través de sus «ayudas de investigación» y de los contratos con la industria, así como lo importante que es este apoyo para las instituciones académicas. La National Science Foundation ha estimado que el soporte federal para la investigación biotecnológica se situaba en 1983, entre los 560 y los 600 millones de dólares. Partiendo de ciertas asunciones, estas estimaciones del soporte federal pueden ser combinadas con las estimaciones de la financiación total de la industria, con el fin de calcular la proporción de toda la investigación universitaria en biotecnología financiada por la industria en 1984.

Los autores admiten que la mitad de todo el apoyo a la biotecnología con fondos federales que se gasta en las universidades se dedica a I+D en el área de la salud. Se calcula además que el apoyo federal a la investigación biotecnológica se ha incrementado alrededor de un 10 por ciento entre 1983 y 1984. Por otro lado, una serie de estimaciones efectuadas a través de fondos procedentes de orígenes muy diversos y dedicados a esta clase de investigación, proporcionan base a los autores para calcular que el apoyo empresarial a la investigación biotecnológica en las universidades se sitúa entre el 16 y el 24 por ciento del total de los fondos dedicados a I+D en biotecnología puestos a disposición de las instituciones de educación superior en 1984. En marcado contraste con estas cifras, la industria proporciona sólo del 3 al 4 por ciento del total de los fondos para investigación gastados en instituciones de educación superior y alrededor del 3 por ciento de los fondos de estas instituciones destinados a I+D en el área de la salud. La industria, en consecuencia, proporciona una cantidad muchísimo mayor para la investigación universitaria en el campo de la biotecnología que en la mayoría de los otros campos científicos y tecnológicos.

Una de las conclusiones que se puede obtener del interesante estudio realizado por Blumenthal y colaboradores es que la industria biotecnológica americana tiene

razones suficientes para estar satisfecha de las inversiones en investigación universitaria. Estas ventajas se aprecian fácilmente a través del gran número de patentes producidas con su apoyo, en las universidades. De hecho en el período 1979-84 las relaciones Universidad-Industria han producido una cantidad de patentes por dólar invertido por la industria más de cuatro veces superior a la conseguida en cualquier otra clase de investigación industrial. Pero aunque las relaciones entre las universidades y las empresas dan pie para estar bastante satisfechos, no se pueden ignorar los riesgos creados por tales relaciones, sobre todo el reto que suponen para el comportamiento de las relaciones entre los científicos en el campo de la comunicación y discusión de los resultados. Los problemas se plantean sobre todo a causa de los acuerdos establecidos entre universidades y pequeñas industrias, aunque haya que reconocer que son estas las que mayor rentabilidad obtienen de sus inversiones, a pesar de que los contratos suelen ser de corta duración y que, con frecuencia, se rompe el secreto comercial.

Parece oportuno destacar que la experiencia obtenida por las universidades en otros campos como es el caso de las industrias químicas y del petróleo, no es siempre aplicable a las industrias biotecnológicas, campo en el que con frecuencia se plantean serios problemas comerciales, con intervención de la justicia.

Los resultados obtenidos también reflejan claramente que la industria ha tenido y sigue teniendo un gran interés en la investigación biotecnológica que se realiza en los departamentos universitarios. De hecho se reconoce que las nuevas biotecnologías han sido creadas en las universidades y su potencial comercial ha sido ampliamente valorado. Sin embargo no deja de constituir una sorpresa el hecho de que la financiación de la industria a las universidades resulta bastante reducida cuando se la compara con la proporcionada por los fondos gubernamentales. Esto sugiere que, incluso en áreas de investigación que ofrecen la posibilidad de grandes aplicaciones comerciales a corto plazo, los fondos del gobierno continúan constituyendo un pilar imprescindible.

Y en consecuencia se puede afirmar que una reducción substancial de los fondos gubernamentales en este campo puede traer graves consecuencias para la investigación biotecnológica que se realiza en las universidades. Además da la impresión de que el apoyo a la investigación biotecnológica, satisface más cuando procede de la Administración y la sociedad no está igualmente satisfecha cuando este apoyo lo proporcionan las empresas; el soporte industrial tiende a verse de forma diferente al procedente de los gobiernos. Los proyectos industriales tienden a ser cada vez más cortos (de 2 años o menos), sobre todo si se comparan con los que se realizan a nivel de los NIH, en donde tienen una duración de 3 años o más. Además la independencia de la investigación realizada en los departamentos universitarios es mucho mayor que la realizada con fondos de las empresas, siendo también menos afectada la comunicación entre los científicos. La amplia experiencia obtenida en los últimos años sobre el sólido apoyo ofrecido por los fondos estatales a la investigación universitaria habla fuertemente en favor de que continúe esta clase de ayudas tan necesarias para el mantenimiento de un adecuado clima científico en las universidades.

La investigación biomédica en España se puede decir que se encuentra en un interesante momento de desarrollo. Tomando como punto de partida el hecho de que nuestro país ha contado desde finales del siglo pasado con la contribución de la labor desarrollada por investigadores y figuras de tanto prestigio como Santiago Ramón y Cajal, P. del Río Hortega, Gregorio Marañón, N. Achucarro, Fernando de Castro, C. Jiménez Díaz, Hernando y otros muchos ya desaparecidos, además de los actuales entre los que destacan Severo Ochoa, A. Sols, D. Vázquez, S. Grisolia, J. M. Rodríguez Delgado, F. Grande Cobian, F. Mayor Zaragoza, Gabriela Morreal de Escobar, entramos ya de lleno en sectores más jóvenes y florecientes, formados en no pocos casos a las sombras o bajo la dirección de aquellos que han ido adquiriendo un justo reconocimiento internacional por sus actividades investigadoras. A esa legión de jóvenes investigadores actualmente en los Estados Unidos y mayormente trabajando en universidades y en centros de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) como son M. Barbacid, M. Perucho, A. Pellicer, E. Santos, J. Massagué, D. Martín Zanca, V. Notario, etc., habría que añadir los nombres de tantos cualificados profesores e investigadores que desarrollan investigaciones en el área biomédica en el CSIC y en numerosas universidades españolas y que publican sus resultados en revistas de reconocido prestigio internacional en donde, por el mero hecho de aceptar sus trabajos, reconocen su valor.

Precisamente en las últimas fechas, el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social, el FIS (que había publicado hace algo más de un año un estudio bibliométrico de los investigadores españoles) acaba de darnos a conocer los resultados de otro estudio basado en las ayudas recibidas del FIS en 1981. Las fuentes consultadas son principalmente la Memoria del FIS de 1981, el Índice Médico Español (1980-84), SCISEARH (1978-82) y el Science Citation Index (1983). El estudio comprende un conjunto de 17 apartados que van desde la distribución por concepto y número de ayudas, por provincias y número de ayudas e importe concedido hasta abordar esa distribución por instituciones de 1.º y 2.º nivel. Termina el trabajo con un análisis de los trabajos efectuados en revistas nacionales e internacionales citados en los índices antes mencionados.

De este estudio se deduce que de las 378 ayudas otorgadas por el FIS, 189 (50%) fueron concedidas a grupos de trabajo situados en centros de Madrid, 48 a Barcelona (12,6%), 16 a Salamanca y Asturias (4,2%), 15 a Valencia (3,9%), 14 a Pamplona (3,4%) y 11 a Santander (2,9%). Varias otras provincias, recibieron de 1 a 3 ayudas y otras nueve, sólo una ayuda. Si entráramos en el análisis de la distribución de las cantidades concedidas, aparecen unos resultados parecidos si bien destaca Granada, que con anterioridad no figuraba. Un estudio comparativo de estos datos indica que sólo entre Madrid (56,7%) y Barcelona (11,8%) se llevaron el 68,5% de los fondos que hubo disponibles y si a ello se suma los recibidos por Salamanca (4,9%), Valencia (3,6%), Granada (3,0%), Santander (2,9%), Pamplona (2,5%), Zaragoza y Valladolid, ambos con (2,1%), encontramos que de la totalidad de fondos en forma de ayudas, unos 365 millones de pesetas, el 88,7 por ciento se distribuyó entre nueve provincias exclusivamente, algo que nos parece un tanto injusto.

Si procedemos a analizar la cuantía de las ayudas por instituciones, como de hecho hace el estudio bibliométrico realizado, nos encontramos que la Seguridad

Social recibió 192 ayudas, por un importe de algo más de 125 millones de pesetas y que corresponde al 34,2 por ciento del total (366 millones de pesetas). A esta institución le siguen la Universidad Complutense y la Universidad Autónoma con 115 ayudas y 120 millones (32,6%) en su conjunto. Los centros del CSIC recibieron 24 ayudas por un importe de 62 millones (17%), mientras que al resto de las instituciones del país correspondieron 47 ayudas y cerca de 59 millones de pesetas, aproximadamente un 16 por ciento. Una reflexión sobre el conjunto de estas cifras nos hace ver fácilmente el desequilibrio tan escandaloso que existe en nuestro país a la hora de distribuir los fondos disponibles para investigación y de fomentar la investigación científica del área biomédica y sanitaria. Son desequilibrios que habrá que corregir sin tardar mucho y que, sin duda, será demandado por las autonomías.

Consideramos sin embargo necesario, resaltar que las cantidades totales adjudicadas, 365 millones de pesetas, siendo importantes en el contexto científico español, son prácticamente ridículas cuando se comparan con las dedicadas a los mismos fines por otras naciones (los 600.000 millones de pesetas de los NIH en las mismas fechas) o incluso por determinadas firmas farmacéuticas. Así la Fundación Wellcome, en el Reino Unido, que ha dedicado en el presente año unos 30.000 millones de pesetas a la investigación biomédica, ha concedido una ayuda a un grupo de investigación de una Universidad británica por un importe de unos 600 millones de pesetas, prácticamente el doble de lo que el FIS dedicó en 1981 a ese tipo de investigación, aunque en 1985 haya superado los 1.000 millones de pesetas. Por otro lado, las ayudas del FIS a las que antes nos hemos referido son de pequeña cuantía, normalmente cantidades que varían entre 500.000 y 1.500.000 pesetas. Las ayudas que cuentan con cantidades superiores a 3 millones de pesetas son más bien raras, aunque existía alguna de unos 8 millones adjudicada a un solo instituto.

El FIS, creado en 1980, se orienta fundamentalmente hacia la potenciación de la investigación biomédica en centros hospitalarios y departamentos universitarios o del CSIC relacionados con la medicina y contribuye igualmente a la importante labor de formación de especialistas mediante programas de becas de corta y larga duración, tanto en centros españoles como del extranjero. Los trabajos subvencionados que se van desarrollando, son presentados en reuniones científicas que anualmente se organizan en diferentes ciudades españolas y en donde se tiene ocasión de contrastar resultados y en cierto modo apreciar el progreso que se va alcanzando.

La interesante trayectoria del FIS, a pesar de los problemas internos del Instituto de la Salud, que con frecuencia se reflejan en retrasos a veces exagerados de la percepción de ayudas y becas, hace concebir a muchos esperanzas de una auténtica potenciación de esta clase de investigaciones, sobre todo al enlazar con alguno de los artículos que recoge la Ley de Sanidad.

Por otra parte, el Ministerio de Sanidad actualmente realiza gestiones para transformar el FIS en el que parece se va a denominar Instituto de Investigaciones Biomédicas Carlos III, con amplias aspiraciones científicas en el contexto de la sanidad nacional y que podría suponer un gran fortalecimiento de todo aquello que se relacione con la ciencia, en el ámbito de la biomedicina en España.

Aunque hemos hecho referencia a las ayudas del FIS, nos parece importante destacar que la mayor parte de las investigaciones biomédicas que se realizan en España son subvencionadas por la Comisión Asesora de Investigación Científica

y Tecnológica (CAICYT). La Comisión Asesora que ya cuenta con casi 25 años de historia, ha ido potenciándose sin cesar a lo largo de los últimos cinco años. Aunque la CAICYT puede ser modificada desde el punto de vista de su estructura por la entrada en vigor de la Ley para el Fomento de la Investigación Científica y Tecnológica, no cabe duda de que está desempeñando una importante función en España, al gestionar un 50 por ciento de los fondos financieros de investigación que se adjudican por mecanismos competitivos y que son en la actualidad alrededor de 14.000 millones de pesetas.

Las cantidades que maneja la CAICYT son consideradas por muchos como deficientes y escasas. Si nos atenemos a datos ofrecidos en una de las últimas Memorias publicadas, la de 1983, encontramos que, de los 8.530 millones de pesetas solicitados por los investigadores, sólo han podido ser asignados 2.808, es decir, algo más del 30 por ciento de las cantidades solicitadas. Nos interesa ahora especificar que, de esos 2.808 millones concedidos, un 19 por ciento fue adjudicado al área de Ciencias Médicas y un 23 por ciento a la de Ciencias Biológicas en donde una importante proporción de las ayudas pueden considerarse también relacionadas con el ámbito de la biomedicina. Por otro lado, en 1983 también se concedieron ayudas para la dotación de infraestructura en universidades y otros organismos de investigación: De una suma total de 18.011 millones solicitados, de los que suponemos que sectores biomédicos significaban una importante proporción, los hospitales apenas llegaban a un 3 por ciento, siendo el 80 por ciento de las solicitudes provenientes de las universidades y un 10 por ciento de otros OPIS. Al final, sin embargo, sólo se concedieron 1.071 millones para los fines de dotación de infraestructura mencionados, dedicándose un 66 por ciento a la dotación de equipos en universidades y un 16 por ciento al CSIC, mientras que una amplia gama de organismos recibieron el restante 18 por ciento.

Actividades científicas en los hospitales

Nos parece oportuno traer a colación ahora, los datos proporcionados por una encuesta realizada en los hospitales de la Seguridad Social mediante la que se ha intentado recabar información sobre la organización e infraestructura científica y los resultados de su actividad investigadora. El trabajo fue realizado gracias a una ayuda concedida a un equipo de especialistas encabezado por el Dr. José Luis Peset del Instituto «Arnau Vilanova» del CSIC (Pezet, 1986). La encuesta, realizada en 31 hospitales, fue completada con visitas a 18 centros, repartidos por toda la geografía española. Aunque el trabajo realizado y la información obtenida mediante las encuestas se puede considerar de gran interés, los mismos autores reconocen los fallos producidos como consecuencia principalmente de que la estrategia utilizada no haya sido la más adecuada, ya que los centros que investigan en esta clase de hospitales tienen una organización enormemente dispar. La falta de suficiente información previa también ha proporcionado dificultades de interpretación de los resultados.

Los autores que han realizado el proyecto han llegado a la conclusión general de que «hay serios problemas en la investigación de la Seguridad Social y que el reconocimiento de los mismos puede dar como resultado su mejora y solución». En cualquier caso, interesa destacar que entre los objetivos del estudio se pretendía realizar un inventario de los recursos científicos en investigación sanitaria,

tanto de carácter biomédico como clínico y de salud. Igualmente se aspiraba a la realización de una valoración cuantitativa y cualitativa de la producción científica en estas áreas, así como al establecimiento de directrices para la definición de prioridades en la investigación biomédica y sanitaria. Los resultados presentes, no cabe duda, pueden ofrecer un principio de marco o de base para la realización de una política científica, al Ministerio de Sanidad y Consumo a través del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social.

Como es de esperar que sin tardar mucho los responsables del FIS hagan público un informe completo del interesante estudio realizado por el Dr. J. L. Peset y colaboradores, nosotros nos reduciremos, en esta memoria, a recoger y comentar algunos de los resultados más sobresalientes y a resumir las conclusiones.

Los hospitales de la Seguridad Social cuentan con aparatos y equipos para la investigación científica sumamente deficientes y desfasados cuya sustitución y ampliación es una exigencia inmediata. Todo lo que permita facilitar la adquisición de estos equipos a unos precios razonables redundará en beneficio de la investigación hospitalaria. La adquisición de libros y revistas, mediante fórmulas adecuadas que supongan abaratamiento de costes y rapidez de adquisiciones, mejoraría extraordinariamente el ambiente investigador.

La falta de personal investigador en los hospitales, constituye otro de los graves problemas que arrastra la investigación hospitalaria. En la actualidad, la carga asistencial de los hospitales que aumentan continuamente, supone una seria limitación para el intento de cualquier mejora en el campo de la investigación y de aquí que se considere aconsejable establecer fórmulas que permitan una mayor dedicación del personal médico a la investigación, en cada especialidad. También se recomienda la creación de la figura del «residente de investigación» así como la contratación de personal capacitado para la investigación. La recuperación de personal investigador actualmente en el extranjero podría suponer otra fórmula útil para comenzar un intento de mejora de los niveles investigadores de los hospitales. La flexibilidad en la movilidad e intercambios del personal investigador de los centros podría suponer una política científica de gran trascendencia para estos hospitales de la Seguridad Social y para la potenciación de las actividades investigadoras.

Debería de tenerse en cuenta todo un conjunto de medidas encaminadas a la mejora de adquisición de recursos económicos a nivel de los grandes y medianos hospitales. Posiblemente se impone una contribución más definida y continuada del FIS en los hospitales para fines de investigación, lo que permitiría el establecimiento de programas de investigación sin la amenaza actual de falta de recursos económicos para su desarrollo. La agilización de las convocatorias y las concesiones de ayudas del FIS en la línea que actualmente se persigue, contribuirá sin duda a una mayor eficiencia de los recursos destinados a finalidades de investigación. Por otra parte, una proporción de los cuantiosos fondos que se manejan en los hospitales deberían ir dirigidos a objetivos concretos de investigación, lo que sin duda redundaría en un importante beneficio de los centros.

En uno de sus últimos apartados referidos a las conclusiones del proyecto que comentamos, se hace especial hincapié en la coordinación y control de las actividades investigadoras, sobre la base del demostrado interés y entusiasmo encontrado entre los modestos equipos de investigación existentes en los centros hospitalarios. De aquí el que la profundización en el conocimiento de la problemática investiga-

dora que afecta a los centros sea un paso fundamental para seguir adelante en el fortalecimiento de las actividades investigadoras. Intentar coordinar la investigación que se realiza en los diferentes hospitales ha de constituir una acción prioritaria, basada lógicamente en un mejor conocimiento y en una mayor información a los demás, de lo que se realiza en determinados hospitales. El establecimiento de líneas prioritarias de investigación en los hospitales puede constituir otra forma de potenciar áreas científicas con que deberían contar los centros. La búsqueda de calidad en las investigaciones que se realicen pueden y deben constituir acciones preferentes encaminadas a una mejora apreciable en las actividades científicas de los centros.

Hace especial hincapié el informe en aspectos relacionados con la disponibilidad de locales y laboratorios adecuados para la realización de la investigación en los mismos hospitales. A este respecto se ha de decir que existen grandes diferencias entre los diferentes centros hospitalarios financiados por la Seguridad Social. Por un lado, algunos grandes hospitales han contado, desde su creación, con áreas definidas de investigación en donde especialistas dedicados a estos fines han venido desarrollando una investigación generalmente de altura con amplio reconocimiento nacional y hasta internacional. Ejemplos de esta clase los constituyen principalmente la Clínica Puerta de Hierro, el Centro Ramón y Cajal, la Clínica Jiménez Díaz y el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, a los que se podría añadir los Hospitales La Fe, Bellvitge, Nuestra Señora de Covadonga, Valle de Hebrón, Marqués de Valdecilla, Juan Canalejo, Virgen de la Salud y La Paz.

Otros hospitales en número más elevado, han contado sólo con ayudas ocasionales y no siempre orientadas por completo a acciones de investigación, pero que en cualquier caso han representado pasos decisivos de mejora de la investigación. Muchos de estos últimos centros, de haber recibido ayudas importantes más continuadas, no cabe duda que podrían encontrarse en una situación investigadora mucho más favorable que la que actualmente disfrutan en el país.

A título meramente informativo nos parece oportuno recoger un resumen de la labor científica efectuada a nivel de 21 grandes hospitales de la Seguridad Social entre 1980 y 1983, que ha sido recogida en las encuestas del trabajo del Dr. J. L. Peset y colaboradores (1985): Tesis doctorales 243; Tesinas de Licenciatura 360; Trabajos en revistas españolas 2.574; Trabajos en revistas extranjeras 900; Comunicaciones a Congresos Nacionales 3.207; Comunicaciones a Congresos Internacionales 791; Publicación de libros 91; Capítulos en libros 349; Revisiones bibliográficas 178; Conferencias nacionales 1.966; Ponencias en Congresos Nacionales 553; Conferencias en el extranjero 300 y Ponencias en Congresos Extranjeros 124. Un análisis detenido de las labores científicas de cada uno de los 31 hospitales de la Seguridad Social, de cuya información se dispone, sitúa a algunos de ellos en lugares claramente privilegiados y en orden de importancia son la Clínica Puerta de Hierro, la Clínica Jiménez Díaz y los Hospitales Miguel Servet y de la Santa Cruz y San Pablo, seguidos por los Hospitales Nuestra Señora de Covadonga y Marqués de Valdecilla. La labor de estos dos últimos centros es digna de resaltar, máxime cuando sus actividades no han contado con cantidades importantes, dedicadas a investigación, provenientes del exterior.

La financiación para investigación se encuentra igualmente diferenciada siendo las cantidades obtenidas del exterior muy importantes en algunos centros, mientras que en otros ha sido prácticamente insignificante. Así se aprecia que cuatro

grandes hospitales han recibido cantidades bastante importantes para investigación: La Clínica Puerta de Hierro alrededor de 63 millones de pesetas, procedente del FIS y 22 millones de otras procedencias; el Centro Ramón y Cajal 63 y 48 respectivamente; la Clínica Jiménez Díaz 54 y 44; el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, 27 y 65 millones respectivamente. Otros Hospitales como el de La Fe, el de Bellvitge y Nuestra Señora de Covadonga han recibido del FIS cantidades de 13, 10 y 8 millones respectivamente.

Como conclusión general nos parece oportuno subrayar la importancia de la investigación en los centros hospitalarios españoles, sobre todo ante las posibilidades de irradiación de ciencia y de elevación del nivel científico de los centros. Que los hospitales puedan contar con unidades acreditadas de investigación presupone el continuo flujo de nuevas ideas y corrientes científicas, que repercuten en las acciones clínicas. Por otro lado, si los hospitales pueden disponer de equipos de científicos en áreas diferentes y que trabajan en vanguardia, esto significa que reciben información actualizada a través de revistas y libros e implica la participación en reuniones y congresos científicos nacionales o internacionales en cada especialidad. Todo ello contribuirá necesariamente a que los médicos y colaboradores salgan de la rutina que impone la asistencia clínica diaria, rutina que puede ser la causa principal de la pérdida de nivel de los centros hospitalarios.

El impacto de la Sociedad Española de Bioquímica

Es un hecho que las actividades científicas desarrolladas desde finales de la década de los años cincuenta en el CSIC y más concretamente en el Centro de Investigaciones Biológicas de la calle Velázquez en Madrid, sirvieron para potenciar e irradiar a diferentes puntos de la geografía española unas pautas de actuación y un ejemplo de entrega a la Ciencia, labor a la que contribuyó extraordinariamente la creación de la Sociedad Española de Bioquímica cuyo primer presidente fue el Prof. Alberto Sols, quien sin duda se constituyó así en un símbolo de la especialidad en España. Hay que afirmar, sin embargo, que al desarrollo de la Bioquímica contribuyó de forma absolutamente decisiva la enseñanza de la especialidad que se impartía en la Universidad pero particularmente en la Facultad de Farmacia de Madrid, seguida por las de Barcelona, Granada y algunas más. Muchos jóvenes farmacéuticos comenzaron a integrarse y entusiasmarse con esta rama, y obtuvieron su doctorado realizando tesis doctorales tanto en Institutos del Consejo como en Departamentos de la Universidad.

Otro factor importante de ese «boom» producido en la Bioquímica fue sin duda la presencia del profesor Severo Ochoa con bastante frecuencia entre nosotros en las reuniones y congresos de la Sociedad Española de Bioquímica (Vázquez, 1986). Con su ejemplo y el entusiasmo mostrado al tomar parte muy activa en las sesiones científicas, sirvió para atraer la atención de muchos recién licenciados, procedentes mayormente de las Facultades de Farmacia y de Ciencias. En estas Facultades la labor de algunos profesores entre los que cabe destacar a D. Angel Santos Ruíz, sirvió para despertar el gran interés de los estudiantes por la bioquímica. La Sociedad Española de Bioquímica, reunión tras reunión, celebradas en diferentes ciudades universitarias españolas, fue abriendo brecha y señalando el camino. El fenómeno que se produjo fue excepcional y hoy, después de casi 25 años, la Bioquímica es la rama científica más floreciente de España con exce-

lentes investigadores esparcidos ya por toda la geografía española, publicando sus trabajos en revistas del máximo nivel. Los estudios bibliométricos efectuados tanto por el CSIC como por la Universidad, destacan claramente a la Bioquímica y la sitúan en vanguardia e incluso distanciada de otras ramas biológicas. Hoy salta a la vista la trascendencia de las pautas marcadas por la Sociedad Española de Bioquímica, apoyándose inicialmente en grupos científicos del Consejo y posteriormente de la Universidad. La formación de núcleos y centros de excelencia en el CIB, CBM, en Barcelona, Madrid, Sevilla, Salamanca, Oviedo, Santander, Valencia, etc., es ya una realidad de la que sólo se puede esperar lo mejor para bien de la biología molecular y campos afines. En cierto modo, la irradiación producida en estos años por la Bioquímica, no sólo se manifiesta en nuestro país sino también en el extranjero y más concretamente en los Estados Unidos en donde existen núcleos de científicos, dirigidos por jóvenes bioquímicos españoles, que trabajan en líneas de vanguardia como ya hemos manifestado con anterioridad.

La Sociedad Española de Bioquímica cuenta hoy con 450 socios de pleno derecho y alrededor de 750 adheridos, en su gran mayoría jóvenes científicos que inician sus actividades en el área de la Bioquímica, en grupos del CSIC o de la Universidad española. Afortunadamente se puede apreciar que el interés por el área y el empuje de la Bioquímica no cesan y cada vez toman más fuerza a juzgar por el gran número de solicitantes de becas tanto en las convocatorias del MEC como del FIS. En ambos organismos, las solicitudes de becas en el área bioquímica no sólo son las más numerosas, sino además las que van acompañadas de los mejores expedientes de jóvenes brillantes y valiosos que pueden hacer de la Ciencia española un campo sumamente fructífero.

El mismo estudio realizado por Sebastián (1984) nos muestra la distribución de becarios entre los diferentes ámbitos del CSIC. En el campo de la Biología y la Biomedicina se encuentra el 20 por ciento de los becarios, proporción muy próxima a la del ámbito conjunto de Matemáticas, Física y Química que es la máxima (22%). Por lo que se refiere a la titulación del personal becario del conjunto del CSIC, las dos terceras partes corresponden a biólogos y químicos; últimamente se puede observar un importante incremento de los biólogos y un claro descenso de los farmacéuticos. Al mismo tiempo se aprecia un escaso número de personal investigador en formación o ya formado que sea médico. Aparentemente, la baja presencia de médicos investigadores se acusa a nivel mundial, planteando serios interrogantes sobre el contenido de la investigación biomédica no sólo en el CSIC sino también en la Universidad. Creemos que algo habrá que hacer para atraer e incorporar médicos brillantes a los equipos multidisciplinarios. Queramos o no, tenemos que reconocer que la mayoría de las líneas de vanguardia en el área de la Biomedicina están atendidas y desarrolladas por científicos formados en Facultades de Ciencias (Biología y Químicas) y de Farmacia, aunque estos en claro descenso.

La revolución biológica y la Biomedicina

Los artículos publicados en los últimos años en el área de la Biología Molecular nos proporcionan información espectacular, y a veces revolucionaria, sobre el progreso de la Ciencia. Son muy significativos los debates que se producen en foros científicos y sociales muy diversos, a medida que la producción de materiales

importantes desde el punto de vista médico está llegando a ser una realidad. Sin embargo, la fabricación de productos biológicos, tales como la insulina y el interferón, por procedimientos de DNA recombinante, son el fruto de la investigación básica realizada en el pasado. El impacto producido por la aplicación de los diferentes tipos de interferón en la lucha contra el cáncer ha despertado un interés inusitado. La producción de vacunas contra la fiebre aftosa y la hepatitis B, por ingeniería genética, se encuentra ya en fase de ensayo y las expectativas existentes son igualmente apasionantes. La mayor aspiración de toda una generación de biólogos moleculares altamente especializados ha sido tratar de desvelar los procesos que regulan la expresión de los genes en los organismos superiores, después de lo ya logrado con bacterias y virus, en años recientes, que es realmente impresionante. Hace solamente una década, parecía impensable que pudiéramos llegar a saber cómo está controlada la expresión genética en la célula eucariótica, al menos con el detalle que hoy se conoce en el caso de las bacterias. La genética clásica de los organismos superiores ha estado limitada por una serie de factores entre los que se pueden mencionar la complejidad del genoma animal, que es unas mil veces más complejo que el de las bacterias, su largo tiempo de generación, la dificultad del manejo de poblaciones homogéneas y el hecho de ser organismos normalmente diploides, lo que dificulta considerablemente el aislamiento de las mutaciones recesivas.

Los avances recientes, que a primera vista podrían parecer simples pero que al mismo tiempo son revolucionarios, han echado por tierra los pesimismoes y han producido un decidido impulso en la tecnología de la Biología Molecular. La introducción de la metodología del DNA recombinante ha eliminado el primer problema de la complejidad del genoma. Ahora es posible aislar un gen, de cualquier organismo, con sólo realizar la hibridación del DNA o del RNA complementario de ese gen. Estos métodos han hecho posible un análisis estructural del material genético y nos han proporcionado información valiosa sobre los genes de los organismos eucarióticos, antes desconocidos.

Por otro lado, el rápido desarrollo de la metodología de secuenciación del DNA, tan inteligentemente ideada por el doblemente laureado con el Nobel, Frederic Sanger, en la Universidad de Cambridge, y por Gilbert, en la Universidad de Harvard, ha hecho posible la determinación de la secuencia nucleotídica completa de varios genes. Posteriormente, la comparación de las secuencias de muchos genes ha indicado cuales eran las secuencias de DNA comunes a todos ellos.

A pesar de estos avances, se impone el estudio de la función de los genes y por ello la Biología Molecular ha combinado técnicas bioquímicas con las clásicas de la genética bacteriana, lo que nos ha proporcionado un más profundo entendimiento de las funciones de los genes bacterianos. La demostración de que, en determinadas condiciones, las células animales pueden tomar del medio DNA exógeno, ha abierto la posibilidad de ensayar la función de los genes, primero mediante una manipulación del gen en cuestión y después por su introducción en una célula animal, si bien es esencial que la célula exprese el DNA exógeno de una manera específica.

La Biología Molecular ha proporcionado en las últimas décadas resultados con frecuencia sorprendentes e inesperados, haciendo que este campo sea enormemente productivo y en pleno desarrollo. Se encuentra posiblemente en un momento caracterizado por un nivel de actividad y emoción sin precedentes. Las dos tecnologías

mencionadas, la clonación de genes y la rápida secuenciación del DNA, han abierto amplios campos de investigación, de especial interés para la Medicina y en general para la Humanidad. El primer avance, el DNA recombinante, ha hecho tan fácil el aislamiento y el estudio de la estructura de genes eucarióticos, como lo era anteriormente el estudio de los genes bacterianos. Al mismo tiempo, el desarrollo de técnicas rápidas para secuenciar el DNA, desarrolladas en universidades inglesas y americanas, ha hecho posible determinar la estructura molecular de genes eucarióticos, un logro apenas imaginable a finales de los años sesenta.

Es bien sabido que la actual tecnología de esta revolución biológica, que según algunos sólo está comenzando, tiene su origen en la genética bacteriana y en la enzimología. Como ya hemos apuntado, las investigaciones de Biología Molecular se enfocan ahora hacia los organismos superiores, sin olvidar que las bacterias, y más concretamente *E. coli*, siguen siendo un material esencial como recurso. Por eso conviene recordar que la tecnología del DNA recombinante deriva y depende de las elegantes manipulaciones anteriores de la genética bacteriana. Son precisamente estos materiales e instrumentos de investigación biológica los que en combinación con el uso de enzimas específicos de restricción y modificación, altamente purificados y dispensados ya comercialmente, está proporcionando resultados absolutamente espectaculares que hacen que la competencia entre los científicos se haya incrementado considerablemente, en una auténtica carrera hacia el conocimiento y la obtención de resultados, tan prometedores para la Medicina, como los que se están produciendo.

Tomando en consideración todo lo expuesto, a nadie puede extrañar la afirmación de que el progreso alcanzado en la confección de mapas genéticos durante los últimos años, es impresionante.

La aplicación de la tecnología del DNA recombinante y el análisis con enzimas de restricción, para realizar el mapa de los genes humanos, ha permitido descubrir una nueva clase de variantes genéticas, totalmente inesperadas, que se comportan como verdaderos rasgos mendelianos y están distribuidas en las poblaciones como ejemplos clásicos de polimorfismos genéticos comunes.

Actualmente existen más de 100 enfermedades genéticas consideradas que se heredan de la misma manera que la hemofilia y que, por ello, deben ser atribuidas a mutaciones génicas a lo largo del cromosoma X. Entre estas enfermedades figuran la distrofia muscular, numerosas formas de retraso mental y varias deficiencias de enzimas en los glóbulos rojos de la sangre, que están asociadas a formas graves de anemias hemolíticas.

Al menos teóricamente, los portadores silenciosos de mutaciones desfavorables podrían ser reconocidos si hubiere casos o pruebas de variación genética común en las regiones vecinas del DNA para cada una de ellas. Como hemos dicho antes, los datos recogidos durante los últimos años sugieren que tal cantidad de variación del DNA existe ciertamente y que podría ser fácilmente identificada, si se dispusiese de los instrumentos biológicos adecuados para su detección. Además, las estrategias experimentales antes referidas pueden aplicarse también a las construcción de mapas de todos los otros cromosomas humanos y por ello actualmente se ha provocado una actividad febril en muchos laboratorios, distribuidos por todo el mundo, en busca de sondas moleculares idóneas para detectar cualquier tipo de enfermedad heredada.

Según todo lo que acabamos de decir, podría pensarse que esta búsqueda de enfermedades genéticas es una especie de actividad médica negativa, en el sentido de que su identificación usualmente conduce a la eliminación del futuro paciente más que a la curación de la propia enfermedad. Sin embargo, aunque esto es así en el momento actual, es muy probable que la situación cambie muy pronto a mejor, una vez que se conozcan bien los mecanismos precisos mediante los cuales interaccionan los genes entre sí y con su entorno y tal vez cómo interfieren. De esta manera podremos aprender a prevenir o corregir los efectos de la enfermedad provocados por un cambio ocasional genético o del entorno, que altera el ajuste requerido por cada organismo vivo para sobrevivir sano en su ambiente ecológico. Muchos de los agentes ambientales de enfermedad (bacterias, virus, agentes tóxicos de todo tipo) han sido identificados y se lucha contra ellos. Ahora poseemos las herramientas adecuadas para empezar a conocer con más detalle la naturaleza de nuestra constitución genética. Este conocimiento es obviamente de importancia crítica para determinar la predisposición de cada individuo a las enfermedades (incluidos los tumores) y para diseñar las medidas adecuadas a adoptar para su prevención.

El reto de la ingeniería genética: El desarrollo actual de la Biotecnología

La facultad de unir material genético de cualquier origen y propagar estos elementos recombinados en células bacterianas o animales ha producido un considerable cambio en el campo de la genética. Con la introducción del DNA recombinante, ahora por primera vez, se dispone de un método que nos permite cruzar fronteras evolutivas y cambiar genes entre organismos que nunca con anterioridad han tenido contacto genético (Berg, 1976). Como consecuencia de estos avances, se produce lo que muchos han considerado una revolución de nuestro entendimiento de la estructura y forma de funcionamiento de la maquinaria genética de las células vivas.

Las aplicaciones prácticas de estos avances a la Medicina, Industria, Agricultura, etc., han comenzado a tener lugar más recientemente, pero son enormemente prometedoras y en ellas se tienen puestas grandes esperanzas. Un beneficio potencial de la ingeniería genética está conduciendo a la modificación directa e incluso a la construcción de nuevas clases de constituciones genéticas para animales, plantas y eventualmente el hombre. De hecho, genes de virtualmente cualquier organismo pueden ser situados en el interior de otro sin relación alguna. El mismo Paul Berg ya anunciaba en 1976: «Ver likely any kind of gene can be introduced from any organism into *E. coli* and eventually, presumably, into other organisms».

Aunque la trascendencia de esta clase de investigaciones tan revolucionarias puede ser fácilmente apreciada a nivel de la industria farmacéutica, sin embargo el mayor impacto de la tecnología del DNA recombinante «in vitro» podría ser el entendimiento de las causas básicas de la enfermedad para proporcionar luz, por ejemplo, a los mecanismos fundamentales de la oncogénesis, para aclarar los mecanismos de la resistencia natural a los virus y así como para conocer las enfermedades de naturaleza genética.

A la vista de lo mencionado, nadie duda hoy de que se vive un período de rápido progreso en Biología Aplicada, con avances importantes gracias al uso de

las técnicas del DNA recombinante y a la introducción de los hibridomas y los anticuerpos monoclonales, utilizados ya ampliamente para diagnóstico.

Se puede decir que la clave de toda este dinamismo son unas 150 ó 200 compañías, en su mayoría nuevas y de reducido tamaño, pero muy activas. El éxito de las más prestigiosas, como es el caso de Genentech, que cuenta con un record en la creación de nuevos productos, se debe a la forma de seleccionar proyectos de interés aunque también se debe a la política de atraer y seleccionar el personal científico de elevado nivel: Las mejores características de un ambiente académico, incluida la posibilidad de publicar, son cuidadosamente conservadas. Como alguien ha dicho, en las condiciones ordinarias en la Universidad, en la Industria o en la Administración, un científico sólo tiene oportunidad de manifestar una parte de su potencial: Distracciones de todo tipo, demasiadas responsabilidades, interrupciones y choques personales, conflictos administrativos y falta de motivación son factores que juegan en contra de la eficiencia y de la productividad científica. Las organizaciones que pueden superar estos problemas y que cuentan con abundancia de medio, necesariamente tienen que ser más productivas y así superar a sus rivales y competidores.

La investigación industrial nos demuestra que la síntesis de un producto a escala de laboratorio es sólo un pequeño paso hacia la comercialización de una determinada droga. El proceso ha de iniciarse con el conocido «scaled up», con la realización de ensayos clínicos con frecuencia largos y costosos y finaliza con la obtención de la autorización de la FDA para realizar el intento de su comercialización con éxito. Estos pasos requieren entre 4 y 10 años dependiendo de la complejidad del proceso y del producto a obtener, junto con una inversión de 10 ó 15 millones de dólares. Muchos productos se obtienen en reducido volumen pero a elevados precios, única forma de que sean medianamente rentables. Es un hecho que las pequeñas compañías seleccionan muy bien los nichos ecológicos viables y rentables para sobrevivir y crecer.

Las grandes compañías farmacéuticas de tipo clásico, las químicas, las del petróleo y otras firmas industriales están intrigadas con la potencialidad de la Biotecnología. En general están tratando de reconvertirse para aprovechar al máximo su fuerza económica, sus facultades de producción, las capacidades legales y sus conocimientos mercantiles. Incluso en ciertos casos están tratando de construir su «internal research competence». Entre tanto, las pequeñas compañías se mueven y avanzan a un ritmo impresionante basándose en la explotación de las potencialidades de sus conocimientos y experiencia. Como Philip Abelson, editor de la revista «Science» ha afirmado, las nuevas firmas biotecnológicas se están constituyendo en importantes máquinas para el progreso, cruciales para establecer y mantener «a fast tempo» par la revolución biológica y sus aplicaciones.

Hemos podido apreciar en los párrafos anteriores, algunos de los avances obtenidos en la industria farmacéutica que se podría considerar de naturaleza clásica y ampliamente extendida en las últimas décadas por todo el mundo. El desarrollo reciente de técnicas modernas de manipulación genética ha dado origen, sin embargo, a una gran variedad de posibilidades para la producción dirigida de metabolitos de especial interés clínico. Y es precisamente la aplicación de técnicas un tanto sofisticadas, a un elevado número de industrias que utilizan principalmente microorganismos como factorías naturales, en donde se llevan a cabo reacciones químicas muy complejas con una elevada eficiencia, lo que ha producido formida-

bles resultados que, en parte, han servido para dar lugar a una auténtica revolución industrial sin precedentes.

El desarrollo tan espectacular que casi de modo simultáneo han tenido en los últimos años diversas disciplinas fundamentales de la Biología, ha dado paso a la concepción y desarrollo de unas nuevas tecnologías que han ampliado considerablemente el espectro de posibles aplicaciones de los seres vivos con fines industriales. Es por ello por lo que actualmente se habla de Biotecnología Moderna en la que se reúnen avances recientes enmarcados fundamentalmente en dos sectores: a) Tecnologías para el desarrollo de nuevos microorganismos industriales, en la práctica especies modificadas en su constitución genética y con características industriales nuevas o superiores a las de los organismos ya en uso dentro de la industria de fermentación. b) Tecnologías para el desarrollo de nuevos procesos, algo que en realidad comprende un conjunto de nuevas técnicas de producción y catálisis, nuevos métodos de análisis químicos y nuevas tecnologías de purificación de productos industriales. Es por todo esto por lo que la revolución tecnológica actual tiene repercusiones tanto en el desarrollo de nuevos sistemas productivos como en las propias técnicas de producción (Ros, 1986).

Durante los diez últimos años, espectaculares avances en la posibilidad de seleccionar y manipular el material genético han sembrado un interés sin precedentes en relación a la utilización industrial de los microorganismos vivos.

Después de la primera inserción directa de DNA foráneo en un microorganismo hospedador, realizada con éxito en 1973, los investigadores científicos de los Estados Unidos y de otros países han empezado a reconocer el potencial que supone el poder dirigir la maquinaria celular para desarrollar nuevos y mejores productos y procesos, en una amplia diversidad de sectores industriales. Las aplicaciones industriales potenciales de estas nuevas técnicas genéticas incluyen la producción de nuevos alimentos, drogas y productos químicos, la degradación de desechos tóxicos y la mejora de los productos agrícolas. Por tanto estas nuevas técnicas pueden producir un enorme impacto económico en las industrias de todo el mundo.

Alrededor de 1976, en Estados Unidos se formaron muchas pequeñas empresas con el fin específico de desarrollarse utilizando el cuerpo creciente de conocimientos básicos de biología molecular y para explotarlos con fines lucrativos. Además las grandes compañías americanas, japonesas y europeas relacionadas con una amplia gama de sectores industriales, ampliaron sus programas de investigación y desarrollo con el fin de incluir las nuevas técnicas genéticas. En Estados Unidos las inversiones del sector privado para comercializar estas nuevas técnicas superaron en 1983 los mil millones de dólares.

Es evidente la posición competitiva de Estados Unidos con respecto a Japón y cuatro países europeos, la República Federal Alemana, el Reino Unido, Suiza y Francia, que considera que son los principales competidores en el desarrollo comercial de la «nueva biotecnología». Aunque Estados Unidos suele ser el país líder a nivel mundial, tanto en ciencia básica como en el desarrollo comercial de la nueva biotecnología, la preminencia inicial de las compañías americanas en la comercialización de la nueva biotecnología, no está asegurada. Japón y otros países han identificado la nueva biotecnología como un área prometedora de crecimiento económico y por ello han invertido mucho en investigación y desarrollo en este campo.

La biotecnología, definida en términos amplios, incluye cualquier técnica que utilice organismos vivos o partes de los organismos para fabricar o modificar pro-

ductos, para mejorar plantas o animales o para desarrollar microorganismos para usos específicos. Los procesos biológicos y los microorganismos han sido utilizados con gran éxito a lo largo de la historia y con los años se han ido haciendo cada vez más sofisticados. Desde el comienzo de la civilización el hombre ha seleccionado deliberadamente los organismos que mejoraban la agricultura, la cría animal, la fabricación del pan y de la cerveza. Más recientemente, un mejor conocimiento de la genética ha conducido a aplicaciones más efectivas de la genética tradicional en campos tales como la producción de antibióticos y de productos químicos.

La biotecnología tiene la profundidad y la capacidad técnicas de cambiar a la comunidad industrial del siglo XXI, debido a su potencial para producir cantidades prácticamente ilimitadas de:

- Sustancias de las que nunca se había dispuesto antes.
- Productos que se obtienen normalmente en pequeñas cantidades.
- Productos que cuestan sustancialmente menos que los productos fabricados por los métodos existentes de producción.
- Productos que son más seguros que los ahora disponibles.
- Productos hechos a partir de materias primas que pueden ser muy abundantes y menos caras que las ahora utilizadas.

En virtud de su amplio potencial de aplicaciones, la biotecnología está próxima al centro de muchos de los principales problemas del mundo como la malnutrición, la enfermedad, la disponibilidad y el costo de la energía y la polución. Las promesas de la biotecnología, son la causa por la que los países desarrollados del mundo han comenzado una competitiva batalla para comercializar sus aplicaciones.

La industria de la agricultura animal abarca compañías dedicadas a la fabricación de productos, a la prevención y control de enfermedades animales, a la promoción del crecimiento y a la mejora genética de la cría animal. Las compañías que dominan la producción de la mayor parte de los productos para la sanidad animal están ya establecidas en USA y otras son compañías farmacéuticas y químicas extranjeras. La mayoría de estas compañías tienen redes globales de comercialización y distribución y emprenden la producción de drogas animales como una diversificación de sus actividades principales. En los últimos años, la llegada de la biotecnología, la creciente industrialización de la agricultura animal y el cambio de los hábitos dietéticos en los países extranjeros han incrementado la demanda de mejoras en los productos antiguos y de productos completamente nuevos. Las nuevas firmas en biotecnología pueden tener que desempeñar un importante papel en la expansión de los mercados de productos de sanidad animal.

Más de sesenta compañías de USA se sabe que andan tras las aplicaciones de la biotecnología en relación con la sanidad animal. El 56 por ciento de estas compañías son firmas nuevas y tiene especial relieve el papel que parecen estar desempeñando en tres sectores principales de la industria: productos para diagnóstico, promotores del crecimiento y vacunas.

La industria agrícola vegetal comprende compañías implicadas en actividades de investigación y desarrollo para modificar características vegetales específicas (por ejemplo, la tolerancia al stress, el contenido nutritivo, el rendimiento y la tasa de crecimiento) o para modificar características de microorganismos que podrían ser importantes para la agricultura (por ejemplo, la fijación del nitrógeno, la supresión de enfermedades y la producción de insecticidas). La importancia

de las plantas como fuente de alimento y como recursos renovables y el potencial de la biotecnología para alterar las características vegetales ha atraído a un variado conjunto de firmas hacia la industria de la agricultura vegetal.

Compañías de los Estados Unidos establecidas, procedentes de industrias que van desde la alimentaria a las farmacéuticas, son las que dominan en cuanto a inversiones económicas para I+D en biotecnología dentro de la agricultura. Las industrias químicas americanas que han hecho considerables inversiones internas para investigación en biotecnología relacionada con las plantas son, entre otras, American Cyanamid, Dow, Allied, DuPont y Monsanto. Estas compañías ya producen pesticidas y herbicidas químicos y ya hacen investigaciones con técnicas de biología vegetal y molecular encaminadas a aumentar la resistencia de las cosechas a estos productos.

La industria química especializada promete ser más competitiva a medida que se vaya desarrollando la biotecnología, ya que una gran cantidad de compañías, tanto de Japón como de la República Federal Alemana, así como de USA, esperan pasar de ser industriales dedicadas a producir productos corrientes, a producir otros más especiales y de mayor rendimiento.

Las compañías implicadas en la investigación biotecnológica han aumentado y ampliado las demandas situadas sobre la infraestructura que tradicionalmente ha proporcionado reactivos bioquímicos, instrumentos y software para la investigación y la producción biológicas. A medida que se ha ido produciendo la escalada en la producción de productos de la biotecnología, la demanda de estos productos así como de nuevos instrumentos, ha ido y seguirá aumentando.

Los Estados Unidos con una gran variedad de compañías que aportan reactivos, instrumentos y «software» posee el más potente sector de apoyo a la biotecnología, en el mundo. El sector norteamericano de apoyo a la biotecnología se caracteriza por un gran número de pequeñas firmas especializadas que compiten en mercados de productos especializados tales como los reactivos biológicos usados para investigación con DNA recombinante, y por varias firmas de tamaño medio o grandes que producen instrumentos analíticos y preparativos así como equipos para procesos biológicos, para mercados más amplios y variados.

Cuando la finalidad son los análisis, existen según la OTA tres áreas de productos que se piensa que tienen significativas implicaciones a corto plazo, en los avances de las investigaciones y del desarrollo técnico con el campo de la biotecnología. Son estos:

— Reactivos bioquímicos utilizados específicamente para la investigación con DNA recombinante (por ej., oligonucleótidos y enzimas de restricción).

— Instrumentos usados en I+D (por ej., sintetizadores de DNA y de péptidos) y aparatos de separación y purificación (tales como HPLC, etc.).

— «Software» diseñado para que funcionen los microprocesadores que automatizan instrumentos así como para analizar secuencias de DNAs y de proteínas en bancos de datos.

La disponibilidad de reactivos de calidad, tales como oligonucleótidos (fragmentos de DNA) y enzimas de restricción (enzimas usados para cortar el DNA) es crucial para mantener el rápido desarrollo del campo de la nueva tecnología y para hacerlo viable a gran escala. Entre 1980 y 1990 las ventas de productos químicos de origen biológico para la síntesis de DNA y péptidos en Estados Unidos, se calcula que aumentarán a un ritmo anual del 20 por ciento. Se espera que

a medida que se realice más investigación las ventas suban. El mercado total de DNA sintético de 1983-1984 se calcula entre 3 y 4 millones de dólares y se espera que las demandas aumenten, del 25 al 30 por ciento, cada año.

El campo de la instrumentalización, según la OTA, incluye todos los instrumentos usados en biotecnología desde el análisis y síntesis de moléculas de DNA hasta la vigilancia y control de la separación y purificación a gran escala de productos biológicos comercialmente importantes.

De especial importancia para el ritmo del desarrollo biotecnológico son los instrumentos recién diseñados o recién modificados que se ajustan a necesidades especiales de la investigación y producción biotecnológica. Dos de las más importantes áreas en cuanto a instrumentos son las relacionadas con la síntesis de DNA y péptidos y la de instrumentos para elaboración por métodos biológicos y para hacer purificaciones. La automatización va a ser necesaria para desarrollar bioprocesos más eficientes y para reducir los costos de la producción biológica.

El «software» controla todos los procesos automatizados por microprocesadores. Sus aplicaciones actuales en biotecnología son amplias y van desde la manipulación de datos de secuencias del DNA, contenidas en bancos de datos, a la ordenación automática de bases de nucleótidos para sintetizar trozos de DNA, el modelado de estructuras de proteína y la vigilancia y control de bioprocesos a gran escala. A nivel analítico, se espera que a través de los avances técnicos de la automatización, la purificación de péptidos y de fragmentos de DNA se haga cada vez más sofisticada.

El desarrollo de la biotecnología está todavía en un estado inicial y la competencia en el momento actual, tanto en los Estados Unidos como en otros países, está en gran parte en la investigación y en el desarrollo temprano de productos (por ej., en la selección de vectores y expresión de genes). El desarrollo y la comercialización no han progresado todavía hasta un punto en que la competición entre los que comparten un mercado sea preocupante. En el estado presente de investigación intensiva en biotecnología, las nuevas firmas en biotecnología (NBFs) están proporcionando a Estados Unidos enormes ventajas competitivas en biotecnología, a través de sus aportaciones a la innovación. En las etapas iniciales de una tecnología, las pequeñas firmas de USA tienden a dominar una industria y contribuyen al máximo a la innovación de productos. Como grupo, son las pequeñas compañías las que con más rapidez y éxito han tomado las tecnologías del laboratorio y las han adaptado a la producción en gran escala. Las pequeñas firmas son mucho más agresivas en el mercado que las compañías ya establecidas, que no tienen esa movilidad y versatilidad. Cuando una tecnología ya madura, las compañías establecidas empiezan a jugar un gran papel en la innovación, así como en la producción y comercialización.

La comercialización de la biotecnología en USA y otros países se caracteriza actualmente por un gran número de compañías, muchas pequeñas, algunas medianas y muchas grandes, que aplican la biotecnología a una gama muy estrecha de productos. La mayoría de los productos son farmacéuticos, fabricados por la tecnología del DNA recombinante, y anticuerpos monoclonales para diagnóstico.

La fortaleza competitiva de los Estados Unidos en biotecnología podrá probarse cuando se inicie la producción a gran escala y surjan los problemas de los bioprocesos. Los japoneses poseen amplia experiencia en bioprocesos y docenas de antiguas compañías de biotecnología, de una variedad de sectores industriales

del Japón, esperan poder utilizar la nueva biotecnología como una plataforma para entrar, de forma provechosa y creciente, en los mercados de productos farmacéuticos. Las compañías japonesas, que ya dominan el mercado de aminoácidos producidos biológicamente, son también los principales competidores en la industria de antibióticos. En el futuro pueden dominar también el mercado de productos especializados químicos y farmacéuticos.

Los mercados farmacéuticos serán el primer campo de pruebas para la fuerza competitiva de los Estados Unidos. La competencia internacional será intensa y las compañías americanas de drogas y productos químicos, así como algunas nuevas (NBFs) competirán no sólo con las compañías japonesas sino con las principales compañías farmacéuticas de Europa Occidental, todas las cuales esperan recuperar sus inversiones en biotecnología, a través de un amplio mercado internacional.

Es probable que la biotecnología aumente el tamaño internacional de la industria farmacéutica a través de arreglos corporativos internacionales para combinar las vías de investigación, producción y licencias que más satisfagan las necesidades del mercado en varios países. Dado que la biotecnología ofrece posibilidades de crear nuevos productos farmacéuticos en grandes cantidades y a costos reducidos (por ej., interferones, hormonas del crecimiento, vacunas y otros modificadores de la respuesta biológica) y dado que hay muchas nuevas compañías implicadas en I+D farmacéuticos, las demandas de mercados menos fascinantes para productos tales como vacunas antiparazitarias, pueden tener mayores probabilidades de éxito que en años anteriores. Por tanto la biotecnología proporciona a la industria farmacéutica una gran variedad de posibilidades de nuevas fuentes de I+D.

Los fondos procedentes de los NIH han sido y continuarán siendo un instrumento para el desarrollo de la biotecnología para usos farmacéuticos. Estas nuevas técnicas biológicas han incrementado de forma espectacular los conocimientos de muchas enfermedades. Areas de investigación que según la OTA favorecerán a la innovación farmacéutica en biotecnología, son las siguientes:

- Clasificación de las funciones y mecanismos de acción de reguladores inmunitarios tales como el interferón y la interleuquina 2.
- Investigación del uso clínico de péptidos neuroactivos y de péptidos trombolíticos y fibrinolíticos.
- El desarrollo de mejores sistemas de distribución de drogas.
- La clasificación de los mecanismos de inmunidad adquirida, conduciendo a un mejor desarrollo del procedimiento de vacunas.
- Desarrollo de la capacidad de cultivar y un mayor conocimiento del ciclo biológico de los protozoos, parásitos más debilitadores del mundo.
- La adquisición y mejor conocimiento de la fisiología y la genética del cáncer.

A medida que la población mundial aumente, la agricultura necesitará proporcionar cada vez más alimentos. La biotecnología, según la OTA, puede aportar métodos y productos que mejoren la agricultura, de muchas maneras. En ganadería, la biotecnología ofrece promesas en las siguientes áreas:

- Diagnóstico, prevención y control de enfermedades de animales, con el uso de anticuerpos monoclonales para diagnosticar, vigilar y conocer mejor la enfermedad y el uso del DNA recombinante para expandir la farmacopea de vacunas y de otros productos sanitarios biológicos.

— Nutrición animal y promoción del crecimiento mediante el uso de hormonas de crecimiento y de aditivos a los piensos para mejorar la calidad de los alimentos para los animales y la salud animal.

— Para la mejora genética de los cruces de animales usando la tecnología de los anticuerpos monoclonales y del DNA recombinante para conocer mejor las bases de la productividad animal y de la resistencia a la enfermedad, y por transferencia directa de genes de un animal a otro.

Aunque el uso potencial de la biotecnología para mejorar la agricultura animal es excitante, la posibilidad de comercializarlo y los impactos reales del uso de la tecnología en este área, en el presente son en gran parte especulativos.

La biotecnología va a dar origen a una amplia gama de nuevos inventos que pueden situarse en dos categorías: productos y procesos. Entre los productos figurarán organismos tales como microorganismos modificados genéticamente, líneas celulares, hibridomas, plantas y posiblemente, incluso animales. Los productos comprenden también partes de organismos y materiales relacionados tales como plásmidos, vectores víricos, genes sintéticos, sondas moleculares y enzimas de restricción. Finalmente habrá productos de organismos tales como drogas, sustancias químicas y biológicas, y anticuerpos monoclonales. Los procesos incluirán varios caminos para fabricar nuevos organismos o partes de ellos, o bien la utilización de un organismo para fabricar un producto tal como la insulina. Otros ejemplos de procesos incluyen varias técnicas de bioprocesamiento, regeneración de cultivos de tejidos vegetales, técnicas de hibridación, etc. Además la I+D dará origen a nuevos conocimientos que serán de valor para quienes los posean.

Como el Office of Technology Assessment del Congreso de los Estados Unidos ha subrayado, este país cuenta con el más efectivo y dinámico proceso de transferencia de tecnología de la Universidad a la Industria. Está facilitado por la apertura del sistema universitario y la libertad de investigación. También está facilitado por los muchos mecanismos a través de los cuales puede ocurrir el proceso y que son la difusión de publicaciones, las reuniones profesionales, las sesiones de consultas, los contratos de investigación, los acuerdos cooperativos de investigación y los institutos, subvencionados por la industria, dentro de las universidades. Todos estos mecanismos están siendo explotados en biotecnología. Las universidades de los Estados Unidos y la industria se están beneficiando de los arreglos actuales y está produciéndose una gran difusión de los conocimientos (Blumenthal, *et al.*, 1986).

Las universidades norteamericanas están formulando y llevando a cabo políticas que están más de acuerdo con las disciplinas y que son más específicas en cuanto a consultas, puntos conflictivos de interés, etc., que las anteriores.

Intensas actividades de I+D internacional en biotecnología han estimulado esfuerzos igualmente intensos para difundir los resultados, que para vender los productos de la investigación, tanto en los Estados Unidos como fuera. Los científicos académicos están haciendo una carrera para ver quien publica antes los resultados de su investigación o para compartirlos con los colegas en conferencias internacionales.

Las compañías establecidas y las nuevas firmas en biotecnología (NBFs) están subvencionando programas de investigación en la Universidad para tener acceso a los nuevos avances potencialmente valiosos. Las patentes americanas y extranjeras, surgidas del incremento de I+D en biotecnología, y los acuerdos interna-

cionales en cuestión de licencias para explotar las patentes, están difundiendo la tecnología y promoviendo la comercialización en todo el mundo.

Aunque la mayoría de las compañías todavía no tienen en el mercado productos de la biotecnología, el entorno legal que rodea a los permisos, inversiones y comercio están influyendo ya sobre la estrategia de las decisiones a tomar por las compañías para comercializar la biotecnología, decisiones estratégicas tales como negociaciones sobre permisos, decisiones locales sobre I+D, producción y ensayos clínicos.

En una reciente publicación de FUNDESCO, Sinskey (1986) hace especial énfasis en algunas de las más importantes condiciones para promover el avance de la biotecnología: Primera y fundamental, el capital intelectual, es decir, la capacidad real de los científicos que trabajan en el área. En segundo lugar se refiere a la necesidad de centrarse en los productos y procesos adecuados. Por último se refiere a la disponibilidad de personal, directivos e infraestructura imprescindibles y adecuados. Salta a la vista que el punto crítico de esta nueva biotecnología es la falta de personas técnicamente cualificadas en un campo que evoluciona tan rápidamente.

Biotecnología y desarrollo de nuevas drogas

¿De qué manera va a afectar la biotecnología a la investigación farmacéutica y al descubrimiento de nuevas drogas? Las técnicas del DNA recombinante y los anticuerpos monoclonales son instrumentos sobradamente poderosos para el análisis y la producción a gran escala de polipéptidos y anticuerpos biológicamente activos. Sin embargo, el optimismo inicial acerca del uso terapéutico directo de materiales proteínicos se ha desvanecido en parte y creemos que sólo un número limitado de estas sustancias podrá llegar a dar productos farmacéuticos de amplio uso. Creemos, por el contrario, que las nuevas biotecnologías van a ser de más utilidad para la generación de los instrumentos de investigación, necesarios para el conocimiento detallado de los procesos fisiológicos. La manipulación de estos instrumentos únicos, ayudaría en último término a diseñar nuevos agentes terapéuticos no proteínicos.

La premisa básica que subyace en este punto de vista es que las proteínas juegan un papel crítico en la regulación de todos los procesos fisiológicos y que la modulación farmacológica (tanto agonismo como antagonismo) de la función proteica endógena será una meta terapéutica efectiva. En algunos casos, los procesos regulados por proteínas pueden estar directamente implicados en la etiología de la enfermedad, mientras que, en otros casos, se puede desear que su intervención sólo afecte a los síntomas de la enfermedad. Por tanto, las proteínas (enzimas, hormonas, receptores de superficie) son blancos atractivos para el desarrollo de nuevas drogas. Utilizando las técnicas de ingeniería genética y los hibridomas, hoy resulta posible caracterizar y producir estas moléculas efectoras de proteína, naturales, que antes eran difíciles, si no imposibles, de manipular experimentalmente. Cantidades ilimitadas de proteínas y de anticuerpos neutralizantes son instrumentos o sondas poderosas para confirmar, y en muchos casos ampliar, nuestros conocimientos sobre la base molecular de importantes procesos biológicos. En posesión de estos conocimientos será posible embarcarse con confianza en un esfuerzo investigador, que depende en gran parte de nuevas biotecnologías, para descubrir agentes que modulen farmacológicamente estos procesos.

Para ilustrar estos conceptos, consideramos una enfermedad crónica como la artritis reumatoide, para la cual se precisan nuevas drogas capaces de modificar la enfermedad. La forma tradicional de abordar el problema, la investigación farmacéutica, es relacionar y probar una serie de compuestos en modelos animales. Los que por este método resultan interesantes, el químico médico los somete a diversas manipulaciones y luego los evalúa para identificar los análogos que tienen mayor potencia, un período de acción mejor y/o menos toxicidad. Históricamente, esta ha sido una manera de abordar el problema con éxito, aún cuando con frecuencia no se conocía la base biológica de la actividad del compuesto que se estaba probando.

Por el contrario, al abordar el problema biotecnológicamente, se trata de desarrollar alguna proteína recientemente clonada (por ejemplo la que media un estado antiinflamatorio) como entidad terapéutica nueva. El nuevo híbrido que son los «genéticos-médicos» (es decir, ingenieros genéticos y químicos especialistas en síntesis de péptidos) lograron manipular esta proteína de forma que aumente su vida media biológica y se salven los problemas hasta hacerla llegar y depositarse en el lugar deseado.

Nuestra visión del futuro es una síntesis de las estrategias mediante las cuales los químicos médicos tradicionales sintetizan compuestos no proteicos, capitalizando los instrumentos de investigación y los productos generados por los genéticos moleculares y los químicos de las proteínas. Consideremos, por ejemplo, el panorama en el que los ingenieros genéticos clonan un gen que codifica una hormona polipeptídica pobremente estudiada, que parece contribuir a la inflamación y destrucción del tejido conectivo en la articulación reumatoide. La proteína recombinante y los anticuerpos específicos contra esta proteína representan instrumentos de trabajo que pueden ser utilizados para verificar la importancia del papel de esta proteína en la patología y además para ampliar nuestros conocimientos acerca del mecanismo subyacente. A partir de este punto, ya se puede empezar a buscar, con probabilidad de éxito, antagonismos, tanto por vía racional como haciendo pruebas al azar. La proteína recombinante puede ser utilizada en pruebas de unión a los receptores y en bioensayos específicos para seleccionar los compuestos más sencillos capaces de bloquear la actividad de la proteína; esto a su vez se nutre de la forma tradicional médica de abordar los problemas químico-farmacéuticos. Paralelamente a este abordaje tradicional, los genéticos moleculares y los químicos de las proteínas pueden ampliar sus tecnologías para diseccionar las relaciones estructura-función creando péptidos análogos y anticuerpos específicos del sitio generados por influencia genética. Puede considerarse como es la identificación de un producto de la investigación (por ejemplo, de un péptido que bloquea la unión de una proteína a su receptor). Estos esfuerzos, al combinarse con el poder de la cristalografía de rayos X para proteínas y las técnicas de modelos moleculares, proporciona información que permite al químico-médico empezar a diseñar peptidomiméticos no proteináceos. Estas moléculas pueden perfeccionarse, hasta obtener nuevos fármacos altamente específicos.

El maridaje de la química médica tradicional con las nuevas biotecnologías añade nuevas dimensiones, no sólo en términos de velocidad sino especialmente en cuanto a la posibilidad de abordar problemas de considerablemente mayor complejidad y más amplia aplicación en la búsqueda de agentes terapéuticos innovadores, capaces de modular los procesos fisiológicos.

La introducción de la Microbiología en la Industria Farmacéutica, iniciada en los comienzos de la década de los años 1940, ha traído como consecuencia una profunda transformación más que suficiente para ser considerada una revolución. Los avances en nuestro entendimiento de los microorganismos y de las técnicas para su manipulación genética son explotados actualmente de forma rutinaria para la identificación de nuevas sustancias terapéuticas, en investigación y desarrollo y en los mismos procesos de producción industrial. Las reacciones químicas entrelazadas que dan lugar al sistema metabólico de un microorganismo, constituyen los medios de producción. De hecho, cultivos de células genéticamente idénticas cruzadas para la obtención de grandes cosechas, son crecidas en grandes tanques repletos de medios líquidos ricos. Los productos farmacéuticos valiosos son después extraídos y son objeto de ulteriores procesos de purificación y de elaboración con fines concretos y definidos.

Tales cultivos celulares son utilizados en la industria farmacéutica en tres formas que pueden ser diferenciadas sobre la base de la cantidad de información necesitada para fabricar el producto que está presente en el genoma inalterado del microorganismo. En el caso de los antibióticos, el producto es un metabolito natural y por ello toda la información necesaria para su biosíntesis está en la célula nativa. Cuando así ocurre, a veces el producto es modificado químicamente con posterioridad. De hecho fue la identificación de la penicilina, un metabolito natural del hongo *Penicillium*, lo que inició la transformación de la industria farmacéutica.

Tanto desde el punto de vista clínico como comercial, los antibióticos se han constituido en la clase más importante de productos farmacéuticos producidos por técnicas microbiológicas. Sin embargo, técnicas similares han sido también adaptadas para la producción de sustancias que no son metabolitos naturales de microorganismos. En la fabricación de hormonas esteroideas, por ejemplo, los microorganismos llevan a cabo pasos individuales, denominados bioconversiones, dentro de una larga secuencia de procesos de síntesis; los otros pasos se completan por métodos no biológicos, en general exclusivamente químicos. Sólo la información para los pocos pasos biológicos, reside en el genoma del organismo.

En el tercer caso, en el genoma del microorganismo inicialmente no hay nada de la información que define la estructura de la molécula producto; esta información se inserta luego dentro de la célula. Tanto las células bacterianas como las fúngicas pueden ser manipuladas para producir, por ejemplo, proteínas humanas. Existe un conjunto de métodos de esta clase que pueden ser explotados para la manufactura de productos farmacéuticos importantes desde el punto de vista clínico, como son la insulina, la hormona del crecimiento o el interferón. Aunque estas técnicas son las más nuevas y espectaculares están siendo asimiladas dentro de un campo donde los métodos microbiológicos han aportado resultados de un extraordinario valor. Según Aharonowitz y Cohen (1981) se calcula que en 1979 el conjunto total de drogas vendidas en los Estados Unidos alcanzó los 7.500 millones de dólares; de esta cantidad, alrededor del 20 por ciento, es decir 1.500 millones, representaban ventas de drogas en los que los microorganismos productos desempeñaban un importante papel.

La clase más importante de productos farmacéuticos la constituyen aquellos en los que la mayoría o toda la información genética está presente en el genoma inalterado de la célula. Desde el punto de vista económico, los antibióticos constituyen los miembros más importantes de esta clase, pero también se incluyen antígenos víricos y bacterianos, agentes antifúngicos, ciertas drogas antitumorales, alcaloides y vitaminas. En 1978, el volumen mundial de ventas de los cuatro grupos más importantes de antibióticos, las penicilinas, las cefalosporinas, las tetraciclinas y la eritromicina, aumentó hasta alcanzar los 4.200 millones de dólares. Estas cifras se asegura que han sido cuadruplicadas en 1985, aunque no se dispone de la información completa sino sólo de datos parciales recogidos en el volumen «Commercial Biotechnology, An International Analysis», publicado en 1984 por el Office of Technology Assessment del Congreso de los Estados Unidos. Otro grupo importante de antibióticos es el de los aminoglicósidos, e incluye la estreptomina. Después de los antibióticos, el grupo más importante de productos farmacéuticos por sus ventas lo constituyen las vitaminas, que alcanzaron a nivel mundial, en 1978, la cifra de 670 millones de dólares.

Se puede afirmar que en las últimas tres décadas los agentes antimicrobianos para el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por bacterias han constituido consistentemente la vanguardia mundial de ventas de los productos farmacéuticos utilizados en clínica. Nuevos antibióticos continúan incorporándose cada año, utilizando bioprocesos tradicionales sobre todo por el Japón. Sin embargo, la nueva metodología introducida en la Biotecnología está ya ofreciendo importantes posibilidades innovadoras para la producción de nuevos antibióticos. Entre ellas se pueden destacar el método denominado de «recombinación sexual», que se basa en la fusión de protoplastos. Son técnicas sencillas, en buena parte desarrolladas en nuestro laboratorio, que ofrecen a los investigadores, mejoras considerables. La fusión de protoplastos permite el rejuvenecimiento de cepas de microorganismos industriales que han perdido vigor como resultado de los procedimientos de mutación y selección a los que han sido sometidos para incrementar su productividad antibiótica. Además, la fusión de microorganismos está comenzando a permitir la producción de nuevos antibióticos híbridos (Demain, 1981). A título de ejemplo se puede informar que, mediante la fusión de protoplastos y la aplicación de la selección, investigadores de algunos laboratorios farmacéuticos han desarrollado métodos de producción de penicilinas más puras, lo que ha supuesto un 8 por ciento de mejora en la producción del antibiótico en los últimos años. Otros métodos genéticos han dado lugar a un 60 ó 70 por ciento de mejora en la producción de cefalosporinas. Las investigaciones genéticas en otras industrias farmacéuticas han servido para reducir considerablemente los costes de producción de la oxitetraciclina, representando con ello una considerable mejora. Por otro lado, la tecnología del DNA recombinante ha comenzado a facilitar aportaciones de un valor realmente considerable. Utilizando estos procedimientos, genes que codifican enzimas y otras proteínas metabólicas pueden ser clonados en microorganismos productores de antibióticos, con el fin de añadir pasos a los procesos biosintéticos existentes y de este modo mejorar los productos o los mismos procesos de manufacturación.

Actualmente se admite que la combinación de tecnologías nuevas y las tradicionales en la industria farmacéutica, encierra un tremendo potencial para la mejora de microorganismos utilizados en la producción de antibióticos o en el aisla-

miento de nuevos productos antibióticos. En especial las compañías farmacéuticas japonesas con sus extensos y poderosos recursos de bioprocesos están haciendo gran énfasis sobre la nueva investigación en antibióticos, justificado en parte porque los antibióticos suponen el 25 por ciento de las ventas de productos farmacéuticos del Japón y porque al menos el 28 por ciento de las ventas de antibióticos en el país, derivan de antibióticos producidos en los Estados Unidos.

Interesa subrayar el hecho de que el proceso industrial que es común para todo este mercado es la fermentación. Estos procesos son desarrollados en tanques de gran volumen superando algunos los 100.000 litros. Los cultivos de cepas industriales de hongos o bacterias se inician en pequeños tanques y son luego transferidos a grandes fermentadores con controles estrictos sobre los diferentes factores ambientales y los nutrientes del medio.

No deja de ser curioso que, de la gran diversidad de microorganismos existentes y conocidos, los que realmente producen antibióticos pertenecen a un rango taxonómico sumamente reducido; de hecho se clasifican en tres grandes grupos. Unos 6 géneros de hongos filamentosos dan lugar a casi 1.000 antibióticos distintos, encontrándose entre ellos *Penicillium* y *Cephalosporium* productores de algunos de los más importantes antibióticos, como son las penicilinas y las cefalosporinas. De las bacterias, solamente dos géneros sintetizan alrededor de 500 antibióticos. Sin embargo, con mucho, el mayor número de sustancias antibióticas proceden de los actinomicetos, un grupo de bacterias filamentosas. Tres géneros de actinomicetos producen casi 3.000 agentes antibióticos incluidas las tetraciclinas, siendo los *Streptomyces* los principales productores. Sin embargo, resulta interesante afirmar que de los casi 5.000 antibióticos conocidos, sólo unos 100 han sido comercializados; la mayoría están producidos por actinomicetos que, hasta hace poco, producían alrededor de 69 de éstos. Pero como ya hemos subrayado antes, son las penicilinas y las cefalosporinas y sus derivados, los antibióticos que dominan el campo desde el punto de vista comercial y de utilización en clínica.

A pesar de que el rango taxonómico de los organismos que producen antibióticos es relativamente reducido, las moléculas que producen son extraordinariamente variadas y diversas, tanto por su estructura química como por su función. Se han aislado antibióticos que interfieren prácticamente con cada una de las fases del ciclo de vida de una célula bacteriana, habiéndose encontrado unos pocos que afectan a la célula fúngica. Sería muy largo referir ejemplos de los procesos biosintéticos a los que afectan y por otro lado son bien conocidos, razón por la que no entramos en su descripción. Y es precisamente a causa de las diversas estructuras y funciones de los antibióticos por lo que no ha resultado fácil ni sencillo su definición, si bien la más aceptada es la que habla de una sustancia producida por un microorganismo, de bajo peso molecular, que interfiere específicamente el crecimiento de los microorganismos cuando está presente en cantidades relativamente pequeñas. La mayoría de las sustancias que satisfacen esta definición son metabolitos de origen fúngico o bacteriano que no tienen un obvio papel en el crecimiento y mantenimiento de la célula. Estas moléculas son designadas como metabolitos secundarios para diferenciarlos de los metabolitos primarios necesarios para el crecimiento del organismo. Al igual que otros metabolitos secundarios, un antibiótico es el producto final de una serie de reacciones catalizadas por enzimas, si bien el posible papel que desempeñan en la célula no es conocido.

Mientras la identificación, modificación y producción de sustancias efectivas contra las infecciones bacterianas ha constituido un éxito, agentes similares contra las infecciones fúngicas o víricas, así como contra los tumores están tan sólo en su infancia. Sin embargo se puede afirmar que a diferentes niveles se realizan intensivas investigaciones en numerosos laboratorios de todo el mundo, con la esperanza puesta en obtener algún éxito que permita hacer frente a las temidas enfermedades producidas por los mencionados microorganismos o por el cáncer.

Algunos científicos han considerado los avances espectaculares de la genética molecular de los últimos 10 ó 15 años como una consecuencia de las investigaciones académicas, trabajando con organismos de exclusivo interés básico, como es el caso de *Escherichia coli*. La tecnología desarrollada sobre la base de estos estudios de investigación básica, en muchas universidades, como ya se ha visto, ha generado la nueva Biotecnología de gran importancia e interés industrial. En especial los estudios de recombinación de DNA «in vitro», técnica de gran interés para transferir un pequeño número de genes individuales, ha servido para sentar las bases del uso y la puesta a punto de las técnicas para la construcción de microorganismos, quimera que además del interés práctico industrial, está proporcionando gran abundancia de conocimientos que no podían ser obtenidos por otros medios y a veces ni siquiera sospechados (Davis, 1980). Estos nuevos tipos de información sobre la estructura, expresión y regulación de la información genética de una diversidad de organismos permitirá posiblemente conocer mejor el funcionamiento de los procesos de la vida y lo vivo, y conducirá indudablemente a aplicaciones de la tecnología y a la solución de problemas que ni se sospechan actualmente.

Sin deseo alguno de exagerar, creemos que la facultad de unir genes de organismos que normalmente no intercambian información genética y su introducción en los microorganismos en donde van a ser expresados, representa uno de los descubrimientos científicos más profundos de la moderna era científica. Es bien conocido el interés que ha despertado la tecnología del DNA recombinante y la posibilidad de que la genética aplicada contribuya a mejorar desde diferentes sectores la calidad de vida. De hecho el interés se ha desarrollado como consecuencia de los descubrimientos logrados en la investigación básica en los ámbitos académicos, y que rápidamente se proyectan sobre la industria en campos en donde existe un sólido sustrato económico. Las actividades en ambos frentes se extienden continuamente en beneficio de los departamentos universitarios y de la industria.

Las aplicaciones de la ingeniería genética a la industria farmacéutica son diversas. Resulta del mayor interés la posibilidad de tomar un gen de un organismo y transferirlo a otro. El interés de esta transferencia reside en que la célula huésped es difícil, imposible de crecer o resulta altamente costoso. A veces la capacidad de expresión por célula y unidad de tiempo es baja y poco práctica. Además las células donantes suelen ser de origen humano, como es el caso de la mayoría de las proteínas de interés farmacéutico o biomédico. En algunos casos se requiere conocer la estructura y función de la proteína objeto de estudio. Frecuentemente se persigue la obtención de un microorganismo capaz de producir elevadas cantidades de una proteína, que para que tenga mayor interés farmacéutico ha de ser glicosilada.

Es bien sabido que las células de *E. coli* se han constituido en las factorías por excelencia para propagar y purificar genes específicos. De hecho la moderna

biología molecular debe su extraordinario desarrollo a esta bacteria que cuenta con notables ventajas y algunos inconvenientes, razón por la que en no pocos experimentos a nivel industrial, tiende a ser sustituida por *Bacillus subtilis*. El *E. coli* es el microorganismo mejor conocido tanto desde el punto de vista bioquímico como genético; crece en medios simples y se maneja con gran facilidad. Se conocen vectores de clonación adecuados como los plásmidos y los fagos. Sin embargo su utilización ha sido acompañada de fuertes críticas por tratarse de un organismo de origen humano y sobre todo por la posibilidad que tiene de producir infecciones. En las cepas de *E. coli* K⁺ utilizadas, al tener unos requerimientos nutritivos específicos, se elimina esa posibilidad. Sin embargo lo que sí es cierto es que secretan endotoxinas polisacáridicas y con frecuencia presentan dificultades para excretar proteínas al exterior. Además se lisan en fase estacionaria, interfiriendo y dificultando los procesos de purificación de las drogas producidas por técnicas biotecnológicas.

La sustitución de *E. coli* por *B. subtilis* se basa en que se trata de otro microorganismo ampliamente utilizado en la industria, que procede del suelo en donde existe con gran diversidad de formas, y que no se conoce ninguna especie patógena; de hecho, *B. subtilis* no sobrevive en el organismo humano. Aunque es menos conocido que *E. coli* en cuanto a su genética y bioquímica, se progresa a buen ritmo y además tiene la facultad de excretar entre 20 y 50 proteínas al medio. Se pueden obtener productos de gran interés comercial, con gran facilidad. Los problemas que plantea su uso se refieren más bien a alguna dificultad para incorporar DNA extraño y a que, a veces, contiene enzimas que actúan como «masticando» las proteínas que sintetiza, tales como la insulina o algunos tipos de interferón. En ocasiones algunos autores han manifestado su dificultad para hacerle expresar el DNA eucariótico.

Se ha criticado duramente a los bioquímicos por el denominado «síndrome» del *E. coli* y, sobre todo, por no utilizar en sus investigaciones microorganismos de interés aplicado. Sin embargo, posiblemente por causa o como consecuencia de esa gran concentración de esfuerzos en *E. coli*, ha progresado tanto la genética microbiana e incluso por ello se ha desarrollado la técnica del DNA recombinante de tanto interés actual en el campo aplicado en la industria farmacéutica.

Hemos hecho ya referencia a la técnica de fusión de protoplastos, método extraordinariamente útil para combinar grandes fragmentos del genoma en una mezcla de citoplasma. Interesa destacar el interés de estas técnicas de fusión de protoplastos usando polietilenglicol y lográndose así la formación de heterocariotes. Hay que subrayar que aunque los heterocariotes, al ser relativamente inestables se suelen segregar pronto, en ciertos casos pueden alcanzar un enorme interés como es el caso de los organismos productores de antibióticos y en especial los actinomicetos. De hecho el potencial de las fusiones interespecíficas para generar nuevas estructuras de antibióticos en especies de *Streptomyces* está en estudio y hay puestas grandes esperanzas en esta clase de investigaciones.

Sin embargo se echaba en falta un microorganismo eucariótico que pudiera ser utilizado ampliamente mediante las técnicas de ingeniería genética. Esa célula deseada es sin duda la de *Saccharomyces cerevisiae*, un organismo que resulta familiar en microbiología y que ha sido ampliamente utilizado en las industrias de fermentación. Son células eucarióticas, fácilmente transformadas por DNA desnudo y pueden sintetizar glicoproteínas. También cuentan con plásmidos, pueden

crecer en grandes tanques de fermentación a elevadas concentraciones y en medios de alta presión hidrostática, no lisándose después de muertas. Además, en los medios de cultivo en que crecen sólo se detectan entre 5 y 8 proteínas relativamente grandes, de unos 50.000 dalton, y probablemente glicosiladas al modo de las proteínas humanas. El medio sólo contiene el 0,5 por ciento del total de las proteínas de la levadura, lo que facilita grandemente su purificación. Los productos industriales no aparecen contaminados por componentes del tipo de las endotoxinas bacterianas, lo que supone otra considerable ventaja.

La amplia diversidad de microorganismos conocidos, con más de 50.000 especies bien definidas, así como su amplia distribución en suelos, millones por gramo, facilitan en la práctica una ilimitada reserva de seres vivos para su estudio (Woodruff, 1980). Esta amplia presencia de bacterias y otros microorganismos ofrece la oportunidad de realizar mayores descubrimientos de productos naturales útiles para la medicina. Los microbiólogos han de realizar una importante labor de aislamiento de microorganismos para luego colaborar con químicos especialistas en productos naturales y otros científicos del campo aplicado, con el fin de aislar y caracterizar nuevos compuestos útiles para la industria farmacéutica.

El descubrimiento de cada una de las nuevas categorías de agentes medicinales tiene un significado económico potencial para las economías nacionales, debido a que puede dar lugar a una población más productiva. Si tienen éxito esta clase de investigaciones, no sólo benefician a los descubridores sino también a los que obtengan las licencias para su fabricación, los antibióticos son un ejemplo formidable de los beneficios aportados en el área de los productos naturales. Estudios realizados en diversos países industrializados han servido para demostrar el potencial de investigación de los productos naturales obtenidos de los cultivos de microorganismos. Esta clase de estudios, por lo que se refiere al Japón, indican que de los 10 primeros productos comerciales de la industria farmacéutica, 4 son derivados directamente de los microorganismos, alcanzando su comercialización en 1978 los 300 millones de dólares. Además otros 5 son agentes antibacterianos producidos por modificaciones químicas de la cefalosporina C y sólo una sustancia se producía por síntesis total. Si la lista se extiende a los primeros 50 productos comercializados, se ve que más del 40 por ciento son derivados de productos naturales.

Actualmente se sabe que los microorganismos son capaces de sintetizar productos naturales con las más diversas estructuras químicas. La mayor atención se ha dedicado en el pasado a los productos naturales que presentan actividad antibiótica. Estos productos naturales se acumulan en los caldos de fermentación fruto del metabolismo secundario, una característica del incompleto control metabólico que opera sobre el crecimiento inhibido de los microorganismos. Dado que es amplia diversidad de mecanismos de biosíntesis, es de esperar que los productos naturales sintetizados por los microorganismos presenten en una amplia gama de actividades farmacológicas. Sin embargo, la búsqueda directa de productos naturales sin actividad antibiótica ha sido de muy limitado alcance y es grande la expectativa de que se puedan encontrar nuevos compuestos de interés. Con cierta frecuencia los productos naturales activos desde el punto de vista farmacológico han proporcionado estructuras que previamente no habían sido reconocidas como instrumentos para programas de investigación fundamental, ofreciendo así mismo la posibilidad de un uso directo en medicina o en procesos industriales.

Era de esperar que los microorganismos presentes en el suelo, como células vivas que son, fueran capaces de sintetizar una gran variedad de sustancias naturales, muchas de las cuales, debido a que se originan en procesos bioquímicos, pueden influenciar las actividades biológicas de formas de vida superiores. Desde el punto de vista práctico, se esperaba que los productos microbianos pudiesen influenciar varios síndromes de enfermedades humanas, por ejemplo, actuando como neurolépticos, cardiotónicos, hipotensores y antilipémicos. De la misma forma es posible pensar que fuesen capaces de estimular el crecimiento, mejorar la eficiencia, elevar la agudeza mental o influir sobre el comportamiento. La falta de atención a la búsqueda de compuestos de naturaleza no antibiótica nos sugiere que en ese conjunto de sustancias descubiertas o por descubrir existen posibilidades ilimitadas que antes o después serán explotadas. El secreto reside en el diseño de métodos de selección para la detección, aislamiento, determinación de estructura y evaluación de productos naturales. De la experiencia que existe sobre la obtención de sustancias antibióticas se sabe que la puesta a punto de estas técnicas es no sólo laboriosa sino también costosa, y que requiere la contribución de especialistas y un personal plenamente dedicado y competente.

Hay numerosos factores que pueden determinar el tipo de productos naturales producidos por un microorganismo y las sustancias químicas que finalmente se pueden encontrar en un caldo de fermentación. La gama de tipos estructurales realmente es enorme. De entre los antibióticos, que constituyen los productos naturales más estudiados, Umezawa (1977) ha descrito unas 58 categorías estructurales, solamente entre los productos originados por los actinomicetos, aunque existen además cientos de estructuras adicionales alistadas como ejemplos singulares.

Interesa destacar que un atributo significativo de los productos naturales de los microorganismos en su relación estructural con los productos comunes finales del metabolismo: los carbohidratos, lípidos, aminoácidos, purinas y pirimidinas. Esta relación algunas veces puede ser compleja y a veces oscura, pero en el caso de los productos comerciales importantes, el origen metabólico es usualmente evidente.

En los estudios del metabolismo de los microorganismos productores de sustancias naturales existen amplias posibilidades para favorecer e incrementar su producción. Las células microbianas pueden ser expuestas a un control metabólico o a la manipulación genética, como medio para intentar incrementar la productividad a niveles económicamente importantes. Se puede decir que ambos aspectos han sido investigados aunque mayormente sobre bases empíricas y como parte del desarrollo de programas de investigación de organizaciones comerciales que manufacturan y venden antibióticos y otros agentes antiinfecciosos. Los resultados han supuesto un verdadero éxito a juzgar por las enormes cantidades obtenidas por fermentación con el fin de hacer frente a las necesidades y demandas mundiales.

En un interesante trabajo publicado por el Dr. Boyd Woodruff (1977) este autor americano, considerado como una de las autoridades mundiales en el campo de los productos naturales y antibióticos y que actualmente es el director de la División de Investigación de Merck, Sharp y Dohme en Tokyo, ha recogido una muestra de sustancias químicas producidas por microorganismos, principalmente pertenecientes al grupo de los hongos y al de los actinomicetos, que presentan actividades tan diversas como las siguientes: Anticoagulantes, antihelmínticos, anti-depresivos, antilipémicos, antianemia perniciosa, vasodilatadores coronarios, desin-

toxicantes, inhibidores de la transformación del DNA, estrógenos, colorantes de alimentos, herbicidas, hipotensores, potenciadores de la acción inmunitaria, insecticidas, hormonas vegetales, inductores de la salvación, antagonistas de la serotonina y muchos otros de indudable posible interés para el futuro desarrollo de la industria farmacéutica.

Aunque existen numerosos estudios de carácter básico sobre los factores que controlan la síntesis de productos naturales, se puede decir que en su mayoría han sido realizados sobre antibióticos. Sin embargo, se conocen suficientes ejemplos de factores que influyen sobre la síntesis de otros productos naturales, como es el caso de los alcaloides, aflatoxinas, ácido giberélico, cianocobalamina y ubiquinona, para justificar la presunción de que existe una gran uniformidad en los mecanismos de control.

Todos los que trabajan en el campo de los productos naturales de origen microbiano reconocen que existen grandes posibilidades para el desarrollo de investigaciones sobre sustancias que, en determinados momentos de la fase de crecimiento, van apareciendo en los diferentes medios de cultivo y no pocos estudios sugieren la necesidad de incrementar esta clase de investigaciones. El trabajo, aunque ya bastante avanzado y abundante en publicaciones, requiere mayores esfuerzos no sólo de los científicos y técnicos dedicados a los procesos de fermentación sino el poder contar con la colaboración de otros especialistas expertos en áreas diversas del metabolismo o del modo de acción de tales productos naturales que aparecen en las fermentaciones. El progreso en este campo requiere una mayor atención de los especialistas de muy diversas áreas y, por supuesto, grandes inversiones para impulsar las investigaciones de todo tipo sobre los productos naturales que se van detectando, muchos de los cuales pueden ser considerados como grandes promesas de la ciencia farmacológica. La detección de nuevas estructuras moleculares puede invitar a la síntesis de derivados de indudable interés farmacológico con la apertura de amplias posibilidades para la biomedicina, la biología animal o la misma agricultura. En este sentido lo conseguido en el campo de los antibióticos constituye un magnífico y estimulante ejemplo de lo que se puede lograr en otras áreas científicas de carácter básico o aplicado. Las aportaciones ofrecidas por la microbiología industrial, en los últimos años, pueden servir de modelo para lo que se pueda conseguir en otros terrenos por los que ya se ha comenzado a caminar y en los que, sin tardar mucho, se puede producir una verdadera explosión de conocimientos con productos útiles para la medicina, la nutrición, la industria o la investigación. Los avances tan revolucionarios que se están logrando ya en la genética molecular pueden constituir tan sólo el comienzo de una nueva fase de crecimiento, con muchas promesas de soluciones para los mayores problemas humanos en la época que nos ha tocado vivir.

Ha quedado perfectamente claro que los microorganismos han contribuido grandemente en beneficio de la humanidad, pero también aparece claro que, hasta el momento, los científicos tan sólo han comenzado a esbozar la superficie de un extraordinario potencial de las actividades microbianas.

Situación de la Industria Farmacéutica

Aunque sólo sea brevemente, nos parece interesante comentar cuál es la situación de la Industria Farmacéutica en su relación con la nueva Biotecnología. Es

una clase de industria considerada actualmente como la más beneficiada, acaparando el 65 por ciento del total de las inversiones del sector. De hecho la Industria Farmacéutica dispone de la maquinaria más apropiada para transformar un descubrimiento científico en uno de utilidad terapéutica, siendo extraordinaria el interés de esta clase de empresas por la ingeniería genética. La larga experiencia acumulada de años pasados ha hecho que disponga de las técnicas de fermentación, siempre a punto, para su inmediata aplicación en cualquiera de estos campos de tanto interés. Y esta es una consecuencia de contar con el «know-how» y las capacidades técnicas para su desarrollo. Pero además cuenta con amplia experiencia sobre la más diversa variedad de ensayos y valoraciones biológicas, sobre seguridad y eficacia; esta es la razón por la que se encuentra en las mejores condiciones para ofrecer la máxima garantía en los procesos de producción industrial. De hecho, la dura experiencia ha hecho que se desarrolle en ella una mentalidad analítico-biológica muy amplia y exigente, al mismo tiempo que es bien conocida la forma de pensar y de obrar, dentro de los cauces de calidad y de competencia.

La industria farmacéutica, por otro lado, está totalmente familiarizada con el manejo de toda clase de microorganismos e incluso con líneas celulares y materiales procedentes de plantas y animales. Los campos de vanguardia que ocupan un buen número de estas industrias es una consecuencia del alto nivel científico de muchos de sus técnicos y especialistas, formados un cierto número de ellos en las mejores universidades europeas o americanas cuando no en los centros de investigación de los NIH. Estas empresas conocen las normativas vigentes cada vez más exigentes para el ensayo y comercialización de las nuevas drogas, siendo más que competente en temas legales y de patentes.

Preocupación destacada de la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos ha sido siempre, pero mayormente en los últimos años, la seguridad y efectividad de los nuevos fármacos comercializados. La legislación impuesta por el Congreso americano y la FDA, después de los graves incidentes de la talidomida en 1962, ha sido sumamente exigente y dura. A consecuencia de ello se ha producido una grave caída en la innovación y en la comercialización de nuevas drogas, comercialización cuyo coste se ha incrementado considerablemente: Se calcula que, en los últimos años, a consecuencia de tales exigencias se han duplicado o triplicado los gastos de producción, reduciéndose la competencia.

Actualmente se conoce con bastante exactitud el importe de los gastos en salud en muchas naciones occidentales, así como el importe de los fármacos utilizados. En cualquier caso, también se sabe que la rentabilidad de la industria farmacéutica garantiza la disponibilidad de medicamentos más eficaces y seguros, así como que exista amplia disponibilidad de medicinas y que se cubra la demanda de todas las categorías terapéuticas. Los precios, en cualquier caso, han de ser razonables y estables tendiendo hacia una mejora de los medicamentos para su eventual selección y una mejor utilización de los fármacos por los médicos. Interesa también subrayar que el sector privado ha invertido, en 1983, por encima de los 100.000 millones de dólares en la comercialización de biotecnología. La industria químico-farmacéutica privada supone en los Estados Unidos más del 90 por ciento de la innovación tecnológica y es la que aporta el abanico más importante de fármacos a nivel social.

Actualmente nadie duda de la gran potencialidad de la nueva Biotecnología, caracterizada por su dinamismo y diversidad. De hecho, la comercialización de la

insulina humana y la amplia utilización de los anticuerpos monoclonales para el diagnóstico están proporcionando base para el optimismo y en cierto modo actúan de estimulantes de este desarrollo. En realidad, el campo ofrece magníficas perspectivas para la conquista de un buen número de enfermedades víricas mediante el posible uso de interferones y vacunas víricas de gran impacto.

Las nuevas industrias biotecnológicas han proporcionado productos que pueden contribuir decididamente a la mejor comprensión de complicados procesos y mecanismos de las enfermedades. Así mismo, las áreas de investigación que pueden favorecer la innovación tecnológica a nivel de la farmaindustria se podrían resumir en función de una serie de actividades de cierta importancia como puede ser la clarificación de las funciones y mecanismos de acción de los factores reguladores del sistema inmune, como los interferones o la interleuquina; el uso clínico de péptidos neuroactivos, así como los trombolíticos y fibrinolíticos; la clarificación de los mecanismos de inmunidad celular adquirida, conduciendo a la producción de nuevas vacunas. Se considera fundamental llegar a un mejor conocimiento de la fisiología y genética del cáncer, campo en el que en años recientes tantos y tan importantes avances se han conseguido, sobre todo en los Estados Unidos.

Las investigaciones en el área biomédica, desarrolladas por grupos académicos y por las industrias, pueden facilitar la obtención de cantidades ilimitadas de productos de los que no se dispuso antes o que son normalmente escasos. El desarrollo de estas tecnologías puede facilitar el que la producción de algunos de estos nuevos fármacos sea bastante más reducida que la obtenida por los métodos usuales o clásicos de producción. Así mismo, el mejor conocimiento de algunos de ellos puede hacer que se garantice su obtención, sobre todo la de aquellos que son más seguros que los actualmente disponibles y que incluso pueden ser producidos por medio de materias primas muchísimo más económicas que las utilizadas actualmente por la industria. Debido a las grandes posibilidades que ofrece la biotecnología, se ha de contar ampliamente con ella para la lucha contra las enfermedades, la malnutrición y el hambre, sin olvidar la mejora de las disponibilidades energéticas, la lucha contra la contaminación ambiental así como para una gran variedad de usos industriales. Por todo ello, en los últimos años se ha iniciado la gran batalla de la competitividad entre los diferentes países avanzados, los Estados Unidos, el Japón y los países europeos encuadrados en el Mercado Común, que se disponen a organizarse y hacer frente a los dos colosos industriales anteriores.

En este contexto serían de destacar las investigaciones y desarrollos tecnológicos del Japón, sobre todo en sus institutos científicos y tecnológicos, de un país en el que el Gobierno ha señalado como campo prioritario de investigación, el de la Biotecnología. Pero, sin embargo, la labor más encomiable que hay que destacar es la realizada en los años 1970 y 1980 por un buen número de las mejores universidades investigadoras americanas y, en especial la de los grupos de trabajo de los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos, en donde en áreas diversas se han obtenido excelentes resultados como consecuencia de acertadas inversiones en investigación biológica básica. Es de destacar que los NIH se han distinguido siempre por temas de investigación cuidadosamente seleccionados, de gran interés biológico y con frecuencia en vanguardia. Los fondos disponibles en estos Institutos de Salud y las oportunidades de investigación biomédica han servido para atraer a un buen número de los científicos más inteligentes y creativos en áreas diversas de la biología fundamental. De hecho, varios de sus científicos

del pasado, ocupan ahora puestos clave de muchas de las más dinámicas compañías de bioingeniería. Además con los fondos disponibles, ciertamente abundantes, han creado un mercado de instrumentación y productos especiales empleados en investigación y en particular biorreactivos. La instrumentación de estos centros ha sido siempre excelente y en continua línea de actualización y mejora. En ellos la disponibilidad de enzimas especializadas, anticuerpos monoclonales y reactivos de toda clase es impresionante. Algo que ciertamente puede suponer un sueño para nosotros los españoles.

Son muy diversas las aplicaciones de la Biotecnología en una gran variedad de campos entre los que como ya se dan reseñado, destaca con mucho la industria farmacéutica seguida de la agricultura y la ganadería, los productos químicos especializados y aditivos en las industrias de alimentos y otros como la producción de energía, las aplicaciones del medio ambiente y en la bioelectrónica.

Por muy diversas razones la industria farmacéutica se ha constituido en la principal área de aplicación de la nueva Biotecnología, considerándose que una de las causas primarias y más importantes de este éxito ha sido sin duda la relación tan buena existente entre los grupos de investigación de las universidades o de la Administración (caso de los Institutos Nacionales de Salud, NIH, de los Estados Unidos o de los Medical Research Councils del Reino Unido) con la industria farmacéutica. Es un hecho que a medida que se avanzaba en esta clase de investigaciones, tanto en los ambientes académicos como de la Administración, la industria iba transfiriendo las tecnologías y poniendo en producción nuevos métodos.

Aunque son numerosos los sectores productivos de la Industria Farmacéutica que se están beneficiando más o menos directamente de la aplicación de la nueva tecnología, destacan por su importancia las proteínas reguladoras, principalmente hormonas como la insulina y la del crecimiento y los interferones; productos de origen sanguíneo; vacunas, uno de los campos posiblemente con mayor futuro; antibióticos; anticuerpos monoclonales, sobre todo para diagnóstico, y por último, sondas para hibridación del DNA cuyo uso es cada día más amplio y especializado. No resulta fácil adelantar resultados en este campo tan prolífico y con tantas posibilidades y en el que, a pesar de la pequeña crisis presentada a parte de 1982, existen grandes esperanzas pues, de un lado, se abre la posibilidad de obtener cantidades importantes de sustancias de origen humano generalmente escasas o raras, lo que ha dificultado su experimentación, y de otro se hace posible la obtención de productos enteramente nuevos, que hasta ahora no habían sido detectados en la naturaleza, mediante la construcción de genes híbridos a partir de los genes existentes en dos o más especies biológicas (Martin, 1985).

La Industria Farmacéutica Española

En fechas recientes se han dado a conocer datos más que elocuentes sobre la situación de la industria farmacéutica española en estos momentos, en el contexto de la Sanidad Nacional. La Asociación de Empresarios de la Industria Farmacéutica FARMAINDUSTRIA, ha realizado un nuevo esfuerzo, continuación del efectuado ya en 1984, para contribuir a un mejor conocimiento de la industria farmacéutica y de su aportación a la economía del país y a la asistencia sanitaria de la población (Informe de Farmaindustria, 1985). Este informe presenta series estadísticas (iniciadas en 1980) con la finalidad de que pueda verse fácilmente la evolución de

cualquiera de los aspectos que aborda la publicación: Número de Laboratorios Farmacéuticos, Personal empleado, Producción farmacéutica, Presentaciones farmacéuticas con ofertas a la Seguridad Social, Número de firmas farmacéuticas comercializadas a través de la Oficina de Farmacia, Ventas totales de especialidades y su evolución y valor, Distribución porcentual de las ventas por presentaciones y «ranking» de empresas, Precios medios y revisiones de las presentaciones farmacéuticas, Composición relativa del precio, Comercio exterior farmacéutico y su estructura, Consumo de medicamentos y su evolución, Indicadores de salud y causas de muerte de la población, Morbilidad hospitalaria, Recursos y establecimientos sanitarios, Prestaciones sanitarias de la Seguridad Social, Gastos sanitarios, Distribución del Presupuesto sanitario de la Seguridad Social y Gastos en asistencia sanitaria de la Seguridad Social así como su evolución.

La publicación mencionada dedica un cuadro a un conjunto de datos básicos relacionados con la investigación farmacéutica que, en el contexto que ahora tratamos, merecen una consideración especial. Para su mejor comprensión nos tomamos la libertad de reproducir el cuadro, aunque ello no nos releve de efectuar algunos comentarios.

TABLA IV
Investigación Farmacéutica. Datos básicos

	1980	1982	1983
Número de empresas con investigación	88	60	34 *
Ventas de las empresas con investigación (millones de pesetas)	129.076	11.363	75.645
Inmovilizado para investigación (millones de pesetas)	4.072,7	4.019	4.174
Personal dedicado a investigación	1.661	1.810	1.494
Gastos en investigación (millones de pesetas)	4.151	5.358	4.853
Tanto por ciento de gastos dedicado a investigación sobre ventas de las empresas con investigación *	3,22	4,81	6,42 *
Gastos en investigación y desarrollo por persona (millones de pesetas)	2,50	2,96	3,25

* La importante variación en los datos en relación con años anteriores se debe a modificación en los criterios del Ministerio de Industria y Energía al confeccionar las listas.

Fuente: Miner y Farmaindustria.

El número de empresas con investigación ha sufrido una importante reducción entre 1980 y 1983, si bien esta variación parece deberse a una modificación en los criterios del Ministerio de Industria y Energía al confeccionar las listas: Sólo así puede explicarse ese descenso, de 88 empresas a sólo 34. No entramos en

el análisis de las causas de las variaciones de las ventas de las empresas con investigación, por desconocerlas, aunque las fluctuaciones presentadas nos parecen de difícil explicación. Resulta curiosa, por el contrario, la estabilidad de las cifras del capital inmovilizado para investigación, que apenas ha varado en el tiempo. Las pequeñas variaciones observadas del personal dedicado a la investigación e incluso la reducción, apreciada, se nos hacen harto significativas al denotar una estabilización o reducción de la investigación farmacéutica, precisamente en momentos en que la competencia entre las industrias farmacéuticas se hace más fuerte y en los que es preciso realizar esfuerzos considerables e incluso arriesgar si de verdad se desea progresar. Esa decreciente o poco significativa atención del sector a la investigación, viene a su vez afianzada por los gastos en investigación y todo ello a pesar de que el tanto por ciento de los gastos dedicados a investigación sobre ventas de las empresas de investigación haya pasado de 4,81 por ciento en 1982, a 6,42 por ciento en 1983, cantidad que también se ha visto incrementada en los gastos de I+D por persona que han pasado de 2,96 a 3,35 por ciento. Y solamente mencionar que, por lo que se refiere a los principios activos farmacéuticos descubiertos en el mundo entre 1965 y 1980 es número ha sido de 1.498, habiendo contribuido España con 21, es decir, con un 1,40 por ciento, cifra realmente reducida para una nación que hasta recientemente se situaba en un noveno o décimo puesto por desarrollo industrial a nivel mundial.

Y una pregunta que constantemente se puede plantear es lo que va a ocurrir con la Industria Farmacéutica una vez producido el ingreso en el Mercado Común. A este respecto convendría traer a colación las manifestaciones efectuadas por el Presidente de la Federación Europea de Asociaciones de Industria Farmacéuticas y por el de la Asociación de Empresarios de la Industria Española, que insistían ambos en los beneficios que se han de producir en la Industria Farmacéutica en general. El Presidente de la Federación Europea, después de una entrevista con el Ministro de Sanidad y Consumo, se mostraba optimista respecto al futuro farmacéutico de España en la Comunidad Económica Europea. Sin embargo, subrayó que los criterios de autorización de medicamentos en la CEE son muy diferentes a los vigentes en España y que estos últimos no son los adecuados (Noticias CEFI, marzo 1985). El sector farmacéutico español necesita unos plazos mínimos de adaptación a las normativas de la CEE, pero una vez armonizados los criterios, la nueva situación supondrá una mejora sustancial para la industria farmacéutica española. Aparentemente, en la actualidad, alrededor del 48 por ciento de la facturación del sector en nuestro país corresponde a empresas extranjeras, porcentaje que es similar al del resto de los países europeos; esta es la razón por que no se espera una variación importante en la participación extranjera en la industria farmacéutica española. También se ha subrayado que la anunciada ley de patentes va a suponer incentivos muy importantes para invertir en España (El Médico, 1 de marzo, 1985).

Parece oportuno referirnos también a algunas de las conclusiones de las conferencias desarrolladas en Madrid, en el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI), en julio de 1985, por el profesor Paul Janssen, presidente y director de investigación de una industria belga tan importante como Janssen Pharmaceutica y que enfocó en torno al desarrollo de una industria farmacéutica internacional desde un país de mercado reducido. Se puede afirmar que la base de su disertación consistió en considerar la investigación como área prioritaria de interés común dado su carácter indispensable en una sociedad moderna. La activi-

dad emprendida ha logrado la síntesis de 60.000 moléculas diferentes. Estas moléculas han sido el punto de partida de 66 productos farmacéuticos. El mismo conferenciante hacía hincapié en su confianza y vocación por la investigación al afirmar: «Todo lo que no sea investigación es discutible y debe adecuarse a las circunstancias y a la oportunidad de los recursos disponibles». Su lema ha sido «A la salud y el progreso por la investigación» y aunque se presenten momentos de crisis económica y de escasez de recursos, nunca ha de ser el presupuesto de investigación el sacrificio. Y así afirmaba categóricamente: «Reducir la investigación es renunciar al futuro». Esto puede explicar el que la industria farmacéutica que con tanta ilusión y ahínco dirige, dedique a investigación nada menos que el 20 por ciento de su cifra de ventas.

Otra de las razones del éxito de su industria radica en la organización, basada primordialmente en las personas y en la búsqueda incesante de la innovación y la acción, sin olvidar el uso pleno de la tecnología de mayor utilidad disponible. En su empresa, una de cada dos personas está en contacto con el ordenador siendo además pioneros en el uso de la química computarizada. Según él, todo esfuerzo investigador es rentable y es preciso plantear la investigación de forma interdisciplinaria. En momentos en los que se plantean serias dificultades a ciertos tipos de investigaciones biológicas, resulta reconfortante subrayar que cada ensayo debe aportar la máxima información posible, con el mínimo número de animales, en el menor tiempo posible y con un alto grado de fiabilidad. A lo largo de sus interesantes conferencias, el profesor Paul A. Janssen ha tratado de dejar un mensaje entusiasta a la hora de resolver problemas de la medicina humana, animal y de las plantas. De ahí sus frases finales: «Quedan muchas cosas por hacer. El futuro va a ser mucho más sorprendente de lo que ha sido el pasado».

El Plan de Fomento de la Industria Farmacéutica

Aunque muchas son las preocupaciones en estos momentos sobre el futuro de la industria farmacéutica, en algunos sectores existe un cierto optimismo sobre su desarrollo y en este sentido se ha manifestado el Director General de Industrias Químicas, de la Construcción, Textiles y Farmacéuticas del Ministerio de Industria y Energía, al exponer su Plan de Fomento de la Investigación Farmacéutica (Boletín CDTI, octubre-noviembre, 1985). La industria farmacéutica ha sido una de las seleccionadas dentro de un plan de promoción con el que aspira a elevar su nivel tecnológico, una política de industrialización que tiene como objetivo incrementar la competitividad de la industria española hasta situarla al nivel de las naciones industriales del mundo. Aunque el diseño sectorial de esta política ha quedado plasmado en los planes de promoción que el Gobierno ha elaborado para un conjunto de sectores considerados importantes para el logro del objetivo pretendido, nosotros no somos tan optimistas, ya que haría falta contar con una infraestructura de investigación y con unos equipos de investigadores que en calidad y número se aproximasen más a esos países con los que aspiramos a igualarnos. Los datos proporcionados por FARMAINDUSTRIA, antes mencionados, no hablan mucho ni de forma muy favorable precisamente en ese sentido y aunque se incrementan considerablemente los medios y los equipos de investigación, hay algo que no puede en modo alguno improvisarse; nos referimos a los investigadores adecuados con suficientes habilidades e interés.

mente formados para tomar la responsabilidad de esos avances y desarrollos tecnológicos.

Sea como fuere, varias son las razones que han hecho aconsejable la elaboración del mencionado plan de fomento de la investigación farmacéutica y entre ellas destaca el bajo nivel investigador de la industria farmacéutica. Por otro lado, el cambio que se va a producir en la legislación de patentes hace necesario un mayor esfuerzo investigador por parte de las empresas españolas, sin olvidarse de que la investigación farmacéutica es muy costosa e incorpora un elevado nivel de riesgo.

Aunque ya nos hemos referido con anterioridad al estado de la investigación en la industria farmacéutica española, no está demás señalar que en la actualidad esta industria dedica a actividades de investigación unos 5.000 millones de pesetas anuales, cifra equivalente al 2,5 por ciento de su volumen de ventas y al 11 por ciento del gasto total que en I+D realizan el conjunto de las empresas españolas. Según datos hechos públicos por el Ministerio de Industria y Energía y como se verá más adelante, se considera que unas 30 empresas constituyen la vanguardia investigadora del sector, empresas que dedican a investigar un promedio de 6,4 por ciento de sus ventas, a la vez que cuentan con una infraestructura investigadora bastante razonable lo que ha permitido diseñar algunos principios activos valiosos que han patentado, licenciado y registrado en otros países industriales.

A pesar de lo mencionado, el volumen de los recursos que la industria dedica a la investigación es muy inferior a lo que se destina a este fin en otras naciones industrializadas, siendo en consecuencia bastante más reducidos los resultados. Algunos datos concretos sobre el sector podrían servir para ilustrar mejor los esfuerzos que se realizan a nivel de las empresas multinacionales farmacéuticas. Se considera que la mayoría de ellas gastan, como promedio, entre el 10 y el 15 por ciento de sus ventas, lo que en valores absolutos puede representar unos 15.000 millones de pesetas anuales, cifra tres veces superior a lo que gastan conjuntamente todas las empresas españolas y prácticamente el doble de lo que hasta 1984 invertía la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica para subvencionar toda la investigación de la Universidad y de los organismos públicos de investigación, cantidad que ascendió a 8.090 millones de pesetas y que representa aproximadamente el 8 por ciento del gasto público en I+D. Salta a la vista que la industria española invierte poco en investigación y que parece necesario gastar más, incrementando el esfuerzo investigador que realizan las empresas.

También se han anunciado importantes cambios en la legislación sobre patentes que hará más rigurosa la protección de la propiedad industrial e introducirá en 1992, la patentabilidad de los productos químico-farmacéuticos; conviene subrayar que hasta ahora sólo eran patentables los procedimientos para obtenerlos. El ingreso en el Mercado Común obliga, en parte, a estos cambios y, como consecuencia, se hará más necesario intensificar las labores de investigación para poder obtener productos o procedimientos suficientemente diferenciados, a la vez que se deberá modificar la orientación de la investigación, centrada hasta ahora en los procedimientos. A la vista de lo reseñado, es obvio que hace falta un cambio no sólo cuantitativo sino también cualitativo.

Según el Director General de Industrias Químicas, el elevado coste de la investigación farmacéutica y su riesgo, aunque esta última no es la menos importante de las razones, son las que han hecho aconsejable la introducción del Plan de Fomento mencionado. Según los expertos, en la actualidad, conseguir una mo-

lécua que incorpore una innovación significativa o sustancial presupone ensayar entre 5.000 y 10.000 moléculas, emplear diez años en la investigación y gastar en torno a los 15.000 millones de pesetas. Desconocemos si estos datos están calculados sobre los gastos de inversión de la industria española, pero si atendemos a las cifras facilitadas por las multinacionales, tendríamos que decir que estas cifras bien podrían multiplicarse por 3 o por 5.

El Plan del Ministerio de Industria confía o al menos hace proyectos, para elevar el nivel de acuerdo con las pautas que rigen en la industria farmacéutica de las naciones en las que esta ha alcanzado un elevado nivel de desarrollo y entre las que sobresalen los Estados Unidos y el Japón, seguidos de varios países europeos entre los que destacan Suiza, Alemania, Francia, Inglaterra y Holanda. Para tratar de alcanzar los objetivos propuestos, se han establecido unas metas parciales que se pueden resumir en los cuatro apartados siguientes:

a) El incremento de los esfuerzos en I+D de las empresas investigadoras farmacéuticas y la incorporación de otras empresas no investigadoras y las filiales de las multinacionales, a estas actividades.

b) El mejor aprovechamiento de los recursos públicos y privados dedicados a investigación.

c) La utilización adecuada de la capacidad de control que tiene el Estado en el sector farmacéutico para fomentar la investigación.

d) La determinación de áreas prioritarias de investigación con criterios industriales y sanitarios.

Para el logro de estas metas parece lógico que hubiera que establecer un conjunto de actuaciones tendentes a la creación de un Centro Homologado de Ensayos, la mejor coordinación de recursos públicos y privados, y como era de esperar, la formación de personal científico y técnico, absolutamente imprescindible para el logro de los objetivos propuestos.

Pero un análisis de las cifras económicas que se barajan para estos planes puede servir para dar mejor una idea de cual se aspira que sea la situación del sector. Está previsto que durante el periodo de vigencia del Plan anunciado para los años 1986 al 1990, los gastos de investigación de la industria farmacéutica asciendan a 41.000 millones de pesetas constantes de 1985, de los cuales 14.350 millones tendrán un origen público. Las cifras son ciertamente elevadas pero puede obtenerse un indicador del esfuerzo investigador que se confía realicen las empresas, si se considera que los rasgos previstos en el Plan impliquen un aumento de la relación de gastos de investigación/ventas pasando desde el 6,4 por ciento actual hasta el 10 por ciento en el último año del periodo de vigencia del Plan. La Administración considera que este es un esfuerzo necesario para fortalecer y hacer cambiar a la industria farmacéutica española e instalarla sólidamente en el futuro. La empresa, por importante, se nos hace difícil y para ella deseamos todo lo mejor, aunque no seamos demasiado optimistas en cuanto a los resultados. Personalmente opino que no se podrán realizar milagros en el sector sin los recursos humanos imprescindibles, sin los verdaderos investigadores capaces de llevar adelante la innovación necesaria para hacer que la industria farmacéutica se sitúe en unos niveles científicos de I+D dignos y homologables en el contexto internacional, una situación muy alejada de la que existe actualmente.

Antes de concluir este apartado, nos parece oportuno recoger los datos facilitados recientemente por el CDTI sobre los proyectos aprobados hasta el 31 de

diciembre de 1985 en el área Farmacéutica; se refieren a una aportación total que se aproxima a los 3.960 millones de pesetas, de los que el CDTI ha aportado 1.910. El número de proyectos aprobados ha sido de 34, distribuidos de la forma siguiente: Farmacia 10, Diagnóstico 9, Química Farmacéutica 8 e Infraestructura para investigación farmacéutica 7. Los dos primeros grupos de proyectos, son aportaciones totales de 1.550 y 1.272 millones respectivamente, si sitúan a la cabeza de los aprobados.

Disponemos así mismo de otra información adicional del CDTI, facilitada igualmente por la Dra. Regina Revilla, Subdirector General del Organismo, sobre Proyectos aprobados en áreas próximas a la investigación farmacéutica: Sanidad Humana 5 proyectos por un importe de 673,6 millones (397,7 aportados por el CDTI), 1 proyecto de Sanidad Veterinaria que supone 21 millones (14,7 del CDTI), 6 proyectos de Agroalimentaria con un importe de 949,2 millones (484,3 del CDTI), 1 proyecto EURECA en Sanidad Humana por 251,6 millones (176 aportados por CDTI) y otro de tratamiento de células por 222 millones (133 del CDTI). Los proyectos aprobados han sido 14, por un importe de 2.117,5 millones de pesetas de los que 1.205,7 millones han sido aportados por el CDTI.

Los deseos por parte de la Administración de potenciar la investigación se aprecian a través de recientes informaciones facilitadas en el Symposium sobre «Industria Farmacéutica Innovadora», organizado por CEFI y celebrado en marzo de 1986, en Barcelona. Según el Subdirector General de Industrias Farmacéuticas el Ministerio de Industria, las industrias farmacéuticas que inviertan en investigación tendrán subvenciones a través de subidas adicionales en las revisiones de precios de sus medicamentos. Parece ser que el Plan de Investigación Farmacéutica ya está preparado y que pasará próximamente a la Comisión Delegada de Precios para su aprobación. Según este plan, las empresas investigadoras tendrán unos beneficios adicionales sobre productos en el mercado, que les permitirán cumplir sus programas. Así, las empresas que actualmente dedican a investigación entre un 2 y un 3 por ciento de su facturación, podrían incrementar este capítulo hasta un 4 por ciento, vía revisión de precios, facilitando así el Estado ese 1 por ciento adicional. Otra serie de medios pasan por el apoyo a las pequeñas y medianas empresas innovadoras, mediante la intervención del sector por la capacidad del control del Estado. Otros participantes en el mencionado Simposio hicieron referencia a otras fórmulas de ayuda en las que la empresa tenga mayor compromiso. La concertación se podrá hacer, como hasta ahora, mediante ayudas de la CAICYT, el CDTI o el FIS si bien, una vez aprobada la Ley de la Ciencia, estos organismos se reunificarán en cuanto a procedimientos administrativos y control, aunque sigan funcionando independientemente.

El significado de la producción de antibióticos en España

Ya hemos dejado claro el papel que ha desempeñado la producción de antibióticos en la Industria Farmacéutica a nivel mundial pero, sin embargo, nos parece oportuno hacer especial hincapié en este tema al haber representado un papel fundamental y en cierto modo modélico en España. La producción de antibióticos en nuestro país, aunque a diferentes escalas, ha sido un ejemplo de desarrollo industrial y un modo de demostrar a todos que también aquí es posible trabajar en vanguardia. Creo que se podría situar la industria farmacéutica en este

campo de los antibióticos, a la altura de las grandes industrias del calzado, del automóvil o de la producción de barcos de elevado tonelaje, es decir, auténticamente en vanguardia a nivel internacional, compitiendo ventajosamente con las industrias del sector y dejando muy alto el prestigio y nivel de nuestros técnicos.

En España existen actualmente tres grandes empresas productoras de antibióticos. En primer lugar, Antibióticos, S.A., que produce penicilinas y cefalosporinas, ácido clavulánico e inhibidores de β -lactamasas, tetraciclinas y aminoglicósidos. Sigue en importancia Penibérica, situada en Pamplona, que produce principalmente estreptomycinina y ácido glutámico. Y, por último, CEPA, radicada en Aranjuez, que fabrica tetraciclinas. Además han existido algunas otras empresas representantes de multinacionales, dedicadas a la producción en pequeña escala de algunos otros antibióticos pero que, ni por su volumen de producción, ni por su importancia, se pueden comparar a las anteriores. En cierto modo, principalmente la empresa Antibióticos, S.A. y después CEPA, han representado en el pasado un deseo de progreso en el campo de las fermentaciones, con gran trascendencia para la medicina y para las exportaciones españolas.

Antibióticos S.A. es, con mucho, no sólo la que mejor conocemos sino además la que más admiramos como modelo de empresa farmacéutica que ha sabido marcar una pauta y está en vanguardia en todos los campos relacionados con la producción de antibióticos.

La empresa ha realizado grandes esfuerzos, con enorme éxito, en la mejora de microorganismos productores de antibióticos a través de mutaciones y selección de las mejores cepas disponibles, así como en la búsqueda de nuevos productos de interés terapéutico. Los resultados alcanzados por el grupo de investigación en el campo de la producción de ciertos antibióticos han sido formidables, manteniendo a la empresa con niveles altamente competitivos en costos y en calidad en los mercados internacionales. Pero otros grupos de investigadores, en la planta de investigación y desarrollo de Madrid, trabajan intensamente en la búsqueda de nuevos derivados moleculares que posean elevado potencial terapéutico, con el objetivo de hacerlos más activos o menos tóxicos. Este trabajo se realiza con derivados penicilánicos y de la cefalosporina, así como sobre β -lactamasas de estructuras diferentes. Pero en la última época ha dado también pasos importantes en el campo de la ingeniería genética, sobre todo con vistas a la producción de proteínas. La ingeniería genética permite la producción de mutaciones controladas y dirigidas y por esta razón se realizan esfuerzos, ya que ofrecen un gran potencial para la mejora de ciertas cepas productoras. El nivel alcanzado por Antibióticos S.A. se pone claramente de relieve al observar la capacidad de sus cuadros de investigadores y técnicos por lo que en el reciente pasado ha contado con decidido apoyo a distintos niveles científicos. Así la CAICYT, dentro del sector de Planes Concertados de Investigación, al inicio de la década de 1980 concedió una ayuda de 7.176.000 ptas. para investigar sobre las microcinas, que constituyan una nueva familia de antibióticos descubierta por el malogrado profesor Carlos Asensio y colaboradores en el Instituto de Enzimología del CSIC. En 1983 Antibióticos, S.A. recibió otra importante ayuda de 201 millones de pesetas con el fin de abordar la aplicación de la biotecnología, desarrollo y producción de linfoquinas, interferones y otros antivirásicos.

Una reciente publicación de 1985 titulada «Antibióticos, S.A.: The international dimension of Spain in the pharmaceutical industry», proporciona una exce-

lente idea no sólo del verdadero volumen de esta industria modélica en España sino, sobre todo, de lo que representa en el contexto internacional, como una de las primeras empresas del sector. Aunque es interesante seguir desde sus comienzos la trayectoria de Antibióticos en León y Madrid, por razones de espacio vamos a tratar de resumir algunos de los datos que dejan en su verdadero lugar la dimensión de la empresa como obra humana, saliendo no sólo a flote sino triunfante en un mundo de enorme competencia y de vanguardia, en donde se atisban nuevos horizontes llenos de interés y de presión. Es preciso aclarar que, aunque los antibióticos se consideran productos ya clásicos de la Biotecnología, todavía es poco lo que se conoce sobre los genes que codifican sus síntesis por lo que la actual revolución de la biología molecular se espera en este campo, como en otros de la ingeniería genética, con el mayor interés. El desarrollo de nuevos métodos para cruzar cepas productoras de antibióticos conocidos permite obtener cepas híbridas que produzcan nuevos antibióticos. Sin embargo, el aspecto más prometedor es precisamente la obtención, mediante ingeniería genética, de combinaciones de genes «in vitro», procedentes de dos o más microorganismos diferentes. La clonación de diferentes genes que codifican enzimas relacionadas con la síntesis de antibióticos permite modificar las vías biosintéticas de los antibióticos conocidos y obtener antibióticos híbridos que pueden presentar un espectro más amplio o mejores características farmacológicas (Martin, 1985). Los grupos de trabajo con que actualmente cuenta Antibióticos son extraordinariamente competentes, su formación incluye las más avanzadas técnicas bioquímicas y de ingeniería genética lo que les permite mantener a la empresa en los lugares competitivos que ha ocupado en las últimas épocas, lo que constituye un motivo de orgullo para la industria farmacéutica española.

La empresa Antibióticos, S.A. de León ha ido incrementando su producción constantemente, gracias al apoyo encontrado en su infraestructura material y humana situada en los diferentes centros de investigación y desarrollo que ocupan un área de 1.200 m². La empresa cuenta en León con 644 empleados de los que 65 son técnicos cualificados siendo especialmente sólidos los equipos de trabajo de los laboratorios de microbiología y de química. Ambos laboratorios están coordinados con el Departamento de Investigación que existe en Madrid. En 1976 su capacidad de producción fue aumentada a un total de 3.100 m³, pero en 1983 su producción total excedió de tres millones BK, una cifra que es la suma de los antibióticos expresados KP, KA y BU.

Las materias primas (raw materials) manufacturadas en León tienen tres destinos: La División de Especialidades de la propia Compañía de Antibióticos, otras compañías farmacéuticas españolas y el mercado de exportación. Aunque desde muy al principio Antibióticos inició y mantuvo una política de exportación de sus productos, estas cifras han ido creciendo constantemente de manera que en la actualidad el 10 por ciento de las ventas se orienta nada menos que a 49 países, si bien, a través de terceros países llega a muchos más. El Japón constituye el principal mercado, seguido por los Estados Unidos y Canadá. Durante 1984, las ventas de materias primas se situaban por encima de los 10.000 millones de pesetas, un resultado absolutamente único en el sector farmacéutico.

Si las cifras anteriores pueden parecer importantes, es preciso conocer la capacidad de producción de especialidades del centro de producción de Madrid. Las instalaciones son consideradas como modélicas, tanto por lo que se refiere al desa-

rrollo de especialidades inyectables como las orales en forma de suspensiones, cápsulas y píldoras. De las cinco líneas de dosificación de viales con que cuenta, cuatro son para productos de penicilina y otra para los de otro carácter, por lo que está separada. Aunque la planta ya batió un record de competencia en 1950, al llegar a producir 10.000 viales diariamente, en la actualidad la fábrica produce 40 millones de viales anualmente, por encima de 150 millones de cápsulas, 22 millones de tabletas, 30 millones de tabletas recubiertas, 37.000 kilos de materiales pulverizados para soluciones orales y 100.000 kilos «en bolsitas». Todos estos productos tan variados están sometidos a cuidadosos controles de calidad, tanto a nivel físico-químico como biológico, incluyendo los microbiológicos, farmacológicos y médicos, además de los de empaquetado.

Aunque la recesión sufrida por los mercados farmacéuticos desde 1978 ha sido bastante acusada, siendo la terapia antibiótica de las más afectadas, en 1984 el porcentaje de ventas de Antibióticos S.A., en relación al mercado farmacéutico general alcanzó un valor de 2,64 por ciento: De cada 100 unidades de antibióticos consumidos en España aproximadamente el 18 por ciento eran producidos por esta empresa farmacéutica, lo que indica su gran dinamismo.

La competencia internacional de Antibióticos, S.A., se aprecia mejor al observar su proyección en el exterior y a través de sus exportaciones. Aunque la exportación de materias primas se inicia en 1968, dando un salto en 1971, en la actualidad el volumen de estas exportaciones alcanza la cifra de 6.700 millones de pesetas. El envío al exterior de especialidades ha alcanzado igualmente elevadas proporciones; en 1983 suponía 700 millones de pesetas y se confía en alcanzar los 1.000 millones en la actualidad, correspondiendo el principal volumen de ventas a las sales de penicilina B (bencilpenicilina) y de ampicilina, con algo de gentamicina. Sin embargo, su verdadera envergadura la demuestra Antibióticos, S.A., en los progresos alcanzados en transferencia de tecnología, ya que está en fase de instalar en varios países industrias que usan su propia tecnología. Estos pasos se han dado en marcada competencia con ofertas de industrias farmacéuticas importantes, con frecuencia multinacionales de Europa y de los Estados Unidos, ante las que la empresa española ha salido triunfante. La fábrica de Bagdad producirá penicilina, tanto estéril como sintética, con una producción anual de 80 millones de viales inyectables de penicilina, 112 millones de cápsulas y 8 millones de frascos con polvo para medicamentos líquidos. Posteriormente Antibióticos S.A., ha recibido otra propuesta para instalar otra fábrica similar en Irán y está siendo constantemente consultada con vistas a la transferencia de tecnología mediante expertos a muy diferentes lugares del mundo.

Las diferentes promociones de nuestros alumnos han visitado las instalaciones de la fábrica de Antibióticos en León y nuestras relaciones científicas con el grupo científico y técnico directivo son intensas. El haber podido seguir a lo largo de los años su evolución, me permite manifestarme como profundo admirador de esta empresa que ha señalado una pauta del desarrollo de la industria farmacéutica en España. Sus productos no sólo han significado un considerable ahorro al país, al evitar la importación de varios de los más importantes antibióticos, producidos aquí, sino que, como se ha podido apreciar, en los últimos años ha dado pasos de gigante tanto en la exportación de materias primas y especializadas así como en la misma exportación de tecnología a terceros países. Todo un ejemplo a seguir en otros campos que han permanecido abandonados o a los que no se

les ha prestado suficiente atención. Defendemos en todo momento la capacidad y la creatividad de los científicos españoles y estimamos que es una pena que en más de una ocasión no se pongan las condiciones ni las acciones necesarias para realizar muchos Antibióticos, S.A. en otros campos. Esta y no otra ha sido la razón de subrayar su significado como empresa modelo, digna de ser imitada.

Potenciación de la investigación farmacológica

No es nuestro deseo distanciarnos excesivamente del área biológica y biomédica que mejor conocemos, pero se nos hace difícil no mencionar, aunque sea algunas facetas de los esfuerzos que en no pocos ámbitos se realizan para la búsqueda de nuevos fármacos más seguros y eficaces, que no hay duda constituyen campos prioritarios de investigación en los países avanzados y que por diferentes caminos han contribuido al progreso en la terapéutica farmacológica haciendo frente a las enfermedades y mejorando las condiciones de vida de amplios sectores sociales. Es de todos conocido el conjunto de estragos que en numerosos países ocasionaban enfermedades como la tuberculosis, la fiebre tifoidea, la sífilis o la gonococia, así como la neumonía y la meningitis meningocócica, enfermedades que han desaparecido o han sido superadas como causa de muerte en gran parte de las regiones del mundo. Pero si los antibióticos se situaban en primera línea para la superación de las enfermedades infecciosas, otra clase de fármacos adquirían fuerza para luchar contra la hipertensión, las arritmias, la angina de pecho y toda clase de problemas cardiovasculares, contribuyendo a importantes descensos en la mortalidad. Algo parecido podríamos decir de los psicofármacos, hormonas, anti-neoplásicos y, de modo particular, sobre las vacunas que precisamente ahora se encuentran en un momento importante y tal vez revolucionario de su desarrollo, como ya se ha puesto de manifiesto en esta memoria.

Pocas áreas ofrecen hoy en día tanto interés como el de la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, actividad que constituye una faceta extraordinariamente compleja llevada a cabo por las compañías farmacéuticas en colaboración con equipos de científicos de las Universidades o de los centros públicos de investigación. Como subrayaba recientemente Domínguez Gil-Hurlé (1985), en la actualidad es preciso sintetizar unos 8.000 productos para dar con uno capaz de superar todas las exigencias de eficacia y seguridad y lograr un nuevo medicamento. Más del 90 por ciento de los compuestos ensayados, fracasan en las pruebas preclínicas, al no producir el efecto deseado o no lograr un grado de tolerancia medianamente aceptable. Se llega a afirmar que si las actuales exigencias se hubiesen establecido con anterioridad, muy posiblemente no se podría contar con algunos de los medicamentos introducidos en la terapéutica (caso de la aspirina) cuando aún no existían normativas sobre eficacia y seguridad. Las sustancias que son capaces de superar las exigencias de los ensayos preclínicos pasan a la fase de investigación clínica, imprescindible para poder autorizar un nuevo fármaco. Varias publicaciones recientes han hecho especial hincapié sobre la duración y coste del desarrollo de un nuevo fármaco que han subido espectacularmente en las últimas décadas, con la consiguiente reducción de la aportación de nuevos fármacos al elenco farmacéutico. Como Gil-Hurlé ha atestiguado, en los últimos años, los estudios toxicológicos, principalmente los productos destinados a tratamientos crónicos, han adquirido una mayor complejidad, lo que justifica el incremento del

tiempo necesario para su realización. Hay, sin embargo, que señalar que los recursos económicos dedicados a investigación no siempre se orientan al desarrollo de nuevos fármacos, ya que con frecuencia se dirigen a conseguir productos similares a los ya existentes, aunque no supongan realmente un avance terapéutico.

Nos parece oportuno referir algunos datos sobre los recursos destinados a investigación por la industria farmacéutica que desde hace muchos años ha ocupado una posición destacada y avanzada dentro de toda la actividad industrial. Se calcula que en 1982, la industria farmacéutica ha dedicado a la investigación una cifra superior a los 40.000 millones de dólares, con un incremento significativo sobre los años precedentes. Aunque no contamos con los datos correspondientes, es de suponer que en estos años últimos las cifras habrán seguido incrementándose. En 1982 los Estados Unidos han realizado gastos en investigación farmacéutica equivalentes a los 13.698 millones de dólares, mientras que la RFA ha invertido 6.798, Gran Bretaña 4.715, Francia 3.988, Suiza 2.583 e Italia 1.988 millones de dólares. Por su parte el Japón ha alcanzado los 7.218 millones de dólares, cifras muy elevadas que por otra parte aún no han dejado de crecer y producir resultados, lo que ciertamente ha llegado a preocupar a la industria farmacéutica norteamericana, según recientes informes del Office of Technological Assessment (OTA) del Congreso de los Estados Unidos. Los datos referidos al informe de la OTA correspondiente a 1984 dan claras muestras de descenso en el indicador de gastos en I+D, no sólo en los Estados Unidos sino también en Francia e Italia.

Es necesario reconocer que, en su mayor parte, la legislación y la política seguida en los Estados Unidos ha hecho posible para los empresarios y los científicos, capitalizar rápidamente los resultados de la investigación básica en amplios sectores científicos, sobre todo biotecnológicos y farmacéuticos, llevados a cabo en el sistema universitario y en los laboratorios estatales. La relativa facilidad de la industria americana para desarrollar una amplia gama de productos ha proporcionado también a los Estados Unidos una ventaja comparativa. La flexibilidad del sistema industrial y la pluralidad de aproximaciones llevadas a cabo por todo un conjunto de nuevas industrias farmacéuticas, para el desarrollo de productos, han facilitado el rápido desarrollo de la biotecnología de ese gran país.

Por lo que se refiere al avance del Japón, es preciso reconocer que sus industrias cuentan con amplia representación en muchos sectores farmacéuticos y que poseen una extensa experiencia en la tecnología de bioprocesos. Se reconoce que aunque los japoneses no cuentan con procesos biotecnológicos superiores a los americanos, sin embargo, tienen una experiencia industrial superior utilizando la vieja biotecnología, plantas de bioprocesamiento más establecidas y un mayor número de bioingenieros y técnicos que los Estados Unidos. Por si esto no fuese suficiente, el Gobierno japonés ha designado a la bioindustria como tecnología clave para el futuro, dedicando considerables fondos a su desarrollo comercial y coordinando acciones entre representantes de la industria, la Universidad y el Gobierno.

Aunque no sea más que por el mero hecho de nuestro reciente ingreso en el Mercado Común Europeo, hemos de mencionar algo de lo que está sucediendo en el ámbito de la investigación europea. Se considera que estas industrias de nuestro entorno no se mueven tan rápidamente como sería de esperar hacia la comercialización de los productos bioindustriales como lo hacen los Estados Unidos y el Japón. Dos son las causas de ese movimiento lento europeo: la primera que las compañías farmacéuticas y químicas establecidas en Europa no se han

atrevido a invertir en biotecnología, algo que últimamente está cambiando. Por otro lado, las tradiciones culturales y legales no han tendido a promover la formación de capital riesgo (venture capital) y consecuentemente a asumir riesgos. Se admite, sin embargo, que un buen número de las más prestigiosas firmas farmacéuticas del Reino Unido, Francia, Suiza y Alemana serán posiblemente competidores decididos en áreas selectas de producción, como consecuencia de su posición privilegiada en la venta de productos de origen biológico.

Aunque ya nos hemos referido al caso de España y al informe elaborado por Farmaindustria, es obvio que este sector ha de realizar esfuerzos considerables para situarse en un lugar medianamente digno en la investigación farmacológica y en la producción industrial. Aparentemente son solamente unas 30 industrias las que manifiestan tener en España una actividad investigadora de cierto nivel, de los cuales 8 cuentan con equipos de investigación con más de 20 titulados superiores. El futuro desarrollo, sin embargo, no se presenta claro y habrá que esperar los resultados del Plan de Fomento de la Industria Farmacéutica, promovido desde el Gobierno, para ver si somos capaces de mejorar y superar la delicada situación.

En términos generales, se puede decir que en los últimos años la industria farmacéutica, a nivel mundial, ha sufrido una grave convulsión originada en parte por los efectos catastróficos de la aplicación de la talidomida en Europa a madres gestantes, lo que motivó su retirada de la industria farmacéutica, dando lugar a una profunda revisión de los fármacos existentes y al establecimiento de unas normas mucho más exigentes para la autorización de nuevos medicamentos. El contrato firmado en 1966 entre la FDA y la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos y su rama de investigación, el Consejo Nacional de Investigación, para abordar la revisión de medicamentos, fue extraordinaria. El examen fue abordado por 200 expertos, distribuidos en 30 comisiones, que evaluaron 16.000 indicaciones de unas 4.000 especialidades producidas por unas 300 industrias farmacéuticas. Los resultados de esta investigación fueron los siguientes: Unas 200 especialidades fueron declaradas efectivas y 750 inefectivas, siendo declaradas las restantes posiblemente efectivas. Lo más interesante fue observar que un 66 por ciento de las 16.000 indicaciones fueron dictaminadas como «no apoyadas por evidencia sustancial de eficacia».

Los problemas planteados a la hora de retirar del mercado farmacéutico las especialidades desechadas fueron innumerables, llegando a un enfrentamiento de la industria farmacéutica americana con la Administración, hasta recurrir al Tribunal Supremo quien en 1973 dictó sentencia favorable al FDA. Aunque el programa previsto del FDA sufrió retrasos, prácticamente fue completado en 1984, siendo el total de medicamentos rechazados por inefectivos, del 40 por ciento.

En Europa la revisión de medicamentos ha sido promovida desde la misma CEE que señaló los criterios de eficacia y seguridad para la aprobación de especialidades farmacéuticas. La revisión prevista afecta a las especialidades anteriores a noviembre de 1976, para concluir en mayo de 1990.

Por lo que se refiere a España, hemos de decir que la Administración ha establecido restricciones para el registro de nuevas especialidades. Así en 1981, con motivo de la revisión general de precios, se retiraron cerca de 4.000, en estos últimos años ha superado las 14.000 especialidades. Posteriormente se establece en España el Programa de Selección y Revisión de Medicamentos (PROSEREME) que ya

ha alcanzado la fase III. Pero además se han tomado diversas decisiones basadas en el deseo de mejorar la seguridad de las especialidades farmacéuticas.

Salta a la vista que en las últimas décadas se ha producido una profunda transformación de la terapéutica farmacológica, período en el que se ha pasado de la utilización empírica de plantas, animales y minerales, a la utilización de complejos equipos de análisis y de síntesis, así como de ordenadores potentes y sofisticados para el diseño de nuevas moléculas con actividad farmacológica. En su conjunto, la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos constituyen un área pluridisciplinar de cierta complejidad y dinamismo y con importantes repercusiones sociales y económicas.

Si se tiene en cuenta que poco más de 30 empresas farmacéuticas desarrollan en nuestro país actividades investigadoras, la gran mayoría de ellas con un número reducido de titulados superiores, parece oportuno señalar las empresas por orden decreciente de sus gastos anuales en I+D. Los gastos totales de estas industrias farmacéuticas en 1983 alcanzaron un valor superior a los 4.000 millones de pesetas, cifra que viene a representar menos de un tercio de la que dedica una compañía multinacional europea.

Las inversiones de empresas españolas en investigación durante 1983 (expresadas en millones de pesetas) han sido las siguientes: Un primer grupo lo forman Ferrer Internacional 481, Esteve 480, Almirall 410, Antibióticos 396. Un segundo grupo correspondería a Merck, Sharp y Dhome 205, Boehringer-Fher 203, Abelló 194 y Alter 179. Después se pueden mencionar al formado por Made 144, Liade 134, Igoda-Merck 128, Faes 127, Andreu 122, Cepa 118, Uriach 114, Prodes y Hubber 107. El último grupo lo podrían constituir Fides 98, Morrith 91, Vita y Menarini 89, Cusi y Elmu 84, Juste 80, Llorente 71, Hosbon 67 y Lasa 65.

Según datos recogidos por Domínguez Gil-Hurlé (1985), la industria farmacéutica española ocupa en la actualidad el primer puesto entre los sectores españoles que invierten en I+D. Sin embargo, los presupuestos dedicados a investigación apenas alcanzan el 2,55 por ciento de las ventas; estos datos contrastan con la media de los restantes sectores industriales, que apenas llega al 0,25 por ciento. En valores absolutos, las cantidades que destinan a investigación y desarrollo el sector farmacéutico superan el 11 por ciento de la cifra total de contribuciones empresariales destinadas a esta finalidad. Pero aún más; desde el punto de vista de la innovación tecnológica puede afirmarse que las empresas farmacéuticas españolas se sitúan entre las más integradas en las Comunidades Europeas, algo que no se puede extender a una buena parte de la industria española. Todo lo expuesto concuerda sin embargo con la pobre imagen que en investigación científica y tecnológica ofrece la industria española, que se muestra extraordinariamente débil. En su conjunto, como recientemente subrayaba el Ministro Maravall ante la Confederación Española de Organizaciones Empresariales (CEOE), los gastos en investigación del sector privado apenas representan el 20 por ciento del total de los recursos anuales para investigación en España. Existe el propósito, sin embargo, de duplicar en un corto plazo de tiempo la proporción de recursos importados por el sector privado (Reunión FUNDESCO, abril 1986).

Los fondos para la financiación de los gastos de investigación y desarrollo proceden, en su inmensa mayoría, en la propia industria farmacéutica, siendo mínima la participación del sector público. Sin embargo la Administración en nuestro país desarrolla programas específicos con incidencia directa en la investigación

farmacéutica conducida en la industria, siendo los organismos que hacen aportaciones importantes la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica, el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social y el Centro de Desarrollo Tecnológico Industrial.

La Comisión Asesora, a través de los Planes Concertados, ha concedido cantidades importantes, en forma de préstamos, a empresas farmacéuticas en el Sector. En la tabla adjunta se relacionan los planes concertados de investigación contratados en 1983 y que se pueden considerar muy importantes en algunos casos.

TABLA V

Planes Concertados de Investigación de la CAICYT, 1983
(en millones de pesetas)

	Presupuestado	Préstamo
<i>Antibióticos, S.A.</i>		
Aplicación de la biotecnología, desarrollo y producción de linfoquinas, interferones y otros antivirásicos	313,4	210,0
<i>Bioingeniería, S.A.</i>		
Desarrollo de una línea de equipos de explotación de tejidos biológicos por ultrasonidos	62,5	31,3
<i>Biokit, S.A.</i>		
Obtención de anticuerpos monoclonales para su aplicación al diagnóstico clínico	60,3	30,2
<i>Ingeniería Química Tarragona, S.A.</i>		
Ingeniería genética aplicada a la producción industrial de L-lisina	160,0	32,4
<i>Inmunología y Genética Aplicada, S.A.</i>		
Obtención de anticuerpos monoclonales para la detección de virus fitopatógenos mediante la técnica inmunoenzimática ELISA-DAS	24,7	15,0
<i>Instituto Llorente, S.A.</i>		
Desarrollo de una vacuna fraccionada antipertussis	17,6	8,5
<i>Laboratorio Fider</i>		
Investigación y desarrollo de nuevas moléculas activas y su aplicación a la fabricación de reactivos para diagnóstico clínico	26,2	15,7
<i>Laboratorio Salvat, S.L.</i>		
Síntesis del polímetro trimolecular del ácido 2-hidroxibenzoico y sus posibles derivados, con comprobación de sus propiedades como profármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos	25,5	12,8
<i>Laboratorio Wassermann</i>		
Investigación y desarrollo de nuevos fármacos activos en los procesos micóticos de la piel y de las mucosas	70,7	38,9

Hemos hecho hincapié en que los resultados de la investigación farmacéutica española son aún bastante limitados, aunque aparece en la lista de los principales países que han desarrollado nuevos medicamentos entre 1961 y 1984.

TABLA VI

Nuevos fármacos según el país de origen		
	Estados Unidos	1.013
	Japón	619
	R.F.A.	321
	Francia	248
	Italia	232
	Suiza	203
	Gran Bretaña	187
	Suecia	60
	Hungría	55
	España	34
	Otros países	120

El esfuerzo que viene realizando la industria española durante los últimos años se manifiesta en el conjunto de principios activos originales encontrados (Tabla VII), así como en el registro de especialidades en España y en otras naciones y en las patentes producidas tanto en nuestro país como en el extranjero.

TABLA VII

Resultados de I+D en la Industria Farmacéutica Española (hasta 1985)	
Principios activos originales	34
Registros en España	167
Registros en Estados Unidos, Japón y CEE	37
Registros en otros países	65
Patentes en España	1.016
Patentes en Estados Unidos, Japón y CEE	819
Patentes en otros países	676
Cobros por cesión de tecnología en 1984 (millones de pesetas)	590

Fuente: Domínguez Gil-Hurlé, 1985.

Recientemente hemos tenido acceso a algunos datos complementarios sobre el valor medio del I+D en el sector de la industria farmacéutica en varios países, que pueden servir para situar mejor el puesto que ocupa España en el contexto internacional. Los datos que se presentan en la Tabla VIII han sido facilitados desde Farmaindustria y proceden de una publicación de la Dra. María Angeles Chacón

titulada «La estructura productiva y el sector exterior en la industria farmacéutica española». Los datos que se presentan se refieren al año 1981.

TABLA VIII

Gasto medio en I+D en varios países (en millones de dólares)

	Gastos I+D	N.º Empresas	Gastos I+D/Empresa
Estados Unidos	1.600	790	2,03
Japón	700	—	—
Rep. Fed. Alemana	700	320	2,19
Francia	600	325	1,85
Reino Unido	400	270	1,48
Italia	300	390	0,77
Suiza	200	150	1,33
España	50	380	0,13

El impacto de la revolución genética en la medicina

La genética moderna, como ciencia ciertamente floreciente, está mostrando con asombroso detalle de qué manera son responsables los cromosomas en la perpetuación de la herencia; gracias a los genes localizados en los cromosomas, las células hijas llegan a ser semejantes a sus progenitoras, siendo función prioritaria de los estudiosos de la genética el demostrar como se produce esta semejanza. Como señala el Premio Nobel James D. Watson, paralelamente al trabajo de elaborar mapas que nos indican la verdadera situación de los genes, los genéticos han comenzado a plantearse el problema de cómo controlan los genes, en su base química, los procesos celulares específicos, siendo el campo de las mutaciones de enorme trascendencia para el progreso en este área del saber, tan espectacular y apasionante. Aún reconociendo que el conocimiento de la estructura molecular de los cromosomas es todavía bastante incompleto, sobre todo por lo que respecta a los cromosomas más complejos de plantas y animales superiores, incluido el hombre, el progreso es ciertamente enorme, razón por la que creemos que el próximo futuro nos deparará sorpresas importantes.

Aunque la mayoría de las ideas iniciales acerca de los genes surgió del trabajo con organismos diploides, multicelulares y de cierto tamaño, como plantas y animales, actualmente, sin embargo, se estiman preferibles como objeto de estudio los microorganismos, mayormente haploides y fáciles de crecer. Los cromosomas controlan las características hereditarias de toda célula y son agrupaciones lineales de factores genéticos llamados genes. Cada gen puede alterar el carácter de una célula de una forma muy específica, algo que se hace evidente a través de las mutaciones. Los genes controlan el fenotipo de una célula, determinando las proteínas que puede sintetizar.

En los últimos años se ha demostrado que la capacidad de las células para mantener un elevado grado de orden en un universo caótico depende de su información

genética que es expresada, mantenida, replicada y ocasionalmente mejorada, gracias a los cuatro procesos genéticos básicos: Síntesis de proteínas, reparación del DNA, replicación del DNA y recombinación genética. Estos procesos que producen y mantienen las proteínas y los ácidos nucleicos de una célula son unidimensionales, lo cual hace que los acontecimientos genéticos sean simples conceptualmente hablando, si se comparan con la mayoría de los restantes procesos, y que un elevado número de mecanismos genéticos se conozcan en mucho mayor extensión que la mayoría de los demás acontecimientos celulares.

Tomando como base los grandes avances logrados en años recientes en el campo de la biología molecular, los científicos de numerosos laboratorios están participando en un estudio sumamente intenso sobre las bases genéticas de la vida humana, afanándose en descifrar la estructura detallada y la posición de todos los genes presentes sobre cada uno de los 46 cromosomas del hombre. La mayor aspiración es descubrir como estos genes son conectados y desconectados para promover el desarrollo normal y entender lo que va mal cuando aparece una enfermedad. Con algunos experimentos, por ejemplo, los investigadores tratan de averiguar las funciones de los genes humanos, mediante la implantación de los mismos en el núcleo de un embrión de ratón. Al estudiar cómo estos genes alteran las características del animal recién nacido, los científicos esperan descubrir algunos de los mecanismos fundamentales del control genético.

Según se publicaba recientemente, de los 100.000 genes que se estima que están almacenados en una célula humana, alrededor de 800 han sido ya situados en sus localizaciones cromosómicas, y se siguen mapeando nuevos genes a un ritmo de 200 por año. De acuerdo con el Dr. Frank Ruddle, profesor de Biología y Genética Humana en la Universidad de Yale, este ritmo se acelerará exponencialmente en los próximos años y se estima que el contorno principal del mapa genético humano podrá ser conocido a finales de siglo. Con esta perspectiva del mejor conocimiento de los genes humanos, se espera que se produzcan tal vez interesantes pero preocupantes avances en el campo de la salud.

Recientemente, los científicos del Departamento de Salud del Estado de Nueva York que habían utilizado la manipulación del material genético, es decir, la ingeniería genética, para desarrollar vacunas que protegen a los conejos frente a la hepatitis y a los ratones frente a un tipo de herpes, han manifestado su esperanza de que en un plazo de tres años aproximadamente se puedan empezar las pruebas con otras vacunas similares que protejan a los seres humanos frente a las mismas dolencias. Casi al mismo tiempo, otro equipo de Nueva York anunció que había aislado el gen que codifica una sustancia que puede producir el síndrome del shock tóxico y que es posible preparar una vacuna contra esta afección.

En el breve período de tiempo transcurrido desde que se esclareció el origen genético de muchos cánceres, los científicos han logrado aislar pequeñas porciones de material genético que pueden predisponer a los individuos a padecer enfermedades cardíacas y enfisema. Los investigadores médicos están buscando la pista a genes que surgen ahora como posibles culpables de la diabetes, de alergias, de úlceras pépticas y de otras enfermedades comunes de la edad media de la vida, tendencia que puede desplazar el mayor empuje de la medicina desde el tratamiento a la prevención de la enfermedad.

Desórdenes de la sangre tales como la anemia falciforme y la betatalasemia, además de más de una docena de otras enfermedades hereditarias, se relacionan

hoy día ya con «errores de lectura» específicos en el código genético, lanzando nueva luz sobre las causas de enfermedades hereditarias.

Las antiguas limitaciones del diagnóstico prenatal están siendo superadas mediante nuevas técnicas que permiten a los clínicos analizar directamente la dotación genética de los fetos en desarrollo. Los expertos aseguran que, al final de la década 1980, estos métodos permitirán investigar en los fetos, muy al inicio del embarazo, la posibilidad de enfermedades hereditarias letales tales como la fibrosis quística o la distrofia muscular.

El año pasado algunos médicos de los Institutos Nacionales de la Salud de Bethesda, Washington, manifestaron estar utilizando una revolucionaria terapia génica para aliviar los efectos de dos enfermedades hereditarias de la sangre, un hecho histórico que sugiere que el poder de alterar nuestro destino biológico se acerca rápidamente.

En otros sectores como el de la industria farmacéutica se están utilizando cada vez más fórmulas genéticas para preparar potentes medicinas naturales que nunca hasta ahora habían estado disponibles para el uso clínico de rutina. La lista de productos es ya larga y va desde la insulina y la hormona del crecimiento hasta el interferón.

Pero junto con los potenciales beneficios anticipados ha llegado todo un conjunto de dudas y preocupaciones, incluidas las de carácter familiar, que preguntan a dónde puede conducir este amplio abanico de avances y posibilidades biológicas. A otros niveles, bien estatales o religiosos, se aprecia también esa preocupación. No hay nada más que observar los movimientos y manifestaciones de grupos religiosos en los Estados Unidos o las recientes llamadas de atención del Vaticano a los científicos, para poder valorar ese grado de inquietud que cada día se extiende más entre la población.

Por otro lado, dentro de los ambientes médicos, se detecta la sensación de que la gente pueda esperar demasiado en tan corto plazo de tiempo y los especialistas puntualizan que la era de los descubrimientos genéticos está aún en su infancia. No hay duda de que un buen número de hallazgos importantes habrán de esperar aún un tiempo antes de que se puedan transformar en aplicaciones útiles para el hombre.

La investigación sobre las vacunas del futuro

Una de las áreas de investigación de mayor interés en estos momentos en el campo de la Biotecnología está constituida sin duda por las vacunas que, si han alcanzado importancia en el pasado, prometen mucho más para el próximo futuro. Es bien sabido que las vacunas clásicas suelen utilizar virus atenuados, no virulentos o muertos. Las personas responden a las vacunas produciendo anticuerpos que se unen a los antígenos invasores, por ejemplo los virus, neutralizándolos y destruyéndolos posteriormente otros elementos del sistema inmunitario. Los anticuerpos producidos confieren inmunidad activa durante meses e incluso años, protegiendo contra otras posibles infecciones.

Las vacunas atenuadas o muertas que contienen ácidos nucleicos presentan problemas al constituirse en un peligro potencial por contener material genético del microorganismo patógeno; puede producirse una reversión a una forma virulenta, con los peligros que ello encierra, e incluso causar brotes de la enfermedad.

Además, con frecuencia, las vacunas no inmunizan al hombre contra determinadas cepas o variantes y no son, por tanto, efectivas. Por último algunas veces son poco estables a temperatura ambiente, dejando de ser efectivas.

En los últimos tiempos en muchos países pero especialmente en los Estados Unidos, se han presentado toda clase de problemas por infecciones a causa de las vacunas, sobre todo en niños. Esta es la razón por la que el nivel de exigencias por los organismos responsables de la Sanidad Nacional para la producción de vacunas se ha incrementado considerablemente. Todo esto ha obligado a varias firmas farmacéuticas, incluso importantes, por ejemplo de los Estados Unidos, a retirarse del mercado. En el caso de este gran país, aparentemente sólo existe en el mercado una sola firma que produce vacunas contra la poliomielitis, otra contra la rubeola, otra contra las paperas y otra contra el sarampión. Los problemas planteados por las vacunas trivalentes contra difteria, tosferina y tétanos son así mismo importantes, razón por la que son objeto de detenidos estudios por las autoridades correspondientes. En su conjunto, estos problemas han ido acumulándose siendo las asociaciones de pediatras y los mismos padres los que han denunciado no pocos casos de enfermedades en niños, ocasionadas por vacunas mal preparadas o en mal estado. El efecto de todo ello se considera que ha sido lamentable para la sociedad, con consecuencias inesperadas debido a las respuestas de los laboratorios productores que, en no pocos casos, han optado por cerrar y dejar de producir las correspondientes vacunas. Es obvio que existe la necesidad de un apoyo gubernamental para hacer frente a estos problemas y llevar adelante los programas de preparación de las vacunas que la sociedad necesita para sobrevivir.

Y bueno será apreciar lo que la inmunización ha significado como beneficio para la humanidad. La viruela ha sido totalmente erradicada y muchas otras enfermedades causantes de serias enfermedades han sido puestas bajo control. Pero todavía existen riesgos potenciales porque en algunos casos los organismos muertos no confieren suficientemente inmunidad al ser suministradas por inyección y no son capaces de prolongar su acción por multiplicación de los virus. Las vacunas atenuadas parecen mejores pero presentan otros problemas ya que algunos virus pueden revertir y ser origen de enfermedad. Sin embargo, en la práctica, con frecuencia las causas no se conocen o resultan difíciles de interpretar. En ocasiones los virus se cultivan sobre tejidos de mono, con lo que se podrían incorporar virus tumorales del tipo del SV40 y así transmitirlos al hombre. Digamos por último, que los problemas con otros microorganismos son más complejos, al no disponerse de preparaciones de organismos muertos o atenuados, o porque los organismos cambian demasiado rápido. Este es el caso de los virus de la gripe, ya que una vez existe una epidemia de una clase y otras veces de otra (tipo Asiático, Hon Kong, Australia), con lo que las vacunaciones del año anterior pueden no resultar útiles en el siguiente.

Los virus en general son mejores candidatos para la obtención de nuevas vacunas sin los peligros antes mencionados. Es importante recordar que los antígenos son siempre proteínas y que pueden ser producidas por ingeniería genética, prácticamente a la carta, por medio del DNA recombinante. El problema consiste en aislar genes responsables de la síntesis de las cubiertas proteicas víricas. Se pueden obtener así proteínas puras y se simplifican extraordinariamente los procesos de producción, reduciendo mucho los costes y ganando en seguridad. Actualmente, dadas las normativas impuestas por la FDA, se tiende a preparar vacunas contra

enfermedades que afectan a animales, como es el caso de la glosopeda, rabia, diarrea vírica de cerdos y terneros, etc. Las vacunas más interesantes para el hombre son las que se producen contra el virus de la hepatitis B, el virus Tipo II del Herpes simplex, así como contra la gonococia. La vacuna contra la glosopeda ha sido la primera vacuna animal producida por ingeniería genética y es de esperar que otras muchas sigan el mismo camino. Aunque los Laboratorios Wellcome y el Instituto de Investigación sobre Virus Animales del Reino Unido han desarrollado vacunas basadas en proteínas del virus de la glosopeda, más efectivas y seguras, una vez más Genentech se ha adelantado obteniendo la primera vacuna, posiblemente efectiva, derivada de la expresión microbiana del DNA recombinante.

Un tema de investigación sumamente interesante es el que representan las vacunas contra el virus de la hepatitis B, que ataca al hígado causando su debilitamiento y con frecuencia su destrucción. Por desgracia en no pocos lugares está además asociada con algunos tipos de cáncer de hígado. La enfermedad afecta a más de 500 millones de personas de los que unos 200 se consideran «portadores» o, es decir, actúan de reservorios de virus sin que en ellos se manifiesten los síntomas de la enfermedad. Pero además las personas que trabajan o manejan sangre corren importantes riesgos.

Se puede decir que hasta finales de 1981 no existía ninguna vacuna efectiva contra la hepatitis B pero posteriormente la FDA ha autorizado la producción a los Laboratorios Merck, Sharp y Dohme. La vacuna se produce utilizando partículas antigénicas aisladas de la sangre de individuos enfermos. Por otro lado, dos investigadores americanos H. Goodman y W. Rutter, este último gran especialista en ingeniería genética de la insulina, aislaron dos genes de la hepatitis y los introdujeron en *E. coli* con el fin de producir proteínas del virus de la hepatitis. Los numerosos experimentos realizados no proporcionaron los resultados deseados, lo que les obligó a trabajar con plásmidos que se multiplican en *Sacch. cerevisiae* lo que parece que está ofreciendo resultados más esperanzadores.

Como se ve, la nueva generación de vacunas (denominadas «vacunas subunidades») contienen subunidades o fragmentos proteicos específicos de los organismos patógenos. Al no contener material genético, no son capaces de producir infecciones. Es decir, las vacunas son más puras y además más estables, permitiendo una más amplia utilización incluso en lugares en donde las temperaturas son más elevadas. La técnica consiste en introducir genes en bacterias y producir proteínas de las envolturas de los virus o de las bacterias patógenas. Se estudian luego las secuencias de aminoácidos de estas proteínas y una vez conocidas se pueden utilizar métodos químicos para sintetizar los polipéptidos equivalentes a los determinantes antigénicos. En estos últimos años se ha intentado obtener vacunas subunidad contra enfermedades víricas, tales como la gripe, la poliomielitis, la hepatitis B y los virus herpes. Sin embargo, el gran reto se plantea a la hora de obtener vacunas contra una gran variedad de enfermedades parasitarias producidas principalmente por protozoos, que causan auténticos estragos entre las poblaciones del Tercer Mundo, razón por la que preocupan especialmente a la OMS. Las enfermedades parasitarias suponen un grave contratiempo para extensas poblaciones de África, Asia e Iberoamérica, por lo que el avance de los conocimientos en este campo puede suponer un paso muy importante para el logro de inmunizaciones masivas contra los agentes causantes de esas enfermedades. La transcendencia de la obtención de vacunas por ingeniería genética contra algunos de los parásitos más im-

portantes es enorme. A título de ejemplo diremos que el azote de la malaria alcanza a más de 300 millones de personas por año, pero hay más de 900 millones adicionales viviendo en áreas expuestas a la enfermedad. Sólo en Africa mueren cada año más de un millón de niños, como consecuencia de esta enfermedad. El parásito *Plasmodium* se ha ido haciendo cada vez más resistente a las drogas más utilizadas, haciéndose igualmente resistentes a los insecticidas los agentes transmisores de la enfermedad. Se trabaja intensamente en laboratorios ingleses, franceses y americanos en la obtención de vacunas contra la malaria, habiéndose obtenido ya algunos resultados esperanzadores.

El interés biomédico de los anticuerpos monoclonales

Los algo más de 30 años de historia con que cuenta la inmunología han contemplado avances extraordinarios, convirtiéndola en una de las ramas mejor sistematizadas de la moderna biomedicina. Se puede decir, sin embargo, que a medida que la bioquímica y la genética iban conformando la nueva ciencia de la biología molecular, la inmunología era una de las ciencias más beneficiadas, sobre todo una vez que, gracias al desarrollo de la genética molecular con la descripción de las proteínas como expresión del DNA, se trataba de establecer una ciencia coherente de la inmunología. Actualmente no sólo se pueden explicar con bastante precisión los primeros pasos de la inmunología, dados en gran parte casi en el vacío, sino las últimas consecuencias a las que se ha llegado con los modernos inmunológicos y las técnicas del DNA recombinante, en particular la obtención y el empleo de los anticuerpos monoclonales.

Hoy se acepta que la inmunología no es simplemente una rama de la Medicina, sino que ha llegado a constituir una disciplina por derecho propio. Muchos la consideran como potencialmente capaz de hacer una ingente aportación a la comprensión de los problemas centrales de la biología, tales como los relacionados con la naturaleza de la información genética y los mecanismos de la síntesis proteica, problemas ambos que Sir Macfarlane Burnet consideraba como íntimamente ligados a cualquier teoría de la inmunidad. Es bien sabido que la técnica de la inmunización en nuestros días proporciona protección contra todas las enfermedades importantes que no han sido eliminadas con medidas de salud pública o que no ceden fácilmente a la quimioterapia. El sistema inmunitario se ha constituido en un elemento esencial para la supervivencia del hombre de tal forma que, sin su presencia, las consecuencias fatales de la infección se hacen inevitables. Los éxitos alcanzados en campos muy diversos de la Medicina significan que el hombre, en la práctica, puede controlar todas las enfermedades infecciosas que amenazan gravemente la vida humana. Aunque los problemas prácticos de inmunización han sido resueltos, la inmunología sigue siendo una importante rama de la Medicina. El inmunólogo actual, sin embargo, más que estar interesado en la inmunización de grandes sectores de población, lo está en buscar respuesta a cómo tiene lugar la transformación de las personas en inmunes.

La inmunología en los últimos años ha ido adquiriendo cada vez más personalidad y mayor importancia al haber considerado los científicos que por sí sola puede ser potencialmente capaz de hacer una ingente aportación a la comprensión de los problemas centrales de la biología, de manera especial los referidos a la naturaleza de la información genética y a los mecanismos de síntesis proteica.

Durante años ha despertado especial interés el modo en que la información genética de los cromosomas del núcleo celular se expresa en la configuración geométrica específica de proteínas tales como los enzimas. En cualquier caso se puede afirmar que lo que se conoce sobre el sistema inmunitario y de sus moléculas clave, los anticuerpos, hace que la inmunología incida sobre algunos problemas básicos y en cierto modo fundamentales: la naturaleza de los mecanismos por los que las moléculas se reconocen entre sí, la manera en que los genes se expresan en los organismos superiores y en el origen de una variedad de estados patológicos, incluido el cáncer. La superación de cualquiera de estos problemas exigirá conocer la estructura de las moléculas de los anticuerpos. En los últimos años todo un amplio conjunto de estudios experimentales facilitaron una notable información sobre los detalles de estructura de los anticuerpos, avances que fueron el resultado de los numerosos estudios sobre la química de proteínas y de los análisis genéticos, algunos de ellos íntimamente relacionados con algunos tipos de cáncer. Aunque se ha avanzado mucho, los especialistas en estos temas reconocen que queda bastante por hacer, sobre todo en el campo de la estructura de los anticuerpos. Se espera sin embargo que del análisis continuo de la estructura de los anticuerpos se deriven consecuencias prácticas de gran significación para campos de estudio, tales como la tolerancia inmune, el trasplante de órganos y las enfermedades autoinmunes.

Actualmente se reconoce que los anticuerpos han constituido un instrumento científico importante para los investigadores, que han aprovechado su especificidad para identificar y marcar determinadas células o moléculas, para su ulterior separación. Mucho se sabe de la estructura de los anticuerpos o inmunoglobulinas, así como de los mecanismos genéticos responsables de su diversidad. Parece ser que en el transcurso de la síntesis de anticuerpos, la fragmentación y reunión de las secuencias de genes no constituyen una mera característica incidental del proceso genético, sino que resultan esenciales para el funcionamiento del sistema inmunitario (Tonegawa, 1985).

Hace tiempo que se conoce que cuando se introduce un agente inmunizante en un animal, éste responde elaborando anticuerpos dirigidos contra las diferentes moléculas antigénicas presentes y contra los distintos determinantes de un solo antígeno, y que produce también diferentes anticuerpos que se acoplan a un mismo determinante. El ser prácticamente imposible separar totalmente los distintos anticuerpos, es la razón por la que los antiseros convencionales contienen mezclas, con diferencias de unos a otros animales. Al elaborarse cada anticuerpo en una estirpe distinta de linfocitos y células plasmáticas derivadas, el problema se hace sumamente complejo. De ahí que se intentase separar células capaces de fabricar un único anticuerpo específico y capaz de proliferar en cultivo. La descendencia o clon se transformaría en fuente de grandes cantidades de anticuerpos idénticos frente a un único determinante antigénico; se trataría de un anticuerpo monoclonal. El paso dado por César Milstein y colaboradores en la Universidad de Cambridge en 1975, al conseguir fusionar células de mieloma de ratón con linfocitos de bazo de ratones inmunizados con un determinado antígeno, dieron lugar a hibridomas capaces de manipularse para la producción de grandes cantidades de un anticuerpo específico contra un solo determinante antigénico; tiene además la ventaja de que los clones pueden conservarse indefinidamente y en cualquier momento

pueden utilizarse para su cultivo o inyección en animales, a fin de obtener cantidades «industriales» del deseado anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos altamente específicos producidos por este método han proporcionado instrumentos de enorme versatilidad en muchas áreas de la investigación biológica y la clínica médica. Uno de los aspectos de mayor interés era sin duda conocer mejor el control genético de la síntesis de anticuerpos. Los amplios e intensos estudios realizados en Cambridge por el grupo del Dr. C. Milstein han dado como resultado la producción de anticuerpos contra una amplia variedad de sustancias aisladas, así como contra componentes de superficies celulares y virus. Al ser los métodos de uso general, las posibilidades de aplicación se potenciaban enormemente ofreciendo no sólo a la clínica sino, sobre todo, a la biología molecular unos instrumentos de insospechadas posibilidades como muy pronto se iba a demostrar. Como el mismo autor ha escrito recientemente (Milstein, 1985) «un anticuerpo monoclonal es un reactivo químico, bien definido, que puede reproducirse a voluntad, en contraste con un antisuero convencional que constituye una mezcla de especies químicas y de difícil reproducción».

Los anticuerpos han sido ampliamente utilizados en muy diferentes áreas biológicas, especialmente en la genética molecular y en la bioquímica pero, a pesar de la utilidad de las técnicas inmunológicas, los inmunólogos y biólogos moleculares no se sentían satisfechos utilizando anticuerpos, por la complejidad y variedad de los resultados. De ahí que, a pesar del uso efectivo de los anticuerpos, los inmunólogos trataran de mejorar la fiabilidad de las pruebas serológicas, generando anticuerpos homogéneos, campo que se vio ampliamente potenciado con el impacto de los estudios de Milstein.

La tecnología de los hibridomas ofrece innumerables posibilidades en sectores muy diversos y las aplicaciones no se han hecho esperar, siendo fiel reflejo de lo que ocurre, el desarrollo de un elevado número de laboratorios dedicados a la producción de anticuerpos monoclonales para usos muy variados pero fundamentalmente de diagnóstico. No es exagerado por ello el subrayar que la ciencia de la inmunología se halla en el umbral de una auténtica revolución, de forma que este tipo de estudios, junto con la aplicación de las tecnologías bioquímicas al estudio de los fenómenos inmunológicos, están contribuyendo a dar una nueva forma al entendimiento del sistema inmunitario.

Como consecuencia de una serie de estudios efectuados en una amplia diversidad de laboratorios, utilizando la técnica de hibridación somática celular, ha sido posible generar líneas estables de hibridomas de muy diversos tipos y múltiples aplicaciones. Desde el punto de vista biomédico, una de las áreas más atractivas y excitantes es el uso potencial de estas líneas celulares, o de sus productos, en inmunoterapia y en la provisión de un mecanismo de modulación específica de la respuesta inmunitaria. La rápida proliferación de aplicaciones hizo que los científicos de todo el mundo comenzasen a utilizar esta técnica para producir anticuerpos monoclonales contra una gran diversidad de antígenos presentes en virus o bacterias y toda clase de parásitos, además de hormonas y una amplia gama de productos químicos naturales. La comercialización de estos productos está alcanzando cifras realmente cuantiosas; la producción de anticuerpos monoclonales se incrementa constantemente, y en la actualidad se cuantifican en cientos de millones de dólares.

Sin embargo, la aplicación médica de los anticuerpos monoclonales reside en los ensayos para diagnóstico y grandes sectores de la industria farmacéutica se han extendido con el fin de detectar y cuantificar sustancias específicas en muestras naturales y de procedencia clínica. Así, el diagnóstico con anticuerpos puede ser utilizado para la detección y determinación de los niveles de hormonas, la detección de ciertas proteínas (como es el caso cuando se trata de diagnosticar precozmente alguna clase de tumores o una condición prenatal específica), para la detección de la presencia de muestras de drogas en sangre, así como para identificar patógenos microbianos en sangre. Una vez que se demuestre que los anticuerpos monoclonales adquieren mayor difusión, alcanzará un extraordinario volumen la aplicación tanto en clínica como en forma de reactivos característicos para la identificación de enfermedades y tratamientos específicos muy selectivos. A su vez, muchos investigadores están buscando anticuerpos monoclonales capaces de reconocer específicamente antígenos tumorales, tratando de este modo de reconocer a las células cancerosas, campo en el que a pesar de haberse dado pasos importantes, los resultados no son aún excesivamente alentadores. Sin embargo en otros campos como es el caso de la histología y la anatomía patológica, los anticuerpos monoclonales pueden dar lugar a una pequeña revolución de consecuencias incalculables. Los patólogos, utilizando técnicas inmunopatológicas, están por ejemplo, tratando de identificar con precisión el tejido de origen de un tumor o de cualquier otro proceso patológico, algo ciertamente difícil de lograr por las técnicas convencionales.

Nadie duda que el futuro de este campo dependerá en buena parte del posible éxito alcanzado con los productos monoclonales en amplios campos biomédicos, pero no cabe duda de que, desde el punto de vista de la farmaindustria, se transforman en un sector el más sólido y alto valor añadido. Aunque las esperanzas puestas en este campo son considerables, hemos de reconocer que se han de superar muchos obstáculos para su total puesta en órbita. Concretamente, algunos de los inconvenientes técnicos que se plantean se sitúan entre los siguientes: En primer lugar con la tecnología actual de cultivos in vivo, los rendimientos de anticuerpos son relativamente bajos. La microencapsulación de las células del híbrido es otra manera de abordar el problema, ya que permite volver a utilizar los anticuerpos monoclonales. Otra de las desventajas es que los determinantes antigénicos pueden cambiar a lo largo del tiempo, por mutación natural, especialmente en los virus y en las bacterias. Por ello un producto monoclonal, un anticuerpo que, por ejemplo, tuviese éxito con una determinada cepa de *Salmonella*, puede no ser eficaz después de cierto tiempo o bien puede no tener éxito frente a otra cepa.

A pesar de lo expuesto, son numerosas las ideas que ofrecen un panorama alentador por sus perspectivas de futuro. Ahora se están desarrollando científicamente para luego ser sometidas a estudios de comercialización y aplicación al desarrollo. Algunos ejemplos, dentro del campo de la agricultura, son la posible utilización de anticuerpos monoclonales en la detección de residuos de pesticidas, detección de micotoxinas, de enfermedades de plantas, preparación de vacunas, etc. En el campo de la producción de alimentos, también se pueden obtener beneficios relativos a la calidad, grado de contaminación, seguridad del envasado, etc.

Es un hecho que, poco a poco, los anticuerpos monoclonales han ido sustituyendo a los antiseros convencionales en una variedad de métodos, como es el caso

del radioinmunoensayo. Muchas empresas, en diversos países, los están comercializando y puesto que se pueden producir en cantidades industriales, cabe esperar una amplia difusión de su uso como interesantes y posiblemente insustituibles reactivos en el diagnóstico. Así mismo se trabaja intensamente en la posible utilización de los anticuerpos monoclonales en terapia directa, cuya aplicación inmediata es la inmunización pasiva, es decir, la inyección de un anticuerpo al paciente, a diferencia de la inmunización activa, en la que un antígeno estimula la respuesta de anticuerpos del mismo paciente. La producción de anticuerpos específicos anti-tumor que localicen por sí mismos el cáncer y ataquen a las células malignas, es otra de las posibilidades.

Sería sin embargo deseable, que para su aplicación terapéutica, los anticuerpos procedieran de linfocitos humanos y no de los animales usuales de laboratorio, principalmente ratón o rata, pero contrariamente a lo que se esperaba en un principio, la utilización de linfocitos humanos ha resultado difícil y problemática, debido fundamentalmente a la rápida pérdida preferencial de los cromosomas humanos en las células híbridas interespecíficas resultantes.

Una vez más asistimos al impresionante desarrollo, en el campo biomédico aplicado, de los resultados de unos estudios concretos de investigación básica, como era la pretensión del grupo de César Milstein tratando de desvelar la organización y expresión genética de las inmunoglobulinas, un ejemplo como tantos otros que nos han de servir para insistir una y otra vez en la importancia y el apoyo que ha de recibir la investigación fundamental en las universidades y centros de investigación públicos y privados. Y han de ser las relaciones nacidas en las diferentes naciones, entre los medios académicos y los industriales, las que han de producir toda clase de beneficios industriales para los que sirve como ejemplo excepcional lo que a diario ocurre entre tantos y tantos grupos universitarios e industriales en los Estados Unidos, en las naciones europeas y en el Japón. Los resultados están ahí, bien patentes en el preciso y limitado campo de los anticuerpos monoclonales, un ejemplo de investigación básica con resultados espectaculares en diversas áreas aplicadas muy difícilmente posibles de evaluar actualmente pensando en la dilatada perspectiva que se ofrece y que, de hecho, sólo ha comenzado ahora a abrirse camino en los medios industriales y con las aplicaciones más diversas.

A modo de conclusiones

Por una serie de razones que han quedado expresadas en esta Memoria, España se encuentra ahora en un momento particularmente interesante de su desarrollo científico. Nuestro país ha de intentar competir con las restantes naciones europeas en ese progreso científico que ha de facilitarle el situarse a la altura que le corresponde en el concierto de las naciones. La integración en las Comunidades Europeas ha de promover forzosamente la colaboración entre los centros universitarios y de investigación y las empresas, con el fin de potenciar sus recursos y compensar sus carencias. Las investigaciones biomédicas y la industria farmacéutica deberían constituirse en un ejemplo de ese avance científico y al mismo tiempo de cooperación europea en proyectos para el desarrollo de productos, procesos y servicios basados en tecnologías avanzadas.

Las posibilidades de la investigación biomédica y farmacéutica en el país son amplias y diversas como consecuencia, principalmente, del elevado número de

jóvenes investigadores que se han formado sólidamente en las últimas décadas en los ámbitos del CSIC y de la Universidad. Los nuevos valores científicos del área biomédica están contribuyendo de forma decisiva al desarrollo biológico y sería de desear que su relevancia se hiciera sentir en las esferas de la industria farmacéutica que tan elevados niveles han alcanzado en años recientes en España. Se reconoce a nivel internacional que es precisamente la industria farmacéutica la más altamente beneficiada de tantos avances biológicos, en especial en el área de la genética microbiana, con gran impacto en la biotecnología. Al haber sido aprobado por la CAICYT el denominado Plan Movilizador de Desarrollo de la Biotecnología, es de esperar que las bioindustrias farmacéuticas españolas se transformen en auténticas y principales beneficiarias.

El estudio sistemático realizado sobre la producción científica de los diferentes centros del CSIC y de las universidades en el área de la biomedicina, ha servido para poner claramente de manifiesto el verdadero potencial español siendo el campo de la biología, con gran diferencia, el de mayor productividad. Existen 10 centros del Consejo en el ámbito de la Biología y Biomedicina, lo que viene a suponer el 16 por ciento del total del CSIC. En la actualidad, se calcula que en el mencionado ámbito, trabajan 228 investigadores de plantilla realizando sus numerosas publicaciones en revistas con amplio reconocimiento internacional. Los farmacéuticos han constituido hasta hace poco tiempo un núcleo destacado e importante de esos investigadores del área biológica, aunque en los últimos años la proporción del número de farmacéuticos ha empezado a disminuir. Estamos totalmente convencidos de que la formación básica que proporciona la carrera de Farmacia es con gran diferencia respecto a otras carreras universitarias, la que más se adapta al desarrollo de las investigaciones del área biomédica.

Se impone en nuestro país la realización de una serie de esfuerzos encaminados a dotar con la adecuada infraestructura, a los departamentos universitarios tanto a nivel de equipamiento de laboratorios como de bibliotecas; las actuales deficiencias dificultan considerablemente el desarrollo de una investigación científica de cierto nivel, así como la implantación del necesario clima científico imprescindible para el arraigo y florecimiento de la Ciencia.

La CAICYT, el FIS y el mismo CDTI han orientado importantes fondos hacia la potenciación de la investigación biomédica en departamentos universitarios o del CSIC, y en el caso del FIS también hacia los servicios hospitalarios que destacan por sus actividades investigadoras. Estos fondos contribuyen igualmente a la importante labor de formación de especialistas mediante programas de becas tanto para centros españoles como del extranjero. Se espera que los fondos crecientes del FIS y el apoyo que a la investigación concede la Ley de Sanidad representen un considerable estímulo para las actividades científicas biomédicas.

Un estudio reciente sobre las actividades de investigación científica desarrolladas en los grandes hospitales de la Seguridad Social en España ha puesto en evidencia no sólo el bajo nivel de las investigaciones hospitalarias (si se exceptúan media docena de hospitales), sino el empírico número de problemas con que se enfrentan los centros. A modo de conclusión se puede decir que existen pocos grupos científicos, por lo general deficientemente dotados de investigadores y de infraestructura, y que existe muy poca o nula coordinación entre las actividades que se realizan en los propios hospitales con las del exterior. Por todo ello, sería aconsejable la rápida disposición de programas de becas y ayudas para potenciar

los grupos de investigación, al mismo tiempo que se incrementa el nivel y la importancia de la investigación en los hospitales. En el texto se recogen datos de una serie de hospitales que han destacado en los últimos años por sus actividades científicas y por sus deseos de superar tantas dificultades como existen.

Los avances recientes en la metodología del DNA recombinante están contribuyendo a desvelar los procesos que regulan la expresión de los genes en los organismos superiores. Al mismo tiempo, la biología molecular ha combinado técnicas bioquímicas con las clásicas de la genética bacteriana, proporcionando un más profundo conocimiento de las funciones de los genes bacterianos. Por otro lado, la clonación de genes y la rápida secuenciación del DNA han abierto amplias posibilidades de investigación de especial interés para la Medicina y en general para la Humanidad.

El interés de las industrias relacionadas con la biotecnología por la investigación universitaria, ha sido creciente. Se calcula que en la actualidad cerca de la mitad de las industrias norteamericanas han subvencionado investigación en las universidades, y esta clase de empresas financian casi la cuarta parte de la investigación biotecnológica que en conjunto se realiza en los departamentos universitarios. En estas investigaciones en la Universidad la producción de patentes por dólar invertido es cuatro veces superior a la obtenida en otras clases de industrias. Sin embargo, no se pueden ignorar los problemas y riesgos que estos conciertos de investigación entre las universidades y las empresas han planteado a los científicos en el campo de la comunicación y la discusión de los resultados. Con todo parece fuera de toda duda que es imprescindible la aportación de fondos gubernamentales como base principal de financiación para esta clase de investigaciones.

La introducción de la microbiología en la industria farmacéutica ha traído como consecuencia una profunda transformación de su mismo funcionamiento. Los avances logrados en el conocimiento de los microorganismos y en las técnicas para su manipulación genética están siendo aplicados a la identificación de nuevas sustancias terapéuticas y a los procesos de producción industrial de las mismas. La explotación de las nuevas metodologías biotecnológicas están dando como resultado la producción de una amplia diversidad de fármacos extraordinariamente importantes desde el punto de vista clínico, que van desde los antibióticos hasta los anticuerpos monoclonales, pasando por una serie de proteínas humanas o las nuevas y revolucionarias vacunas contra agentes causantes de serias enfermedades en el hombre y en los animales. Aunque los microorganismos han contribuido grandemente en beneficio de la humanidad, es preciso reconocer que, hasta ahora, los científicos tan sólo han comenzado a esbozar aspectos iniciales de un extraordinario potencial de actividades microbianas así como de productos naturales que pueden ser producidos por tales seres microscópicos.

En fechas recientes se han dado a conocer datos más que elocuentes de la industria farmacéutica española. Según datos proporcionados por FARMAINDUSTRIA, el número de empresas farmacéuticas españolas con investigación ascendía en 1983 a 34, con 1.494 personas dedicadas a investigación y un gasto de 4.853 millones de pesetas en estas actividades.

Interesa destacar que la industria farmacéutica ha sido una de las seleccionadas dentro del Plan de Fomento de la Industria Farmacéutica, propuesto por el Ministerio de Industria y Energía, con el que se aspira a elevar su nivel tecnológico. Por otro lado, el cambio que se va a producir en la legislación de patentes hace

necesario un mayor esfuerzo investigador por parte de las empresas españolas, aunque se ha de tener en cuenta que la investigación farmacéutica es muy costosa e incorpora un elevado nivel de riesgo.

La producción de antibióticos en España se ha constituido en un auténtico ejemplo de desarrollo industrial y un modo de demostrar a todos que también en nuestro país es posible trabajar en vanguardia, compitiendo ventajosamente con las industrias del sector y dejando en buen lugar el prestigio de nuestros técnicos.

Si los antibióticos se han situado en primera línea para luchar contra las enfermedades infecciosas, otra clase de fármacos han adquirido fuerza para enfrentarse a la hipertensión, las arritmias, la angina de pecho y toda clase de problemas cardiovasculares, contribuyendo a importante descensos en la mortalidad. Algo parecido se podría decir de los psicofármacos, hormonas, antineoplásicos, y de modo particular, sobre las vacunas que precisamente ahora se encuentran en un momento importante de su desarrollo.

Pocas áreas ofrecen hoy tanto interés como la de la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, a pesar de que la duración y el coste del desarrollo de un nuevo fármaco se ha incrementado considerablemente en las últimas décadas. Se calcula que en 1982, la industria farmacéutica mundial ha dedicado a la investigación una cifra superior a los 40.000 millones de dólares, con un incremento significativo sobre los años precedentes. En ese año 1982, los Estados Unidos han gastado en esa faceta investigadora 13.698 millones de dólares, mientras que la RFA ha invertido 6.798, Gran Bretaña 4.715, Francia 3.988, Suiza 2.583 e Italia 1.988 millones de dólares. Por su parte el Japón ha alcanzado los 7.218 millones de dólares poniendo de manifiesto el interés del país en esta clase de investigaciones; concretamente las bioindustrias, o la biotecnología, tiene carácter prioritario y está protegida desde el mismo gobierno.

Como académicos, nos parece oportuno destacar la flexibilidad del sistema industrial y la pluralidad de aproximaciones llevadas a cabo por todo un conjunto de nuevas industrias farmacéuticas en los Estados Unidos, apoyándose con frecuencia en las investigaciones desarrolladas en los departamentos universitarios y en otros centros de investigación. En el caso de España, es obvio que este sector ha de realizar esfuerzos considerables para situarse en un lugar digno en la investigación farmacológica y en la producción industrial. Los gastos totales en investigación de las industrias farmacéuticas españolas se sitúan en torno a los 5.000 millones de pesetas (datos de 1983), cifra que viene a representar menos de la tercera parte de lo que dedica una compañía multinacional europea. A pesar de ello, la industria farmacéutica española ocupa en la actualidad el primer puesto entre los sectores españoles que invierten en I+D, dedicando a I+D el 2,55 por ciento de las ventas, mientras que los restantes sectores industriales apenas llegan al 0,25 por ciento. En valores absolutos, las cantidades que destina el sector farmacéutico a I+D superan el 11 por ciento de la cifra total de contribuciones empresariales destinadas a esta finalidad. Desde el punto de vista de la innovación tecnológica, las empresas farmacéuticas españolas se sitúan entre las más integradas en las Comunidades Europeas. Tanto la CAICYT como el FIS y el CDTI desarrollan programas específicos con incidencia directa en las investigación farmacéutica conducida en la industria.

BIBLIOGRAFIA

- Abelson, P. (1985): *New Biotechnology Companies*, Editorial Science 219, 610.
- Aharonowitz, Y. y G. Cohen (1981): *The Microbiological production of pharmaceuticals*, Scientific American 245, 106.
- Berg, P. (1976): *Genetic Engineering: Challenge and Responsibility*, ASM News 42, 263.
- Biotechnology, Internacional Trends and Perspectives*, OECD, París, 1982.
- Blumenthal, D., M. Gluck, K. Scashore y D. Wise (1986): *Industrial support of University Research in Biotechnology*, Science 231, 242-231.
- Bull, A. (1982): *The impact of DNA recombinant*, Informe de la OECD, París.
- Commercial Biotechnology, An International Analysis*, Publicado por el Office of Technology Assessment, Congreso de los Estados Unidos, Washington, D.C., 1984.
- Davis, B. (1980): *Frontiers of the Biological Sciences*, Science 209, 78-79.
- Demain, A. L. (1981): *Industrial Microbiology*, Science 214, 987-995.
- Demain, A. L. y Salomon, N. A. (1981): *Industrial Microbiology*, Scientific American 245, 67-75.
- Domínguez Gil-Hurlé, A. (1985): *Investigación y Desarrollo de Fármacos*, Ediciones Universidad de Salamanca, Salamanca.
- Gutiérrez Ríos, E. (1970): *José María Albareda. Una época de la cultura española*, CSIC, Madrid.
- Impacts of Applied Genetics, Microorganisms, Plants and Animals*, Publicado por el Office of Technology Assessment, Congreso de los Estados Unidos, Washington, 1981.
- Maravall, J. M. (1985): *La reforma del Sistema Ciencia-Tecnología ante la crisis*, Mundo Científico 46, 445-451.
- Martín, J. F. (1985): *La Biotecnología: Proyección científica, industrial y social*, Universidad de León, León.
- Mayor Zaragoza, F. (1973): *Investigación y Desarrollo. Reflexiones sobre la política científica española*, UIMP, Santander.
- Mayor Zaragoza, F. (1986): *Entrevista sobre la Comunidad Científica*, El Médico 18 abril.
- Memoria 1984 de la CAICYT*, Dirección General de Política Científica, MEC, Madrid, 1985.

- Milstein, C. (1985): *Anticuerpos monoclonales en las Moléculas de la Vida*, Investigación y Ciencia, Edita Prensa Científica, Barcelona.
- Ochoa, S. (1975): *Alberto Sols y la bioquímica española*, ARBOR, tomo 42, 49-55.
- Peset, J. L. (1986): *Planificación de una encuesta sobre la investigación sanitaria y biomédica en España*, Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social, Madrid.
- Plan de Fomento de la Industria Farmacéutica*, Boletín CDTI, octubre, 1985.
- Rojo, J. M. (1985): *Guía de la Investigación en las Comunidades Europeas*, Ministerio de Educación y Ciencia, Madrid.
- Rojo, J. (1986): *El Plan Nacional de Investigación Científica y Desarrollo Tecnológico*, Mundo Científico, n.º de abril.
- Ros, F. (1986): *Los países industrializados ante las nuevas tecnologías*, FUNDESCO, p. 141, Madrid.
- San Miguel, J. F. y M. González (1985): *Anticuerpos monoclonales en la investigación oncológica*, en «El Cáncer», Investigación y Ciencia, Prensa Científica, Barcelona.
- Sasson, A. y Da Silva, E. J. (1983): *Biotechnologies et Bio-industries: nouvelles perspectives, nouveaux problèmes*, La Recherche, París.
- Sasson, A. (1983): *Les Biotechnologies, Défis et promesses*, UNESCO, París.
- Sebastián, J. (1984): *Papel y perspectivas del CSIC en la investigación biológica y biomédica española*, Conferencia del Curso «Las nuevas fronteras de la Biología», Cursos Internacionales de la Universidad de Salamanca.
- Sinskey, A. J. (1986): *Biotecnología*, en «Los países industrializados ante las nuevas tecnologías», FUNDESCO, Madrid.
- The Competitive Status of the U. S. Pharmaceutical Industry*, Washington, D.C., 1983.
- Tonegawa, S. (1985): *Moléculas del sistema inmunitario*, en «Las Moléculas de la Vida», Investigación y Ciencia, Edita Prensa Científica, Barcelona.
- Umezawa, H. (1977): *J. Antibiot.*, 30, S-138.
- Vázquez, D. (1986): *Severo Ochoa*, Boletín Informativo, Fundación Juan March, Madrid.
- Villanueva, J. R. (1977): *The place of research and the role of postgraduate courses*, Council of Europe, Educational Research Symposium, Revista del Consejo de Europa CCC/ESR núm. 77, Estrasburgo.
- Villanueva, J. R. (1983): *La nueva revolución biológica: La Biotecnología*, Ediciones Universidad de Salamanca, Salamanca.
- Villanueva, J. R. (1983): *La Investigación Científica: Un reto y una esperanza*, Discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de Salamanca.
- Villanueva, J. R. (1986): *Ser Investigador*, Fundación Universidad-Empresa, Madrid.
- Woodruff, H. B. (1980): *Natural products from microorganisms*, Science 208, 1.225-1.229.

DISCURSO DE CONTESTACION
DEL PROF. FEDERICO MAYOR ZARAGOZA

Cuentan que cuando Clemenceau fue nombrado Ministro de la Guerra, se presentó muy pronto el próximo día a su nuevo ministerio y dijo a su ayudante: «Antes de aposentarme en mi despacho, vamos a saludar a los funcionarios que prestan sus servicios en las dependencias contiguas». El ayudante le dijo: «Señor Ministro: ya vendrán ellos a saludarle enseguida». Pero Clemenceau insistió: «Es mejor siempre tener la iniciativa». Y así comenzaron el recorrido. Llamada a la primera puerta: silencio. El ayudante da cuidadosamente la vuelta al lustroso pomo. La sala está vacía. «Se habrá retrasado un poco», explica. Llamada a la segunda puerta: silencio. Nadie. Lo mismo acontece en la tercera, cuarta, quinta y sexta puertas. «Habrá sucedido algún accidente y el tráfico estará totalmente colapsado», justifica el ayudante al Ministro que, a todas vistas, es excesivamente madrugador. El «Tigre» piensa que menos mal que es el Ministerio de la Guerra y no de la Paz, porque menguada paz podría construirse con funcionarios tan poco diligentes. El ayudante abre, ya sin los formalismos acostumbrados, una nueva puerta. Y allí sí, por fin, está el uniformado funcionario en su lugar, aunque recostado sobre la mesa y durmiendo plácidamente. El ayudante imperativamente: «No lo haga, porque si se despierta igual se marcha»...

He pensado muchas veces que esta anécdota del gran político francés guarda muchas analogías con lo que sucede en nuestro país —y no sólo en nuestro país— con los intelectuales. Hay muchas estancias vacías u ocupadas sólo parcialmente por intermediarios de la producción ajena, mientras que, cansadas de esperar en vano, las comunidades académica y científica dormitan... y nadie acude a despertaras, porque aletargadas no son peligrosas y, si se despiertan, pueden producir movilizaciones indeseadas o marcharse, con lo que el poder tiene que soportar la doble acusación de no dejar medrar a gusto la creatividad indígena y la de los cerebros exiliados que, desde fuertes posiciones de prestigio internacional, dirigen su índice acusador hacia nuestros precarios logros. Y entonces reaccionamos como es habitual entre nosotros: en lugar de desprezear de una vez por todas a la fuente de nuestro ingenio, y convertir en cauce ancho y profundo, hasta en torrente,

el reducido caudal de nuestro esfuerzo creativo, nos disponemos a analizar las raíces históricas de nuestro sueño, los ancestrales orígenes de nuestra postración y desidia, sin faltar aquellos que, con tanto atrevimiento como frágiles fundamentos, detectan sin tardar irremediables motivos temperamentales, confundiendo lo que se hace con lo que se nace, y desorbitando en favor de los rasgos intangibles de nuestro carácter cualquier propuesta que pretenda que se lleve a efecto el anhelado trueque del s6por por la vigilia. Trasladamos airosamente, sin remilgos ni aspavientos, la responsabilidad a los seculares hombros ib6ricos, acostumbrados a recibir las m1s pintorescas cargas, cuyo 6nico inconveniente es que disculpan la adopci6n de medidas y previenen la transformaci6n posible y necesaria.

Habr1 que aprovechar la incorporaci6n de Espa1a al Mercado Com6n Europeo para persuadir a quienes todav1a tienen recelos y cautelas infinitas que es mejor arrostrar la convivencia con los intelectuales —donde se desvelar1a que son mucho m1s temidos que temibles— que proseguir desprevenidos y carentes de toda capacidad competitiva, especialmente cuando, en un plazo ya muy exiguo, las patentes de producto sustituir1n a las de procedimiento, con las que tan h1bilmente hemos arropado nuestras insoportables desnudeces tecnol6gicas. No s6lo se necesitan sabios sino listos, avezados, sagaces. S1, eso s1, porque entre mercaderes —aunque no debemos olvidar que junto a la comunidad econ6mica se est1 erigiendo, felizmente, la pol1tica— los hombres de ciencia se desenvuelven con no pocas dificultades y perplejidades y no es procedente, ni tampoco 6til, que el pasmo se adue1e de los escasos cient1ficos que despertaron y no se marcharon, porque no quisieron o no pudieron.

Si finalmente se produjera el gran revuelo sin cesar que la sociedad requiere y los cient1ficos y acad6micos deben reclamar, aunque fuera por m6viles estrictamente econ6micos cuando antes hubiera podido ser por clarividencia, bienhadado ser1a el Mercado Com6n y sus exigencias de competitividad, sus aranceles y sus batallas vegetales o c1rnicas, que siempre son mejores, en 6ltimo t6rmino, este tipo de confrontaciones que las otras. Hasta ahora, dicho sea en honor a la verdad, no hay s1ntomas alentadores. Andamos sobrados de normas, dise1os y estrategias, pero se sigue pensando que es m1s barato y r1pido comprar ciencia que hacerla, y se atiende —con una miop1a garrafal— a lo inmediato, al negocio de hoy, sin importar el ma1ana, el porvenir. Recuerdo una frase de mi padre, escrita hace ya muchos a1os: «La investigaci6n se paga siempre, a los propios investigadores o a los extra1os». Y Espa1a, ya se sabe, piensa que es mejor pagar a los ajenos porque, adem1s del renombre justamente adquirido por otros pa1ses en estos menesteres, c6mo se va a citar como credencial de garant1a a unos autores que, entre otros, tienen el defecto de carecer de W y H intercaladas en su apellido?

Indudablemente, junto a estas razones m1s anecd6ticas y epid6rmicas, existen otras de hondo calado. Entre todas mantienen somnoliento al deca6do 1rbol de la ciencia hisp1nica. Podemos estar seguros de que no se recuperar1 de su abatimiento con palabras ni le amanecer1n frondosidades con gui1os de afecto desde los sectores p6blico y privado, que siguen cultivando primorosamente en macetas extranjeras. Basta con comprobar que, en 1984, el d6ficit tecnol6gico espa1ol fue de 140.000 millones, 20.000 millones m1s que las cifras oficiales de todo el esfuerzo I+D, que equivale en el mejor de los casos al 0,45—0,5 por ciento del P.I.B. Est1 claro que la 6nica posibilidad de crecimiento vigoroso radica en los presupuestos del Estado. S6lo cuando en ellos figuren cantidades substancialmente supe-

riores a las actuales para el fomento del talento y la innovación nacionales, sólo entonces se habrá iniciado la transformación. O cuando una ley establezca —como en el caso de la francesa— que en un período de tiempo de cuatro o cinco años se alcanzará un porcentaje aceptable del P.I.B.; y cuando las empresas dediquen unas cantidades mayores a investigación y la Administración incentive esta inversión; cuando exista la flexibilización real que requiere la gestión de los recursos dedicados a investigación... Entonces podremos decir que se ha producido un cambio radical en la trayectoria del conocimiento en España, que se han desvanecido los temores del poder hacia los intelectuales y que los empresarios se han dado cuenta, por fin, de nuestra inmensa capacidad creadora.

No todo, sin embargo, debe esperarse de los otros. Los científicos deben bajar a la plaza pública y explicar mejor qué es lo que hacen, qué problemas solucionan, qué pueden aportar al mundo mejor que es imprescindible edificar. Deben mostrar al pueblo los beneficios que se han derivado de una aplicación correcta de los descubrimientos efectuados, así como los riesgos y efectos negativos que de una inadecuada aplicación de los conocimientos puede resultar. Si permanecemos en torres de marfil, alejados del ruido y la mojiganga de la vida real, ¿cómo podemos pretender que se nos tenga en cuenta? ¿Podemos realmente molestarnos si se nos omite incluso de las relaciones de invitados a las fiestas sociales, cuando hay tanto transeúnte acicalándose día y noche y haciendo cola por salir en la fotografía de la actualidad nacional? No procede hacer alusiones a mediocridades del conjunto —porque, de paso, ¿qué mérito tiene destacar en la mediocridad?— ni lamentarse apriorísticamente de seguros fracasos en la labor de acercamiento a nuestro entorno de cada día. Hay que cambiar de actitud, de contenidos, de lenguaje. Ser voz ininteligible entre las voces reales de la sociedad es requisito para un futuro de intenso desarrollo científico e intelectual, y para contribuir a elevar el rasante de nuestra cultura general, tan menguada, tan disfrazada de prototipos chabacanos, tan menoscabada por aprendices prematuramente convertidos en maestros por títulos y acreditaciones que todo lo avalan y sellan con carácter vitalicio, sin revisiones ulteriores, sin parches ni accesorios para remozarse y actualizarse.

En descargo de los que no se atreven a comprometerse y prefieren sobrevivir en calma a sentirse arrastrados por la frenética corriente de la vida actual, producto en buena medida del desarrollo científico y técnico, pueden aducirse innumerables argumentos. Quizá el más importante es la anticipada irrelevancia del esfuerzo y de la participación. Porque nuestro mundo aparece dislocado: su complejidad, globalidad y grado de aceleración no dejan de aumentar, y es previsible que no decrezcan en el futuro, aunque también es cierto que la naturaleza humana dispone de unos grandes recursos para hacerles frente. La desproporción de medios que existen en las distintas partes del mundo para arrostrar las situaciones presente no cesa de aumentar, con el agravante de que los índices de crecimiento demográfico guardan relación inversa con el desarrollo científico y técnico. De tal modo, que en los países que gozan de mayor progreso y una edad media más elevada, comienza a ser preocupante la drástica disminución de la natalidad, y empiezan a adoptarse medidas que incentiven a las familias numerosas. En otros países, en cambio, sólo la ignorancia es mayor que el hambre y miles de personas mueren diariamente —en la era de la informática!— de inanición y de miseria. Salvo en unos cuantos países en los que coinciden un sistema democrático y un alto nivel cultural, condiciones imprescindibles para el disfrute real de libertades, la

mayor parte de la humanidad aparece oprimida, dominada por unos cuantos que se erigen como intérpretes y defensores en exclusiva de la voluntad popular. Amordazados unos y acallados otros muchos por el desencanto, se van marginando en medio del bullicio y del desconcierto que originan el consumismo, las confrontaciones bélicas, la ausencia de fórmulas nuevas y eficaces para acompasar la vida social a las nuevas realidades. Son numerosos los que, agotadas sus reservas de ilusión y de coraje, se abaten y autoexcluyen. Cuando unos se esfuerzan en sobrevivir, otros, faltos de razones para vivir, contemplan perplejos y postrados el paso de los días.

No cabe duda de que, cuanto antecede, constituye una versión del panorama mundial en el pórtico del siglo XXI. Pero también es cierto que puede contemplarse desde otra óptica y describirse en otros términos la presente situación de la humanidad: en muy pocos años han desaparecido numerosas enfermedades y motivos de sufrimiento, tales como la poliomielitis, el cólera, la viruela, etc.; pueden prevenirse muchas enfermedades que cursaban con retraso mental severo y se dispone de un considerable arsenal terapéutico para mitigar la morbimortalidad infantil, un número no desdeñable de neoplasias, enfermedades cardiovasculares, etc.; disponemos de unos medios de información y de comunicación extraordinarios, que nos permiten ampliar hasta el mismo radio planetario nuestro conocimiento, nuestra solidaridad, nuestra convivencia y condolencia; podemos trasladarnos con gran facilidad; los trabajos de rutina y que exijan únicamente fuerza física se están desplazando por aquellos que requieren un cierto grado de creatividad y, progresivamente, el hombre dispondrá de mayor tiempo para pensar, para el ejercicio de las facultades distintivas de su condición; la cooperación internacional hace posible abordar problemas de grandes magnitudes, que requieren la colaboración científica y técnica de muchos países, y promover un desarrollo general endógeno, pilar indispensable para el fortalecimiento de la libertad y de la paz; los nuevos conocimientos, especialmente los relacionados con la ingeniería genética del DNA recombinante, permiten incrementar sustancialmente la capacidad productiva de alimentos, y su calidad; es hacedera una atención más generalizada en los ámbitos más relevantes para la calidad de vida: el educativo y el sanitario...

En suma, la condición humana cuenta hoy con los medios necesarios para estrechar el abismo que actualmente separa a los ricos en saberes y en bienes materiales de los ignorantes y desposeídos. Para que sea esta visión y no la precedente la que se ajuste más a la realidad de nuestros tiempos, debe producirse un cambio radical en el sistema educativo, en los contenidos, de tal manera que la descripción del mundo, de la historia y de las perspectivas, no consista en una interminable retahíla de poderosos y guerreros, de conquistadores y conquistados, de vencedores y vencidos, sino de los grandes hitos en la historia de las civilizaciones. Ponderar ante los ojos infantiles la trayectoria humana de los grandes innovadores, de los que se esforzaron por cambiar las espadas en arados, a quienes sobresalieron en el tortuoso camino de la lucha de la condición humana a lo largo de siglos para hacer frente a las condiciones ambientales, a sus necesidades alimenticias y sanitarias. Es aquí donde está la grandeza de la humanidad. Hablemos menos de Bonaparte y más de Leonardo, más de Cervantes y de Lope, de Miguel Hernández y Picasso, de Ochoa y de Cajal...

En esta descripción, deliberadamente densa y a veces áspera, sabor de agraz, de dátil verde pero con resabios y perspectivas de mañanas de madurez y de

dulzura, he pretendido plasmar algunos de los rasgos más sobresalientes de los que para mí constituyen la mejor semblanza de Julio Rodríguez Villanueva: su capacidad de compromiso con el mundo que nos rodea, su esfuerzo en acercar la ciencia a la sociedad, su itinerante e infatigable voz para destacar los aspectos positivos de la aplicación del conocimiento y advertir sobre las formas de evitar los adversos, su constancia en el estímulo a quienes se aventuran —ventura viene de aventurarse— hacia las cimas de la ciencia, su disponibilidad, su comprensión y tolerancia en todo, salvo en el rigor científico.

Por lo que hace, por lo que escribe, por lo que pregona, por esta labor de vigía permanente, encaramado en alturas que le permiten otear lo que se avecina, es evidente que Julio Rodríguez Villanueva duerme pocas horas y que vive intensamente las que está despierto. Estas actividades, que implican tantas renunciaciones, tantas dedicaciones y tantos apremios, no se conciben en quienes tienen ideas solamente sino en quienes tienen ideales. En quienes saben o presienten que las utopías de hoy pueden ser realidad mañana y que las grandes mutaciones cualitativas de la humanidad se han producido de la mano de los ilusionados. Tengo el convencimiento de que Julio Rodríguez Villanueva sueña con la misma voz impulsiva y pedigüeña con la que habla, con que discurre por el camino abrupto y sinuoso de su compromiso, diariamente renovado, con la ciencia, con la sociedad, con la universidad, con su escuela, con los suyos. Sabe bien que, a pesar del timbre de su voz y de la nitidez de su mensaje, son muy pocos los que escuchan. Sabe que las instancias de poder se hallan abrumadas por tal cúmulo de cuestiones urgentes y a corto plazo que les impiden ocuparse de las importantes y a largo plazo. Que los intelectuales suscitamos más reservas que adhesiones y que, como en el caso de Casandra —pero en este caso no por maleficio de los dioses sino por una mezcla de temor e indiferencia— las advertencias de la comunidad científica quedan enjaretadas en los alledaños de los recintos que albergan a quienes deciden sobre los asuntos públicos.

Pero los oídos sordos no mitigan el vigor ni disminuyen la constancia de sus sueños en semillas nuestras para los trigales de España, en laboratorios bien dotados y en numerosos científicos bien formados y con posibilidades de actualización permanente, sin que esto implique, en uno y otro caso, actitudes casi heroicas. Sueña en emprendedores a los que no asusta el riesgo y que, por encima de todo, confían en el talento; en un pueblo que reconozca, en los albores del siglo XXI, que el conocimiento y su aplicación correcta son la clave de un mundo más justo, más libre y pacífico, en el que la condición humana, situada en situaciones límites, no desfallezca en la formidable y creadora lucha que ha librado desde sus orígenes.

En nombre de la Real Academia de Farmacia contesto al recipiendario. En nombre de quienes, desde las más diversas áreas del ámbito propio de esta Real Corporación, convergen unánimes en un profundo amor a la farmacia. Farmacia constantemente nueva, impercedera, porque la confrontación de la condición humana contra la enfermedad, el desvivirse en favor de la salud, el mayor bien, es la más alta y permanente empresa en la que todos los sanitarios nos hallamos implicados. En nombre de la Real Academia de Farmacia doy la bienvenida a uno de los más relevantes personajes de la ciencia española contemporánea. Y —permítame que haga este plano extensivo al conjunto de la Institución— al amigo, al gran amigo. A este hombre noble, a la vez acantilado y playa, a la vez vehemente, apacible y riguroso, hirsuto y pletórico de afabilidad al mismo tiempo, cuya per-

sonalidad y su carácter, como su semblante y su figura, tan tallados —como el D. Miguel de Unamuno de Pablo Serrano— por la autodisciplina y la firmeza, por días de bonanza y días de la mayor contrariedad, días aciagos cuyo dolor sólo se mitiga aunque permanezca siempre manifiesto, irrenunciablemente patente, por el entorno familiar que preside y alienta, como tantos otros planos de su trayectoria personal y profesional, Isabel García Acha, su mujer, su compañera.

Es a todo este gran y grande personaje, y no sólo al investigador y al universitario, al que me dirijo en nombre de esta Real Corporación.

Julio Rodríguez Villanueva, farmacéutico por la Universidad de Madrid, se doctoró en 1955. Cuatro años más tarde, obtuvo el grado de Doctor en Bioquímica por la Universidad de Cambridge, Inglaterra. Ha sido presidente de la Sociedad Española de Bioquímica y de la Federación Europea de Sociedades de Bioquímica. Al referir su intensa actividad en la expansión de la bioquímica nacional y en la presencia de los bioquímicos españoles en el concierto internacional de esta pujante especialidad, quiero hacer especial mención —en una síntesis que excluye, por lo sucinta, pero que no olvida a múltiples y valiosos científicos que le han precedido o rodeado en esta tarea— de D. Severo Ochoa y de D. Angel Santos Ruiz. Del primero, porque con el fino instinto que le caracteriza, pronto advirtió el potencial científico que anidaba en Julio Rodríguez Villanueva y le prestó la particular atención que merecía. De D. Angel Santos Ruiz, que despertó el primero su interés por la Bioquímica y a quien todos debemos indeclinable gratitud por su clarividencia al introducir en España, hace 45 años, con una anticipación prodigiosa, el estudio de la Bioquímica en la carrera de Farmacia. Ambos comparten la alegría de su ingreso a esta Real Academia. Quiero recordar aquí, en este punto, a José Avelino Pérez Geijo, a Carlos Asensio, a David Vázquez, sus amigos, compañeros y colegas, tan prematuramente desaparecidos pero que nos dejaron el indeleble mensaje de su ejemplo.

En 1967 accede a la Cátedra de Microbiología de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Salamanca. «A la ciudad de Salamanca —ha escrito— llegué cargado de ilusiones. Era para mí la Cambridge o la Lovaina española. Había estudiado en estas universidades y todo lo bueno que allí había aprendido o soñado quería verlo realizado en Salamanca. Desde los primeros momentos mi estancia en esta ciudad se hizo grata, atractiva y estimulante, no sólo por lo que el ámbito universitario ofrecía y representaba, sino, sobre todo, por la calidad de amigos y compañeros que con el paso del tiempo iba conociendo». Los Doctores Carlos Hardisson, Santiago Gascón, Amparo García Ochoa, Gregorio Nicolás, Rafael Santandreu, M.^a Victoria Elorza, Claudino Rodríguez Barrueco, forman parte del grupo inicial de colaboradores, al que más adelante se incorporan, entre otros, Juan Francisco Martín, César Nombela, César de Haro, Eugenio Santos... Todos ellos son la mejor credencial de quien hoy recibimos en esta Academia. El prestigio docente e investigador del Departamento de Microbiología de la Universidad de Salamanca, en el que se aúnan los recursos humanos e instrumentales del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y de la Universidad, se refleja en excelentes resultados que demuestran, una vez más, que constituye un lujo inadmisibles prescindir del potencial docente especializado de quienes trabajan en los organismos públicos de investigación, del mismo modo que no debe menospreciarse el caudal investigador del profesorado universitario.

Julio Rodríguez Villanueva es Profesor de Investigación y Consejero de Número del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Por el relieve alcanzado en plena juventud, en los dos planos científico y docente, la Universidad de Salamanca le nombra Rector en 1972, cargo que ocupa hasta 1979. De la intensa actividad que desarrolla en este período da buena idea el siguiente extracto de posiciones desempeñadas durante el mismo: miembro del Consejo Nacional de Educación, Presidente de la Conferencia de Rectores de Universidades del Estado, miembro del Comité Permanente de la Conferencia de Rectores de Universidades Europeas, miembro del Consejo Ejecutivo del C.S.I.C. en representación del Consejo de Rectores. En 1979 es designado vocal de la Comisión Nacional Española de Cooperación con la Unesco y Presidente del Comité Asesor del Centro Europeo de Educación Superior (CEPES) de la UNESCO, en Bucarest. De 1978 a 1984 es, así mismo, Presidente del Comité Científico de la Asociación para la Defensa de la Naturaleza (ADENA), integrada en el World Wildlife Fund. Los méritos que concurren en Julio Rodríguez Villanueva, por su intensísima actividad en la aportación y difusión de nuevos conocimientos, hace que se reclame su participación y punto de vista en las más diversas instituciones y reuniones académicas y científicas. Este mismo año ha sido designado miembro del Consejo Asesor de la Fundación Ramón Areces.

Las contribuciones del equipo dirigido por el Profesor Julio Rodríguez Villanueva sobre la estructura y función de levaduras y hongos filamentosos y biosíntesis de la pared celular, membrana citoplásmica y componentes citosólicos, enzimas y microorganismos líticos, obtenidos principalmente de hongos y actinomicetos, ocupan un destacado lugar entre las aportaciones internacionales a esta área de la ciencia. Alrededor de esta línea de trabajo se ha originado una escuela y se ha establecido lo que actualmente constituye la faceta fundamental de un centro de investigación: una tupida red de relaciones científicas. «Creo que puedo decir con sencillez pero con todo realismo, ha escrito el recipiendario, que nuestro grupo de trabajo es, por encima de todo, un equipo de personas entregadas a las tareas docentes y científicas, dispuestas al sacrificio, en busca de la eficacia y del progreso... Tenemos en cuenta no sólo la importante labor investigadora que se realiza sino, muy particularmente, las relaciones científicas que se establecen y la visión más amplia de la ciencia y la docencia que se adquiere en estos ámbitos de carácter internacional».

Alrededor de catorce discípulos del Profesor Rodríguez Villanueva son ya catedráticos, otros son Profesores Titulares e Investigadores del C.S.I.C. a diferentes niveles, otros ocupan lugares relevantes en la industria española. La escuela original de Salamanca tiene hoy nuevos núcleos de desarrollo en toda la geografía nacional: Los Profesores Hardisson y Gascón en la Universidad de Oviedo; Nicolás en la Universidad de Santiago y más tarde en Salamanca; Sentandreu y Uruburu en la Universidad de Valencia; Nombela en la Universidad Complutense; Martín en la Universidad de León; Larriba en la de Extremadura; Gacto en la de Murcia; Laborda en la Universidad de Alcalá; González Villa en la de Santiago de Compostela y Rodríguez en la Universidad de La Laguna. Espero y deseo que muchos de ellos no sólo alcancen el brillo de su maestro sino que lo superen. La grandeza del maestro es proporcionar la orientación y el impulso. Después, en muchos casos, cuantos más, mejor —«puede enseñarte a volar, pero no seguir tu vuelo»—, se repite el caso paradigmático de Tintoretto cuya mayor gloria fue

inspirar a el Greco. Entre los discípulos de Rodríguez Villanueva que por la entidad de su obra han alcanzado extraordinario prestigio internacional destaca Eugenio Santos.

En reconocimiento a su labor investigadora recibió en 1974 el Premio Nacional de Investigación y, en 1979, el Premio Nacional del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Es Doctor Honoris Causa por las universidades de San Marcos de Lima, en Perú, de Queretaro y Aguascalientes, en México, y de la Universidad de Oviedo. Miembro del Capítulo Español del Club de Roma, Consejero del Ministro de Educación y Ciencia en los años 1981-82, Gran Cruz de la Orden Civil de Alfonso X el Sabio, miembro del Instituto de Ciencias del Hombre, y muy recientemente, Premio de Castilla y León de Investigación Científica y Técnica.

Su profundo conocimiento de los foros internacionales y, especialmente, de la enseñanza superior en Europa, le confieren no sólo el convencimiento del papel que corresponde a la Universidad española en el resurgir europeo sino, lógicamente, del que puede desempeñar la Universidad de Salamanca, *su* Universidad.

El Profesor Rodríguez Villanueva, que comprende y asume el «Festina lente» del espíritu universitario salmantino, configura una versión personal, notoriamente más acelerada, de la proverbial sentencia. No en la toma de decisiones, en la que prevalecen siempre la serenidad y el minucioso conocimiento de las opciones, sino en la puesta en práctica, en el echar a andar. En prueba de reconocimiento, Salamanca le ha otorgado la Medalla de Oro de la Universidad y le ha nombrado Académico de Número de la Real Academia de Medicina.

Sin embargo, como aludía anteriormente, Rodríguez Villanueva no se ha limitado a producir una excelente labor científica y a publicarla en las mejores revistas nacionales e internacionales sino que, movido por una vocación insólita, ha vertido en centenares de artículos publicados en la prensa local y nacional sus anhelos, preocupación y recomendaciones sobre la vida universitaria, científica y profesional. Su gran objetivo, como él mismo ha escrito, es «formar promociones de jóvenes investigadores de altas miras, ilusionados y con confianza, fortaleciendo con ello la estructura docente e investigadora de la Universidad de Salamanca y de la Universidad española».

Fue nombrado, en reconocimiento a su labor, Miembro de Honor de la Asociación Española de Periodismo Científico. ¿Cuándo escribe?, ¿cuándo halla tiempo para redactar tan considerable número de artículos de divulgación, sin interferir la extensión y hondura de sus otras actividades? Como tan bellamente lo ha descrito Gabriel García Márquez, refiriéndose al pintor colombiano Alejandro Obregón, «es una vocación desahogada que no le ha dado un instante de paz. Obregón pinta desde antes de tener uso de razón, a toda hora, sea donde sea, con lo que tenga a mano... Su pintura con horizontes de truenos sale chorreando minotauros de lidia, cóndotes patrióticos, chivos arrechos, barracudas berracas... Todo lo hace así, como pinta, porque no sabe hacer nada de otro modo. No es que sólo viva para pintar. No: es que sólo vive cuando pinta».

El Profesor Rodríguez Villanueva vive también intensamente en otros planos de los que se reflejan magistralmente en estos párrafos que más parecen proceder del cincel que de la pluma, más esculpidos que escritos. Su vocación es profunda, vigorosa pero no excluyente. Sabe muy bien, y lo repite tenazmente, que los intereses económicos no pueden tergiversar los altos objetivos de la ciencia. Que no

hay ciencias aplicadas sino aplicaciones de las ciencias. Sabe —lo que encaja muy bien con la última frase reproducida de García Márquez— que el buen pintor no es el que pinta lo que vende sino el que vende lo que pinta. De igual modo, el buen científico es el que aporta nuevos conocimientos, consciente de que la aplicación de la ciencia presupone que haya ciencia que aplicar. Es esta una de sus más firmes convicciones. Se lo he oído muchas veces, se lo he leído muchas otras. Sólo la ciencia básica proporciona personas formadas en el arte de la investigación científica. Sólo ella da alas a la imaginación, sólo la investigación básica conduce al progreso de los pueblos, a un cierto grado de independencia tecnológica, a la representación de un papel digno en el concierto de las naciones.

Una y otra vez se rebela contra el apocamiento de los españoles ante la gran aventura de la ciencia. España es un país de creadores, de personas llenas de imaginación y de coraje. Es inaceptable considerar que no podemos alcanzar un grado razonable de competencia, y hasta de protagonismo en algunos sectores, en el escenario de la ciencia internacional. Como ya he indicado antes, refugiarnos en pretendidas peculiaridades del carácter ibérico constituye un error, además de una torpeza. Como Shakespeare pone en los labios de Casio, en su obra «Julio César»: «La culpa no está en nuestra estrella, sino en nosotros mismos si nos resignamos a la inferioridad».

El discurso que acabamos de escuchar sobre «Perspectivas de la investigación biomédica y farmacéutica en España» es extraordinariamente clarificador a este respecto. No voy a ponderar, por cierto, la amplitud, densidad y actualidad de este discurso. Sólo quiero subrayar, por corresponder tan precisamente a los rasgos más acusados de su semblanza, la forma y la secuencia en que ha tratado las distintas facetas de su exposición: en primer lugar, situación de la investigación científica, en general, y de la biológica y biomédica en particular, en España (antecedentes, producción científica actual, centros en donde se desarrolla, interés de la industria por la investigación universitaria y de los organismos públicos de investigación...); en segundo lugar, protagonismo presente y perspectivas de la biotecnología en el mundo; por último, posibilidades globales de la aplicación de los nuevos descubrimientos en beneficio de la humanidad, con especial referencia a la contribución real que puede prestar España.

La calidad y cantidad de nuestra contribución depende de nosotros. De la vitalidad de nuestras instituciones, de la capacidad de acción de nuestros científicos. De la determinación de nuestros empresarios, de nuestros emprendedores. Vivimos tiempos de riesgo. Pero de gran esperanza porque tenemos al alcance de nuestras manos la posibilidad de aplicar en beneficio del hombre inmensos resortes para su libertad, su dignidad, su calidad de vida. El conocimiento siempre es positivo. En el pórtico del siglo XXI, la condición humana es dueña de muchas luces y muchas sombras. Es en este apasionante momento en el que vais a tomar posesión de una plaza de Académico Numerario de la Real Academia de Farmacia. Estamos todos de enhorabuena. Os doy la bienvenida en nombre de todos los miembros de esta casa, que se enriquece con vuestra presencia. La vida de las Academias depende de múltiples factores (vetustos unos, recientes otros) que deben, como las hebras de un tejido, entrelazarse adecuadamente. Pero su prestigio y capacidad de acción depende del prestigio y de la capacidad verdadera de cada uno de sus miembros. En el momento en que se está configurando un nuevo horizonte, en el que se produce la gran transición de incorporarnos definitivamente a la era de

la creatividad y del conocimiento, las Academias deben contribuir a iluminar los nuevos caminos con su experiencia y sabiduría. «Nosotros —escribió su egregio antecesor en el Rectorado de la Universidad Salmantina, D. Miguel de Unamuno— los motejados de idealistas y de intelectuales; nosotros, los despreciados por los practicones y empíricos del profesionalismo político, por los beocios y filisteos, por los aventureros que dicen que tienen que vivir su vida, por los adoradores del dragón del cienago, nosotros tenemos que bajar de sobre las nubes, de la región clara de la luz desnuda, y venir a pelear entre grasas tinieblas». La voz de los científicos debe llegar a las instancias de poder, pero su compromiso se establece exclusivamente con el pueblo al que ha de servir. La incorporación del Profesor Julio Rodríguez Villanueva fortalecerá, deseo que durante muchos años, la acción de esta Real Academia en ambos sentidos.