REAL ACADEMIA DE FARMACIA
SECCIÓN GALICIA

LOS MEDICAMENTOS TRANSGÉNICOS Y SU FUTURO

DISCURSO DE INGRESO

EXCMO. SR. D. BENITO REGUEIRO VARELA

Santiago de Compostela, 29 de junio, 1998

DISCURSO DE INGRESO

Excmo. Sr. D. BENITO REGUEIRO VARELA

Real Academia de Farmacia
Sección Galicia

LOS MEDICAMENTOS TRANSGÉNICOS Y SU FUTURO

Discurso de Ingreso

del

Excmo. Sr. D. BENITO REGUEIRO VARELA

Santiago de Compostela, 29 de junio de 1998

Imprime: IMPRENTA UNIVERSITARIA
Campus universitario sur

Depósito Legal: C-1095/1998

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN 7
SALUD Y ENFERMEDAD 9
HISTORIA DE LOS MEDICAMENTOS 11
FUNDAMENTO DE LA BIOTECNOLOGÍA 14
RIESGOS DE LA BIOTECNOLOGÍA 16
LOS MEDICAMENTOS TRANSGÉNICOS 18
APLICACIONES DE LOS MEDICAMENTOS TRANSGÉNICOS 20
CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS TRANSGÉNICOS 22
I) Medicamentos transgénicos sustitutivos 23
a) Insulina 24
b) Hormona de crecimiento 24
c) Otras hormonas 25
d) Factores de coagulación 25
e) Vacuna anti-hepatitis B 25

II) Medicamentos transgénicos aditivos 26
a) Agentes antitrombolíticos 26
b) Agentes anticancerígenos 26
Citoquinas 26
Eritropoyina 28

III) Medicamentos transgénicos nuevos 28
a) Terapéutica preventiva 28
Vacunas clásicas
Vacunas transgénicas
Vacunas DNA y vacunas-péptido
Vacunas vegetales

b) Terapéutica genética 33
Terapia anticancerígena
Quimioprevención del cáncer

c) Terapéutica enzimática 38
Enzimas, telomerasa
Sondas de DNA y PCR

LA INDUSTRIA DE LOS MEDICAMENTOS TRANSGÉNICOS 41
CONCLUSIONES 45
BIBLIOGRAFÍA 47

INTRODUCCIÓN

Es lógico y natural que en una reunión de la Real Academia de Farmacia, se desarrolle un tema relacionado con alguna actividad científica, profesional, industrial, etc. de la farmacia y por lo tanto de los medicamentos. Y de aquí deriva el título de esta intervención.

Comenzaremos señalando que la historia y el desarrollo de los medicamentos estuvo subordinada a los conocimientos y a los medios de los que la sociedad dependió en cada época y en cada lugar.

Pues bien, es a partir de la 2ª Guerra Mundial y a consecuencia de ella, hace algo más de 50 años, cuando surge y se desarrolla una nueva sociedad científico-tecnológica, como sucesora de una anterior sociedad industrial, que trata de resolver todos nuestros problemas con planteamientos científicos- tecnológicos.

Si nos concretamos a los problemas fundamentales que ha tenido el hombre a todo lo largo de la historia de la humanidad, hay que decir que estos fueron los relacionados con: la salud; la energía; la alimentación y el medio ambiente.

Nosotros aquí vamos a concretarnos a los problemas de la salud y dentro de estos y específicamente, a los relativos al tratamiento de las enfermedades por medio de los medicamentos o drogas.

También tenemos que señalar que en las últimas décadas de esta sociedad científico-tecnológica, entre las numerosas tecnologías desarrolladas, se encuentra la "biotecnología", quizás la técnica más importante y original desarrollada por el hombre, después de la fisión del átomo.

Es quizás, debido a esta última razón, el que en la actual sociedad exista un predominio de lo biológico sobre lo físico y lo químico en tal manera que algunos han llegado a decir que hoy vivimos una especie de "biosociedad", en la cual el 40% de los productos que manufacturamos, son de origen o naturaleza biológica.

Pues bien, si sabemos que la biotecnología influye en todos los sectores de la actividad humana, es lógico pensar que también influye en todas las actividades farmacéuticas y en el presente caso, influye en la producción y desarrollo de los medicamentos.

Resumiendo todo lo expuesto, vamos pues a tratar de hacer una revisión de los medicamentos obtenidos por biotecnología; de los medicamentos obtenidos por "recombinación genética", es decir de los denominados "medicamentos transgénicos" (1), (2), cada día más importantes dentro de la terapéutica humana y animal.

SALUD Y ENFERMEDAD

Comenzaremos indicando, que desde los comienzos de la historia de la humanidad, el hombre viene luchando contra todo tipo de males y enfermedades, aplicando siempre los conocimientos y medios de que disponía en cada época y lugar y de los cuales no es el momento de tratar.

Pero sí hay que decir que es en la actual sociedad científico-tecnológica, cuando se realizan los mayores avances en el tratamiento de los enfermedades y en el desarrollo de medicamentos. El salto más importante ocurre en la década de los ochenta con el desarrollo de la biotecnología con un mejor y más profundo conocimiento del metabolismo y la regulación celular (3).

Ya indicamos anteriormente que la producción de medicamentos, así como su desarrollo, es una muy importante actividad farmacéutica, en la que cada día se exigen mayores niveles de conocimientos; lo cual significa, que su futuro va depender de la dinámica de sus miembros así como de las necesidades de la sociedad.

Pues bien, todo nos lleva a la necesidad del conocimiento de las nuevas tecnologías y en este particular caso, al conocimiento de la biotecnología.

Y es que el conocimiento del genoma humano, ha revolucionado la visión de la patología de las enfermedades, la cual hoy se orienta al conocimiento de los mecanismos moleculares de la célula, los cuales a su vez nos definen los objetivos terapéuticos que nos permiten su tratamiento específico o etiológico mediante los correspondientes medicamentos.

Se comprende que el conocimiento del genoma humano, significa la identificación de los genes que se relacionan con cada enfermedad, lo cual nos permite el buscar

inhibidores específicos de las mismas. Por ejemplo: la degradación del sistema óseo u osteoporosis, se debe a la excesiva producción de una proteasa por las células óseas. Identificado el gen que codifica o produce el anterior enzima, solamente hay que buscar algún inhibidor del mismo, para poder así controlar la enfermedad y esto ya se ha logrado, como se verá más adelante.

Por otra parte, el conocimiento del genoma de los microorganismos tienen también un gran interés, pues él nos permitirá el conocimiento de sus mecanismos de resistencia a los antibióticos o las posibilidades de preparar nuevas vacunas, como también veremos más adelante.

Que el futuro del tratamiento de las enfermedades va en esta dirección, se evidencia en la realidad práctica al observar cómo la mayoría de las empresas e industrias farmacéuticas se lanzaron a trabajar sobre la estructura y función de los genes y en EE.UU., más de 1.000 empresas ya trabajan en esto y ya comercializan medicamentos transgénicos contra diversas enfermedades: cáncer, diabetes, infecciones virales, etc. (4).

HISTORIA DE LOS MEDICAMENTOS

A lo largo de la historia de la humanidad, podemos observar como el empleo de medicamentos o drogas contra las enfermedades, evoluciona desde lo empírico a lo racional y a lo científico.

De manera muy breve, señalaremos que fué PARACELSO, en el siglo XVI, quien indicó que las enfermedades en general, eran originadas por alteraciones químicas del organismo y asimismo fue el primero en utilizar productos químicos para restaurar funciones fisiológicas alteradas.

Sin embargo, no fue hasta el siglo XIX, que se demostró que todas las enfermedades eran debidas: bien a lesiones anatómicas, bien a alteraciones fisiológicas, las cuales hay que corregir para mantener la salud.

Si ahora nos concretamos a las llamadas "enfermedades infecciosas", hay que señalar que a diferencia de las demás enfermedades, éstas son originadas y trasmitidas por diferentes tipos de microorganismos, descubiertos por A. LEEWENHOEK en 1675 y relacionados con las enfermedades infecciosas por L. PASTEUR en 1865 y R. KOCH en 1890.

La producción de vacunas como medicamentos preventivos contra estas enfermedades infecciosas, fueron descubiertas por JENNER en 1796, contra la viruela de manera empírica y más adelante por L. PASTEUR contra el carbunco y la rabia y sobre las que ya sugirió su mecanismo que relacionó con los procesos immunológicos.

Por otra parte, la aplicación de productos químicos para destruir microorganismos patógenos, fue iniciado por P. EHRLICH en 1907, empleando "salvarsán" un derivado arsenical, contra la sífilis e iniciando el nuevo campo de la "quimioterapia". Dentro

de este campo, en 1935, DOMAGK descubre las sulfamidas y en 1941, FLEMING; FLOREY y CHAIN, descubren la penicilina. En 1943, WAKSMAN descubre la estreptomicina y de esta manera se inicia la era de los "antibióticos" que aún continúa en la actualidad con nuevos descubrimientos especialmente estimulados por la adquisición de resistencia de los microorganismos patógenos.

Hasta la actualidad, todos los medicamentos conocidos se han ido obteniendo a partir de vegetales (digital, efedrina, etc.); de animales (adrenalina, histamina, etc.); de microorganismos (aminoácidos, vitaminas y antibióticos) y por síntesis química. Naturalmente en todos los casos es obligatorio el conocer su eficacia, calidad y seguridad, mediante las correspondientes pruebas analíticas, farmacotoxicológicas y clínicas.

Es sobre todo a partir de la década de los 40, cuando el descubrimiento de nuevos medicamentos se desarrolla a una vertiginosa velocidad. En la década de los 50, se descubren los corticosteroides, las tetraciclinas y los antidepresivos. En la década de los 60, aparecen los diuréticos y la vacuna antipolio. En la década de los 70, se descubren los β-bloqueantes, los antogonistas de H_2 y los calcio-inhibidores. En la década de los 80, se descubren también entre otros medicamentos, los inhibidores de la acetilcolinoesterasa, los antivirales y los medicamentos transgénicos que son de los que aquí vamos a tratar. Los más importantes son los siguientes:

AÑO	MEDICAMENTO	EMPRESA	LOCALIZACIÓN
1982	insulina humana	Lilly/Genentech	Indiana/California
1985	somatotropina	Genentech	California
1986	interferón α-2a	Roche	New Jersey
1986	interferón α-2b	Schering/Biogen	New Jersey/Massachusets
1986	muromonad CD3	Ortho	New Jersey
1986	vacuna hepatitis B	Merck	Darmstadt (Alemania)
1987	alteplase	Genentech	California
1989	eritopoyina	Amgen	California
1989	interferón α-n3	Purdue Frederick Co	Connecticut
1990	PEG-adenosina	SmithKline/Beecham	Pensilvania
1990	interferón γ-1b	Genentech	California
1991	G-OSF	Amgen	California
1991	β-glucocerebrosidasa	Genzyme	Massachussets
1991	GM-CSF	Hoechst/Roussell	Massachussets/Washin
1992	factor antihemofílico	Genetic Institute/Ba	Massachussets/Illinois
1992	interleuquina-2	Chiron	California
1993	DN-asa	Genentech	California
1993	factor VIII	Genentech/Miles	California
1994	PEG-L-asparaginasa	Enzon	California/Connecticut
1996	interferón β-1a	Biogen	Massachussets
1996	factor de coagulación IX	Geneticts Institute	Massachussets

GROVES, ROBINSON (4)

Realmente la vida de un medicamento es corta y por otra parte su elevado coste puede justificarse por la necesaria amortización de los elevados gastos de investigación. Como promedio hay que saber que desde que se descubre uno de estos medicamentos, hasta que se pone en el mercado, pueden gastarse hasta 50.400 millones de pesetas. Y es por esta razón que las empresas farmacéuticas vienen a gastar en investigación alrededor del 17% del total de sus ventas. Esto para la empresa Glaxo-Wellcome, por ejemplo, significa 295.000 millones de pesetas anuales.

Por otra parte, hay que considerar que los medicamentos transgénicos tienen un menor tiempo de desarrollo, unos 5-7 años, en tanto que el resto de los medicamentos tienen unos 12 años. La venta de medicamentos transgénicos, ha ido aumentando con los años: en 1960 fueron 1.064 mil millones; en el año 2001 serán 1.960 mil millones y en el año 2.006 probablemente serán 3.640 mil millones. Es por todas estas razones que el futuro de estos medicamentos transgénicos se presenta muy prometedor para el tratamiento de numerosas enfermedades.

FUNDAMENTO DE LA BIOTECNOLOGÍA

Ya hemos indicado anteriormente que el fundamento de los medicamentos transgénicos, se encuentra en las técnicas empleadas en biotecnología. Por esta razón, creo que sería adecuado el describir de manera muy breve el proceso de estas técnicas.

Pues bien, la "biotecnología" viene a ser un proceso en el que se utilizan organismos vivos para producir productos comerciales. Es por lo tanto un proceso de innovación, es decir un proceso por el cual pasan al mercado los descubrimientos que un investigador realiza en el laboratorio. La biotecnología es una aplicación conjunta de la bioquímica, la microbiología y la ingeniería.

Aunque la biotecnología y sus técnicas, son relativamente recientes, una de estas técnicas, las fermentaciones, se conoce hace más de 10.000 años (fabricación de pan, cerveza, vino, queso, etc.), aunque hasta 1857-1863, no se descubrió que la causa de las mismas eran los microorganismos y asi fue como PASTEUR inició la "microbiología industrial", que viene a ser precursora de la "biotecnología".

Por las características de su trabajo, los biotecnólogos tienen un particular código de conducta y unas determinadas responsabilidades y obligaciones, trabajando en especialidades médicas, agrícolas, ganaderas, etc. que convergen en el mismo conocimiento de la genética molecular (5).

Es por esto, como antes decíamos, que es necesario el describir brevemente y evitando fórmulas y gráficas, el fundamento de la biotecnología, que se encuentra en la llamada "recombinación genética".

La clave se halla en la "célula", la unidad del mundo biológico, a la manera de que el átomo lo es del mundo físico.

Lo más fundamental es el conocer que todas las células, sean animales, vegetales, de microorganismos o humanas, contienen los mismos materiales y realizan las mismas funciones fisiológicas y las cuales dentro de una gran diversidad funcionan dentro de un frágil equilibrio biológico.

Aquí, de todas las estructuras de que se componen las células, nos interesan los "cromosomas", los cuales se componen de los llamados "genes", que son los que contienen o codifican y a su vez transmiten todas las características específicas de las células y por lo tanto del organismo al cual pertenecen.

Tenemos que señalar que los genes se componen químicamente del llamado ácido deoxiribonucleico (DNA); el cual consiste en dos largas cadenas enrolladas en una doble helicoidal. Según la secuencia u orden de las bases componentes de este DNA (adenina-guanina y timina-uracilo), en un proceso conocido por el nombre de "código genético", se sintetizan las diferentes proteínas que constituyen las características o propiedades de la célula. Esto fué descubierto en 1966.

Pero es en el año 1973, cuando PAUL BERG primero y STANLEY COHEN con HERBERT BOYER después, todos de la Universidad de California (EE.UU.), empleando unos llamados "enzimas de restricción" rompen el DNA de la célula por lugares específicos y después mediante otros llamados "enzimas DNA-ligasas", lo unen a un vector o portador que lo introduce en otra célula donde al unirse a su genoma le transmite nuevas características. Este es el proceso que se denomina "recombinación del DNA" o bien "recombinación genética".

Como conclusión final de este proceso, hay que afirmar que no existe ninguna razón teórica o práctica, para que cualquier característica o propiedad de una célula u organismo, no puede transferirse a otra célula u organismo, sea cual fuere su especie. Una proteína asi transmitida, puede a continuación ser producida en grandes cantidades para su posible aplicación.

RIESGOS DE LA BIOTECNOLOGÍA

Pero tenemos que señalar, que a pesar de todos los efectos beneficiosos que acompañan a la biotecnología, su aparición como la aparición de toda innovación tecnológica (energía nuclear, transplantes, etc.), ha provocado toda una serie de rechazos racionales y también irracionales en la sociedad, pensando que la manipulación genética, podría dar lugar a la aparición de monstruos o de nuevas enfermedades.

Pero a la vista de lo anterior tenemos que afirmar que los anteriores sentimientos de temor, son producto de la ignorancia y esta ignorancia tiene su origen en la falta de información.

De todas las maneras, sí existe un cierto riesgo en el conocimiento del genoma, lo mismo que existió en el del átomo. Y este es debido a que ambos han dado un tremendo poder al hombre, el cual es preciso y necesario el controlar y limitar. Es por esto que en EE.UU. a partir de 1980 y en la Comunidad Europea a partir de 1997, se legisló que los productos u organismos producidos por recombinación genética, pueden ser patentados, sólo si tienen una aplicación terapéutica o industrial. Pero esto no está permitido si la manipulación genética significa una modificación de las células germinales humanas (6).

Por todo ello, no es verdad lo que dice el conocido ecologista americano JEREMY RIFKIN, de que somos esclavos de una visión científica del mundo y de que las dos grandes calamidades del siglo XX, fueron: el descubrimiento del átomo y el descubrimiento de la estructura helicoidal del DNA.

Naturalmente que la recombinación genética puede presentar riesgos, sobre todo con el manejo de microorganismos y en este sentido, en 1979, se dictaron una

serie de normas que impedían el trabajar con microorganismos patógenos o microorganismos productores de toxinas, debido a que aún, una alteración genética beneficiosa, podía dar lugar a una activación de genes tóxicos o podía hacer perder genes deseables.

Tenemos que considerar que desde un punto de vista ético, la ciencia no puede realizar todo aquello que le es posible hacer y es por esto que quizás en el futuro, la biología deberá solucionar más problemas éticos que problemas técnicos.

Pues bien, todo lo que hemos dicho hasta ahora, deberá ser tenido en cuenta por todos los que trabajan en algún aspecto de la biotecnología y en el caso presente por todos los que trabajan en la producción y desarrollo de medicamentos transgénicos.

LOS MEDICAMENTOS TRANSGÉNICOS

Ya hemos indicado que los medicamentos transgénicos, son aquellos que se obtienen por recombinación genética y que ya forman una parte significativa de la farmacia hospitalaria y comunitaria.

Estos medicamentos transgénicos se diferencian de los medicamentos clásicos por dos propiedades principalmente: una, la naturaleza de sus moléculas que son de tipo proteína y otra el método de preparación, que es el indicado anteriormente de recombinación genética.

Naturalmente, estos medicamentos al ser proteínas y de gran tamaño molecular iguales o parecidas a las del organismos humano, son difíciles de obtener por métodos químicos, pero fáciles por biotecnología.

Hay que aclarar, que la demanda de estas proteínas como medicamentos cuyas posibilidades terapéuticas aun no fueron del todo exploradas, no logra ser cubierta o satisfecha por las limitadas cantidades que pueden aislarse a partir de la sangre, tejidos, placenta, etc. y, además, teniendo en cuenta que éstas, tienen poca garantía de seguridad y riesgo de contaminarse con virus o priones.

Pues bien, la preparación de medicamentos transgénicos se realiza en dos fases. Una a nivel de laboratorio de investigación que es donde se realiza la manipulación genética y otra a nivel industrial que es donde se producen en cantidad para comercializar.

Una consideración que hay que tener en cuenta en la preparación de estos medicamentos, es que al intervenir en ella organismos vivos o productos de origen biológico, siempre existe el riesgo de contaminaciones, así como la existencia de variaciones entre los diferentes lotes de preparados.

Ya indicamos que este tipo de medicamentos son proteínas con la misma secuencia de aminoácidos que las proteínas naturales a las que tratan de sustituir aunque pueden existir diferencias en cuanto a sus estructuras secundarias y terciarias. Y es por esto que es difícil de evaluar la toxicidad inmunológica, que de alguna manera puede modificar sus efectos farmacológicos o que por otra parte puede formar complejos inmunes tóxicos.

Por toda esta serie de motivos, a estos medicamentos no se les puede aplicar los criterios de evaluación que se aplican a los medicamentos clásicos en relación a: su actividad farmacológica, sus efectos tóxicos, su seguridad, su calidad y otras varias propiedades.

Por todas estas razones, existe a nivel mundial una regulación especial de estos medicamentos nacida a consecuencia de una serie de reuniones celebradas en Bruselas (1991), Orlando (1993) y Tokio (1995).

APLICACIONES DE LOS MEDICAMENTOS TRANSGÉNICOS

Hemos ya señalado anteriormente, que muchas de las enfermedades que padecemos, se deben a la carencia o la pérdida de una proteína funcional. Que nosotros, podemos aislar el gene que codifica dicha proteína, transferirlo a un microorganismo y hacer que éste al multiplicarse produzca la anterior proteína en grandes cantidades, para su empleo terapéutico. Naturalmente esto es lo que se hace cuando tales proteínas no pueden obtenerse en cantidad a partir de sus fuentes naturales (7).

Antes de continuar adelante, debemos de reseñar que los medicamentos transgénicos, más que simples proteínas son gluco-proteínas, por cuya razón, la glucosilación es una fase importante en la preparación de estos medicamentos (8).

Cuando uno de estos se aplica a un paciente, es importante que aparte de su actividad el medicamento deba de llegar al lugar del organismo en que es necesario y en donde debe de actuar. Si una enfermedad está localizada en un órgano o en un determinado lugar del mismo, es lógico el tratar de concentrar el medicamento en tal lugar para que pueda tener más efectividad y para disminuir los efectos secundarios en otros lugares del organismo. Esto se logra por varios métodos.

Uno de ellos, consiste en unir el medicamento a otro producto que es capaz de transportarlo al lugar adecuado. Por ejemplo: si tenemos un anticuerpo que reacciona específicamente con las células cancerosas y no con las células normales, es posible el unirle un medicamento tóxico que sea llevado a aquellas células y que las destruya.

De parecida manera, también es posible el llevar algunos medicamentos para unirse a ciertos receptores específicos de la superficie celular a partir de donde pasan al interior de la célula para desarrollar sus efectos terapéuticos (9).

Hay que tener en cuenta en relación con estas aplicaciones, el que estos medicamentos al ser proteínas, pueden ser destruidos por los enzimas del estómago, lo cual les impide el llegar a su lugar de acción. Y es precisamente por esta razón que las empresas farmacéuticas buscan otras alternativas para que su administración sea más efectiva (10), (11), (12). Veamos cual puede ser en el futuro.

Sabemos que el tabaco, el opio o la marihuana ejercen sus efectos cuando son inhalados. Sabemos que los asmáticos utilizan inhaladores en su tratamiento. Esto nos lleva a considerar las posibilidades de la inhalación en terapéutica.

Para esto hay que tener en cuenta, que los pulmones poseen una gran superficie de absorción y que a través de una membrana muy fina permite el paso de moléculas de gran tamaño como las proteínas. Hay que decir que en este sentido, la absorción es más rápida que por inyección y además también se evitan los efectos de los enzimas del estómago cuando se administran por vía oral. Muchos piensan que la inhalación puede provocar una revolución en el tratamiento de muchas enfermedades.

Varias empresas farmacéuticas están realizando ensayos clínicos de administración por inhalación con: insulina, morfina y algunas drogas contra la osteoporosis. Por ejemplo: la Genentech (EE.UU.), en 1994, comercializó una "DN-asa" en forma de aerosol, para el tratamiento de la fibrosis cística (13).

Sin embargo, hay que señalar que en el momento actual, la inhalación es más costosa que las otras formas de administración, debido a que los actuales inhaladores o nebulizadores solo permiten absorber por el pulmón del 5% al 10% del medicamento y esto no es rentable para el elevado coste de los medicamentos transgénicos. Por lo tanto es preciso el esperar algún tiempo para resolver estas dificultades e implantar este tipo de administración.

CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS TRANSGÉNICOS

Realmente, la elección de un medicamento transgénico para un tratamiento, se realiza teniendo en cuenta su función y su área específica de actividad; una vez que se conoce el mecanismo de acción de la proteína natural del organismo, así como sus interacciones con la patofisiología del organismo.

Parece lógico pensar que dentro de los medicamentos transgénicos, moléculas de pequeño tamaño parecen más atractivas y convenientes por variados motivos que grandes y complejas moléculas de proteínas. Es por esta razón que se han desarrollado y comercializado una serie de medicamentos de naturaleza peptídica que se pueden producir por síntesis química o por vía biológica, como pueden ser: calcitonina, insulina, somastotatina, etc.

Debido a la estructura de la molécula de proteína, su acción es realmente poco selectiva, por cuya razón se intenta el mejorarla, identificando la parte activa de su secuencia de aminoácidos, para así poder sintetizar compuestos análogos más activos o bloqueando los extremos de la secuencia de aminoácidos para permitir una mayor resistencia a los enzimas proteolíticos.

En este sentido, durante los últimos 30 años, se han aislado y caracterizado numerosos péptidos biológicamente activos de tipo hormonal y con múltiples y diferentes aplicaciones. Estas aplicaciones se concretan a: sustituir, aumentar o bloquear determinadas funciones fisiológicas dentro del metabolismo celular.

Los medicamentos transgénicos ya son muy numerosos y por lo tanto es obligado el clasificarlos siguiendo varios criterios, como pueden ser: su actividad o bien su similitud con productos naturales. Todos ellos producidos como se señaló

anteriormente por clonación de sus genes en: bacterias, levaduras, cultivos celulares y en animales transgénicos.

Últimamente se ha propuesto el empleo de plantas transgénicas y ya algunas empresas farmacéuticas están en esta línea. Su fundamento está en introducir el gene de la correspondiente proteína humana en el genoma de una planta que al cultivarse produce una abundante biomasa conteniendo la dicha proteína humana.

La planta más utilizada para esta técnica es la del tabaco, aunque también se pueden utilizar varias otras plantas comestibles o también órganos de plantas como son las semillas y tubérculos. Muchos de estos ensayos están teniendo un gran éxito.

Los medicamentos transgénicos ya señalamos, pueden clasificarse por su similitud con los productos naturales, de la siguiente forma:

1 HORMONAS: de crecimiento; insulina; eritropoyina.
2 CITOQUINAS Y FACTORES DE REGULACIÓN: interferón; interleuquina; citoxinas; factores estimulantes.
3 PRODUCTOS SANGUÍNEOS: tPA; factor VIII; con exclusión de hormonas y citoquinas.
4 ANTICUERPOS MONOCLONALES: bien de origen humano o murinos.
5 ANTÍGENOS: procedentes de bacterias y virus y que se utilizan para nuevas vacunas.

Por otra parte también señalamos que los medicamentos transgénicos podían clasificarse por su actividad como hace la Comunidad Europea. Nosotros seguimos la clasificación dada por B. DODET (14), que creemos que es muy didáctica y que los divide en tres categorías, de la siguiente forma:

1 SUBSTITUTIVOS: son aquellos medicamentos que se emplean para sustituir a otros idénticos o realizar tratamientos equivalentes.
2 ADITIVOS: son aquellos medicamentos que se utilizan para añadir a terapias ya existentes.
3 NUEVOS: son aquellos medicamentos que pueden ofrecer posibilidades en tratamientos inexistentes o paliativos.

I) MEDICAMENTOS TRANSGÉNICOS SUBSTITUTIVOS

Como decíamos son aquellos medicamentos que reemplazan directamente a otros medicamentos o se emplean para tratamientos equivalentes con la finalidad de restituir un déficit del organismo o bien de suministrarle una proteína que no es capaz de sintetizar.

Estos medicamentos se evalúan comparándolos con los medicamentos a los que van a sustituir y con el objeto de mejorar su: eficacia e inocuidad y coste. Los más importantes son los siguientes:

a) Insulina: De las 40 hormonas que existen en el organismo humano, la insulina fue la primera en administrarse en los casos de deficiencia o carencia que origina la enfermedad llamada "diabetes".

La insulina se localiza y produce en el páncreas, siendo su función la de quemar los hidratos de carbono ingeridos para producir la energía que necesita el organismo. Químicamente, la insulina es un polipéptido de 70 aminoácidos en doble cadena unidos por grupos sulfhidrilo.

Desde 1920, la insulina se extrae como subproducto del páncreas de animales, en especial del cerdo. Pero esta insulina no es suficiente para cubrir su demanda mundial y creando un problema. Los principales productores de insulina son: Eli Lilly (EE.UU.) y Novo (Dinamarca).

Es en 1978, cuando W. GILBERT en la Universidad de Harvard (EE.UU.), logra aislar el gene productor de insulina en la rata y lo transfiere a la bacteria "Escherichia coli", que en fermentación produce insulina en grandes cantidades. Más adelante, la Genentech Inc. (EE.UU.) hace lo mismo con el gene de la insulina humana y se une a Eli Lilly para su comercialización (15).

Se establece una tremenda lucha comercial entre este último tipo de insulina y la insulina purificada de cerdo que prepara Novo y en la que cada empresa expone las ventajas e inconvenientes de cada una.

Hoy se está trabajando en la posible incorporación de la insulina en partículas de polímeros para poder administrarla por inhalación y un tiempo de duración de 96 horas. El problema de esta administración está en que como ya se dijo anteriormente, al pulmón solo llega el 20-25% del producto y esto no es rentable para la empresa.

Finalmente, en la diabetes y en determinados casos, se puede recurrir al trasplante de células de páncreas productoras de insulina y de la misma forma que se hace con otros órganos y tejidos.

b) Hormona de crecimiento: Esta hormona se encuentra localizada en la hipófisis y su ausencia produce el enanismo. Fue a partir de la década de los 60, cuando se empezó a obtener a partir de las hipófisis de cadáveres. El 75% de su mercado estaba en manos de la Genentech Inc. En la década de los 80, se pensó en retirarla del mercado, debido a la presencia de varios tipos de contaminaciones.

Pero, precisamente en esta época, se consigue identificar y aislar el gene de esta hormona, clonarlo en bacterias y producirla en grandes cantidades, lo cual evitó los riesgos anteriores y además reducir su coste.

Se emplea esta hormona en diferentes casos de esterilidad, retraso del crecimiento, fractura de huesos, etc.

c) Otras hormonas: Tenemos que señalar que genes de otras varias hormonas humanas han podido ser aisladas y clonadas en bacterias para su producción en gran escala. Algunas de las mismas, fueron las siguientes:

1) ***Relaxina:*** Es una hormona que se relaciona con el dolor de la artritis reumatoide. El aislamiento de su gene se realizó en la Universidad de Melbourne (Australia).

2) ***Secretina:*** Es una hormona que se emplea para el tratamiento de la úlcera duodenal y otras molestias digestivas, así como para el posible diagnóstico de enfermedades pancreáticas. El aislamiento de su gene se realizó en Japón.

3) ***Endorfina:*** Esta hormona puede ser útil para el tratamiento del dolor de cabeza. El aislamiento de su gene se realizó en la Universidad de California (EE.UU.).

4) ***Timosina:*** Esta hormona parece puede tener alguna actividad contra el cáncer de pulmón y cerebro y en tal sentido se están orientando las investigaciones de la timosina.

d) Factores de coagulación: Aparte de las hormonas, se pueden aislar de la sangre humana, más de 100 diferentes tipos de proteínas, las cuales pueden tener un posible interés preventivo o terapéutico. Entre estas proteínas se encuentra un grupo denominado "factores de coagulación", de los que el más conocido y estudiado fue el llamado "factor VIII".

Factor VIII: El gene de esta proteína ha sido aislado y clonado en bacterias para su producción en gran escala por la empresa: Cutter Biological (EE.UU.). También este gene parece ha sido clonado en células animales para su producción en la leche de los mismos. Se emplea en el tratamiento de las hemorragias relacionadas con la hemofilia.

e) Vacuna anti-hepatitis B: Sabemos que el virus de la hepatitis B es trasmitido por vía parenteral. La vacuna que hasta ahora se venía utilizando, se preparaba con los antígenos presentes en el plasma de portadores pero al presentar algunos problemas, se procedió a su sustitución.

En 1986, SmithKline Beecham (EE.UU.), y algo más tarde Merck, consiguen aislar el gene del antígeno Hbs-Ag del virus de la hepatitis B, clonándolo en la bacteria "Escherichia coli" o mejor aun en la levadura "Saccharomyces cereviseae" y así, de esta manera se puede producir antígeno en cantidad para preparar la correspondiente vacuna.

Se ha logrado preparar otro tipo de vacuna, en la cual el antígeno antes preparado, se puede unir al virus de la vacuna y al administrar ambos, se obtiene una mejor respuesta inmunológica.

II) MEDICAMENTOS TRANSGÉNICOS ADITIVOS

Ya señalamos anteriormente que se incluyen en este apartado, una serie de medicamentos que se administran en unión con otros, con el objetivo de mejorar los tratamientos. Estos medicamentos se utilizan fundamentalmente en la terapéutica antitrombolítica y en la anticancerígena.

a) Agentes antitrombolíticos: Son aquellos agentes empleados para combatir el infarto de miocardio. En el mercado existen actualmente cuatro que son muy parecidos en cuanto a su eficacia, pero muy diferentes en cuanto a sus costes. Actúan en competencia; son los siguientes:

1) tPA o "activador de plasminógeno": es producido por la Genentech Inc. (EE. UU.), y acapara el 60% del mercado americano.

2) Estreptoquinasa: es el agente antitrombolítico que predomina en el mercado europeo.

3) Uroquinasa: es el agente antitrombolítico que predomina en el mercado japonés.

4) Eminasa: es producido por la empresa Beecham (Inglaterra) y aún no se conocen sus posibilidades futuras por llevar poco tiempo en el mercado. Naturalmente todos estos medicamentos se obtienen de alguna manera por biotecnología.

b) Agentes anticancerígenos: No es difícil de comprender que el cáncer sea una enfermedad prioritaria para combatir por la biotecnología y que los medicamentos transgénicos, (59 en desarrollo a finales de 1990), sean una alternativa en el tratamiento de la enfermedad la lado de la cirugía, radiología y quimioterapia. Las numerosas investigaciones que se están desarrollando en todo el mundo, en gran número de laboratorios universitarios, industriales, gubernamentales, etc. van progresando positivamente, pero aún se tardará algún tiempo en que tales progresos puedan ser aplicados en la clínica.

Citoquinas: Son un grupo de medicamentos transgénicos anticancerígenos, cuyas actividades se descubren y caracterizan en la década de los 70. En la década de los 80, se realizan pruebas "in vitro" y ensayos clínicos humanos, a la vez que se crean animales transgénicos por inoculación de genes que producen estas citoquinas. Finalmente en la década de los 90, se crean animales que carecen de los anteriores genes y esto nos permite el mejorar la experimentación animal y progresar en el conocimiento de estos medicamentos.

Normalmente en todos los tratamientos anticancerígenos, suelen producirse infecciones, debido a la existencia de neutropenia y a defectos funcionales de los fagocitos como consecuencias de la enfermedad y que también hay que tratar (17).

Es evidente que numerosos tipos de cáncer podrían evitarse si se conocieran las causas que los provocan y las cuales pueden ser: intrínsecas, como en el caso de las hormonas reproductoras y extrínsecas como en el caso del tabaco; alimentación; agentes infecciosos (virus); radiaciones UV y polución ambiental.

En las investigaciones llevadas a cabo con estos medicamentos, se ha observado que muchos de ellos no responden a las esperanzas; mientras que otros no poseen aún una clara aplicación y algunos pueden añadirse a otros agentes con objeto de inducir una mejor respuesta inmunológica. Finalmente otras citoquinas pueden dar lugar a una regresión tumoral.

Las citoquinas, son unas gluco-proteínas que poseen efectos beneficiosos en enfermos cancerosos con infecciones al actuar sobre el sistema inmunológico. Podemos considerar las siguientes:

1) *α-interferón:* Fue descubierta esta citoquina en 1957, en Londres, siendo una gluco-proteína compuesta por 150 aminoácidos. Esta sustancia la producen las células infectadas por un virus como defensa contra otros virus en especies de vertebrados y de manera específica. Es por estas razones que el interferón puede ser eficaz contra una serie de infecciones virales y contra ciertos tipos de cánceres (leucemia; melanoma; sarcoma de Kaposi; cáncer de riñón, etc.).

   Pues bien, más de 30 empresas farmacéuticas han sido capaces de aislar el gene del interferón a partir de leucocitos y fibroblastos; clonarlos en bacterias y levaduras o en cultivos de células de mono y así producirlo en grandes cantidades para comercializarlo como medicamento transgénico. Los principales productores son: Schering y Roche.

   Como una anécdota adicional, quisiera relatarles la historia del gene que se mostró más productor de interferón. En el año 1977, en un hospital de Los Ángeles (EE.UU.), murió un paciente a causa de una leucemia. Dos investigadores tomaron una muestra de su médula espinal (KG1), y la conservaron para su posterior estudio. Pero antes, para ver si contenía virus contaminantes,

enviaron una muestra a su amigo R. GALLO, del Instituto Nacional del Cáncer de Bethesda (EE.UU.), y el cual observó que contenía interferón (18). Como no era especialista en esto, envía una muestra a S. PESKA, investigador de la empresa farmacéutica Roche, el cual observa que la KG1, es un gran productor de interferón. Aisla su gene, lo clona y lo comercializa como medicamento. Entonces la pregunta que se plantea es; ¿quién es el verdadero propietario de este interferón?.

2) *Interleuquina (IL-2):* Esta citoquina es comercializada en Europa desde 1989 a un coste muy elevado. Se produce como la citoquina anterior y se propuso para el tratamiento del cáncer metastásico de riñón y quizás contra melanomas.

3) *Factor estimulante colonias granulacitos (G-CSF):* Es este un factor de crecimiento que tiene aplicación en las primeras fases de la hematopoyesis, pudiendo a su vez actuar sobre los efectos secundarios del tratamiento del cáncer. Se produce como los anteriores y en Europa es comercializado por Roche a un precio muy elevado.

4) *Factor estimulante colonias macrófagos (GM-CSF):* Es este un factor muy parecido al anterior en cuanto a sus efectos y en cuanto a su elevado coste.

Eritropoyina (EPO): Aparte de las anteriores citoquinas, existe un compuesto cuyo déficit en la insuficiencia renal, da lugar a un tipo de anemia. La (EPO) es díficil de obtener a partir de la sangre o de la orina, lo que además puede tener un gran riesgo de contaminación viral.

En 1989, se logró asilar su gene productor y clonarlo, para así producir (EPO) en gran cantidad. A pesar de esto, aún tiene un coste muy elevado, por lo cual como en todos estos medicamentos costosos, debe de regularse su prescripción y consumo.

III) MEDICAMENTOS TRANSGÉNICOS NUEVOS

Aparte de todos los medicamentos transgénicos sustitutivos y aditivos, existen otros que pueden ser efectivos en varios tipos de tratamiento de enfermedades y los cuales se pueden agrupar en tres tipos: preventivos, genéticos y enzimáticos. Vamos a tratar sobre cada uno de ellos.

a) Terapéutica preventiva

Se incluye en este apartado, el empleo de las *vacunas* antimicrobianas y de otros tipos, sobre las que daremos una amplia información.

Comenzaremos por señalar que una vacuna sea del tipo que sea, debe de reunir una serie de condiciones, como serían: imitar el estímulo de la infección natural, ser efectivas en un 90%, dar inmunidad permanente, ser fácil de administrar en una dosis, ser estable, ser de fácil producción, ser de bajo costo, no tener efectos secundarios y poder administrarse a una edad cercana al nacimiento.

Desde la época en que L. PASTEUR descubrió el fundamento de las vacunas, las llamadas "clásicas" contienen los antígenos celulares y superficiales (epitopos) de los microorganismos o las células, los cuales van a estimular la producción de anticuerpos en el organismo para la neutralización de aquellos antígenos, así como las defensas celulares.

Realmente hoy día se emplean pocas vacunas por diversas razones. Entre aquellas están: polio, difteria, viruela, tétanos, tosferina, paperas, rubeola, sarampión y gripe. Otras se emplean solo eventualmente como: tifus, cólera, etc.

Los países en desarrollo por su bajo nivel de vida, necesitan con urgencia una serie de vacunas contra: SIDA, malaria y tuberculosis. En cambio, los países desarrollados necesitan vacunas contra: SIDA, infecciones respiratorias, virus sincitial y neumococo. Las vacunas ya erradicaron la viruela y casi el sarampión.

La llegada de la biotecnología, también hizo avanzar esta área de la medicina y así aparecieron las "vacunas transgénicas", en las cuales se reconocen los antígenos del microorganismo, se identifican y aislan sus genes productores, y se clonan para dar lugar a nuevas y mejores vacunas (19), (20).

De esta manera se ha conseguido una vacuna contra la difteria que contiene solo 20 aminoácidos. Están en desarrollo otras varias vacunas empleando estas tecnologías, contra: hepatitis, malaria (21), herpes, influenza, gonorrea, citomegalovirus (22), estreptococo B, esquistosomiasis, varicela, rotavirus, etc. (23), (24), (25), (26), (27).

Tenemos que señalar que después de dos décadas sin notables cambios en este terreno, la producción de vacunas parece empieza a movilizarse con el desarrollo de estas últimas vacunas.

Sin embargo el principal factor para este desarrollo se debe a que estas vacunas ya se pueden patentar, con lo cual su elevado coste anima a las empresas farmacéuticas. Así se predice que en las dos próximas décadas se desarrollarán unas 20-30 nuevas vacunas.

Como indicamos el retraso en la producción de vacunas fue debido a los riesgos legales y a la baja rentabilidad. Alguien señaló que la producción de vacunas era: "la calle sin salida del sector farmacéutico".

Pues bien, este trascendental cambio ocurrió en 1986, cuando EE. UU. aprobó una ley que protegía a las empresas farmacéuticas contra demandas no relacionadas con errores de producción.

Desde 1988, las vacunas tienen un impuesto que va a un fondo de indemnización de pacientes que sufran reacciones negativas. Esto naturalmente animó a las empresas de biotecnología a trabajar en vacunas y así algunas enfermedades sobre las que se están desarrollando vacunas son las siguientes:

MERK: diarrea infantil, virus papiloma, VIH

PASTEUR MERIUEX CONNAUGHT: Infecciones respiratorias, meningitis, VIH, úlcera gástrica, enfermedad de Lyme, malaria, dengue, cáncer.

SMITHKLINE BEECHAM: Infecciones oído, infecciones respiratorias, herpes, cólera, malaria, cáncer.

AMERICAN HOME PRODUCTS: Infecciones oídos, infecciones respiratorias, herpes, VIH, gonorrea.

Veamos el ejemplo de la vacuna contra infecciones de oído. Esta enfermedad la padecen el 85% de los menores de tres años en EE.UU. y con un coste de tratamiento de 525.000 millones de pesetas anuales. Estas infecciones vienen a ser, de un tercio a la mitad de las consultas pediátricas en aquel país.

Pues bien, en su vacuna se trata de aislar los epitopos de las tres bacterias productoras de estas infecciones y asociarlas a un virus. Cuando se produce una infección, esta vacuna sintética activa el sistema inmunológico contra la infección. Calculan que el mercado de esta vacuna podría ser de unos 225.000 millones de pesetas anuales.

Hay que señalar que el progreso en los conocimientos de genética microbiana y en inmunología, nos permite una mayor comprensión de la patogénesis microbiana, así como de los mecanismos defensivos, que han contribuido en gran manera al progreso en la producción de vacunas (28). Este progreso, no solo ocurre en el caso de las enfermedades infecciosas, sino también en el caso de algunos cánceres, enfermedades autoinmunes y alteraciones alérgicas.

Ya indicamos que la biotecnología, incrementó el desarrollo de las vacunas, y así se han podido atenuar microorganismos genéticamente por supresión selectiva de sus genes de virulencia o bien se han podido emplear vectores vivos que transportan los genes de protección. Así, cerca de 20 vacunas contra la malaria, se encuentran en desarrollo o en aplicación clínica, preparadas por biotecnología. Entre ellas está la del Dr. PATARROYO, que es una vacuna hecha con aminoácidos. La malaria mata dos millones de personas anuales.

Por otra parte, nuevas vacunas pueden hacerse fundadas en el empleo de nuevos adyuvantes o en el empleo de vectores virales o bacterianos, que reconozcan y

destruyan las células infectadas. Asimismo tenemos las llamadas "vacunas de DNA", en las cuales el antígeno que se encuentra codificado en el DNA, se clona en el "Escherichia coli", se produce en cantidad y se purifica. Inyectando en animales o personas, induce la producción de proteínas que provocan la producción de anticuerpos protectores y la respuesta celular inmune. Estas vacunas son seguras, baratas y relativamente fáciles de producir en comparación con las convencionales. Con estas vacunas, se puede decir que existen actualmente cinco tipos diferentes, a saber:

1) VACUNAS VIVAS ATENUADAS: son cultivos que se atenúan por varios métodos: calor, química, etc.

2) VACUNAS DE VIRUS MUERTOS: como la polio inactivada por formol.

3) COMPONENTES PURIFICADOS: como toxina tétanos y difteria; polisacáridos de neumococo y "H. influenzae".

4) VACUNAS POR BIOTECNOLOGÍA: como la mencionada de hepatitis B.

5) VACUNAS DNA: ya señalamos que son a partir de genes de proteínas que se unen a vectores que se replican en las células y se separa como vacuna.

Las vacunas de DNA, presentan algunas ventajas, como puede ser la inyección de DNA, produce proteínas naturales con más efectividad; que estimulan la inmunidad humoral y celular; la inmunidad dura más tiempo; se producen igual que las otras vacunas transgénicas; son más estables a la temperatura; etc. Su limitación es que sólo actúan contra proteínas de patógenos, pero no contra azúcares, caso del neumococo.

Existen una serie de microorganismos patógenos, contra los cuales no existe una vacuna efectiva. Podemos citar los siguientes:

Borrelia burgdorferi	*Chalamidia*	*Coccidiodes immitis*
Citomegalovirus	Virus del dengue	Virus Epstein-Barr
Streptococcus A	*Haemophiulus influenzae*	Hepatitis C, D, E.
Herpes simple 1 y 2	VHI, 1 y 2	Papiloma virus
Legionella	*Mycoplasma pneumoniae*	*Nieisseria gonorrhae*
Virus parainfluenzae	*Plasmodium*	*Pseudomonas aeruginosa*
Virus syncitial	*Rickettsia rickettsiae*	Rotavirus
Shigella	*Toxoplasma gondii*	*Treponema pallidum*

El posible empleo de vacunas contra: neumonía, meningitis, diarrea, tuberculosis, malaria y esquistosomiasis, podría evitar unos nueve millones de muertes anuales.

Por otra parte, conviene reseñar, que las vacunas necesarias pueden variar según la edad. Así en países desarrollados y para los jóvenes serían preferentemente contra microorganismos de infecciones respiratorias y en cambio para los de los países subdesarrollados sería contra microorganismos de infecciones intestinales. Para el caso de ancianos, sería necesario medidas preventivas contra microorganismos de infecciones respiratorias, así como enfermedades crónicas, cáncer, alergias y diabetes.

El conocimiento del genoma del "Mycobacterium tuberculosis" (causa 2,8 millones de muertes anuales), con la identificación de sus genes de virulencia, nos permitirá el desarrollar una vacuna con razas atenuadas que inducirían la producción de γ-interferón y otros factores necesarios para destruir el bacilo por macrófagos activados.

Por otra parte, numerosas empresas farmacéuticas están investigando el papel de los péptidos en terapéutica (29); desarrollando las "vacunas-péptido", que presentan algunas ventajas sobre las vacunas clásicas, siendo fáciles de preparar, de bajo coste y con menos efectos secundarios. La primera de estas vacunas se comercializará en 1998 y la segunda en 1999, pudiendo aplicarse contra todo tipo de enfermedades.

Finalmente en este sector de las vacunas, quisiéramos hacer algún comentario acerca de la producción de vacunas por vegetales.

Históricamente es sabido que durante largo tiempo, la mayoría de los medicamentos procedían de las plantas..Sin embargo, desde hace unos 50 años, la química sustituyó en gran parte a la botánica. La biotecnología imprimió una nueva orientación en la producción de medicamentos, como indicamos anteriormente.

Varios investigadores han sugerido y han conseguido, el producir vacunas por vegetales que pueden ser administradas por vía oral y resultan más económicas (30), (31), (32), (33).

El proceso es el siguiente: se aisla el gene de la proteína superficial del virus de la hepatitis B, se transfiere a células de la planta del tabaco y ésta se cultiva normalmente produciendo aquella proteína en gran cantidad.

Lo mismo se puede realizar con la enterotoxina del "Escherichia coli" en la patata. Si luego ésta, se da como alimento a ratas, éstas desarrollan los anticuerpos específicos correspondientes. Se está intentando hacer con el plátano.

Estas vacunas se comprende que tengan un gran interés en el tratamiento de los animales domésticos. En este sentido, la empresa farmacéutica Myogen (EE. UU.). firmó un acuerdo con la Universidad Washington de San Luis (Miss) para trabajar la tecnología de producción de vacunas de plantas (patata para la enterotoxina de "E. coli" y

plátano para hepatitis B). Puede tardar aún dos años para poder comercializarse, pero es un futuro prometedor para este campo de las vacunas.

Pero por otra parte, los vegetales también pueden sintetizar otras complejas proteínas (hemoglobina, anticuerpos, etc.) y una empresa ya está manipulando genéticamente la soja, con el fin de producir anticuerpos monoclonales.

Finalmente, los virus de las plantas, también pueden ser fuente de vacunas humanas y animales, al no ser patógenos para ellos.

B) Terapéutica genética

Dentro del concepto de medicamentos transgénicos, podemos englobar a los genes humanos normales que se transfieren o inyectan a células humanas, que contienen genes defectuosos, en un paciente (34).

Comenzaremos este apartado, señalando la existencia de más de 3.500 enfermedades de origen genético y de las cuales solamente se conoce el mecanismo de más de 300. Estas enfermedades constituyen el 10% de todas las enfermedades que padecemos.

El tratamiento de estas enfermedades o "terapia génica", presenta muchos problemas y dificultades, que se van resolviendo poco a poco y se espera que pronto llegue a ser tan normal y rutinario como lo son hoy los trasplantes.

Como muestra de su interés, diremos que ya existe una sociedad, la "American Society of Gene Therapy", que celebrará su primera reunión en Seattle (EE. UU.), en mayo de 1998, para discutir toda la problemática de esta tecnología (35).

Sabemos que en el organismo humano existen dos tipos de células con diferentes funciones. Unas, son las llamadas "células germinales", para las que existe un rechazo unánime en relación con su manipulación genética en el hombre, por considerar que dicha manipulación tiene el riesgo de modificar la evolución biológica natural. Como en esto intervienen factores éticos, morales y legales, ha sido necesario el desarrollar una serie de normas jurídicas, que impiden esta actividad.

Las otras células son las denominadas "células somáticas", las cuales pueden manipularse genéticamente, al no implicar en ello el patrimonio genético. Las primeras pruebas clínicas en este sentido se realizaron en 1990. En 1992, el FDA americano, aprobó una serie de productos para aplicar en su terapia.

Prácticamente y como siempre, lo primero que se hace es identificar el gene defectuoso que produce la enfermedad genética (fibrosis cística, hemofilia, enfisema, fenilcetonuria, talasemia, distrofia muscular, etc.). Después aislar el gene normal y

transferirlo en dosis adecuadas al lugar idóneo. El punto clave de estos tratamientos es el de la penetración del gene, la cual se realiza con intermedio de un vector o portador, que puede ser o no ser un virus (36).

Actualmente hay que señalar que la mitad de las 200 pruebas clínicas que se están realizando con ella, se refieren a terapia anticancerígena (37). Es ésta la razón de poner aquí un mayor énfasis en los posibles medicamentos transgénicos anticancerígenos.

Como ya indicamos anteriormente, el cáncer es una enfermedad genética en su fundamento, siendo la mutación de genes, la responsable de la proliferación de células cancerosas que carecen de control de crecimiento de las células normales. Hay que decir que este crecimiento anormal ocurre por causa de: activación anormal de oncogenes o genes promotores del crecimiento o por pérdida de genes supresores del crecimiento.

Actualmente se conocen unos 100 oncogenes y unos 10 genes supresores, los cuales pueden ser hereditarios o bien pueden producirse por estímulos externos. Esperamos que cuando se conozcan todos estos genes, se puedan corregir sus mutaciones.

Se lleva dos décadas investigando en oncogenes y genes supresores y esto ha dado lugar a una nueva generación de medicamentos anticancerígenos más específicos y menos tóxicos (37). Algunos de estos medicamentos ya se encuentran en experimentación clínica, como son:

DROGA	OBJETIVO	EMPRESA	TIPO CÁNCER
ANTICUERPO	Bloquea crecimiento HR2 Receptor factores	Genentech	Pulmón
	Bloquea receptor EGF	InClone System	Riñón, próstata, pulmón
INHIBIDOR TIROSINA-QUINASA	Inhibe receptor PDGF	Sugen	Glioma
	Inhibe receptor EGF	Zeneca	Varios
	Inhibe receptor EGF	Oncogen/Pfizer	Varios
INHIBIDOR FARNESIL-TRANSFERASA	Previene actividad de RAS	Janssen	Varios
CDK-INHIBIDOR	Bloquea ciclo celular	Hoechst-Roussel	Varios
BEL-2-ANTISENSE	Restaura apoptosis	Senta	Linfoma, Varios
VIRUS CON p53	Restaura p53	Intragen Therap.	Pulmón, cabeza, cuello
	Supresor tumores	Canji/Schering	Pulmón, ovario, hígado
ADENOVIRUS MODIFICADO	Muerte selectiva	Myx. Pharmaceut.	Cabeza, cuello
	Células sin p53		Gastrointestinal, páncreas, ovario

(38) BARINAGA

Para el tratamiento del cáncer, existen otras estrategias, como pueden ser las siguientes: utilización de genes que codifican proteínas del tipo de las citoquinas que activan la respuesta inmune contra los tumores; transducción de células tumorales con genes suicidas que codifican enzimas, los cuales convierten una droga en un metabolito tóxico.

La decisión clínica más importante en un paciente canceroso, es la de si debe recibir un tratamiento curativo radical o solamente un tratamiento paliativo. En el primer caso se encuentra la cirugía con previos o posteriores tratamientos. En el segundo caso, los objetivos son muy diferentes y la terapia génica puede contribuir a estos tratamientos en los cuales es difícil el entendimiento entre clínicos y científicos.

Si ampliamos pues el conocimiento sobre los medicamentos transgénicos anticancerígenos empleados en terapia génica, que se han relacionado en el cuadro último, podemos expresar algunas cuestiones.

La empresa Genentech, ha probado un *anticuerpo* contra el cáncer de mama, el cual bloquea un receptor celular producido por el oncogene HERS2, cuya proteína encontramos en el 30% de las células tumorales de mama. Los resultados se espera comprobar en 1998.

Asimismo, la empresa InClone System, trabaja en otro anticuerpo monoclonal que actúa sobre el receptor de un factor de crecimiento epidérmico, el EGF, el cual encontramos en las células tumorales epidérmicas de las cánceres de mama y pulmón. Como estos anticuerpos son muy costosos, se buscan moléculas más sencillas capaces de bloquear las proteino-quinasas del interior de la célula.

Son varias las empresas farmacéuticas que trabajan en un *inhibidor de la tirosinoquinasa*, la cual se activa en los casos de leucemia. La empresa Sugen, ensaya la inhibición del receptor "PDGF", lo cual puede influir en los tumores que dependen de este receptor, como los gliobastomas y un tipo de cáncer cerebral.

La empresa Janssen, está trabajando en un *inhibidor de la farnesil-transferasa*, el cual previene la actividad de la RAS-proteína, la cual procede de un importante oncogene que es un transductor de señales de factores de crecimiento e indispensable para la proliferación de las células.

A parte de los oncogenes, otro objetivo en relación con los medicamentos anticancerígenos transgénicos, es el relativo a los genes supresores de tumores los cuales se encuentran inactivados debido a mutaciones en el 50% de los cánceres. El objetivo entonces es el de restaurar su actividad. Por ejemplo: el *gene "p16"*, es mutado en el caso del melanoma de piel y en otros tipos de cáncer,

bloqueando la actividad de la quinasa "CD4". Entonces se está trabajando en inhibidores de ésta, como es el flavopiridol, con el que se están realizando ensayos clínicos.

Otro gene como el *"p53"*, actúa en el proceso de apoptosis o muerte celular programada, que por mutación puede evitar tal muerte, haciendo resistentes a las células cancerosas hacia varios agentes. Algunas empresas utilizan "adenovirus", para introducir el p53 en células cancerosas de pulmón, cabeza, ovario e hígado. En algunos hospitales se están realizando ensayos clínicos con este objetivo.

En relación con el oncogene *"bel-2"*, que es otro inhibidor de la apoptosis, se encuentra en la mitad de todos los tipos de cánceres humanos. Varias empresas farmacéuticas están tratando de encontrar medicamentos que inhiban la proteína de este oncogene o bien de nucleótidos "antisense", que tengan el efecto de prevenir la aparición de esta proteína ("antisense", es un tipo de estrategia por la cual se bloquea la traducción de un RNA no deseable utilizando un nucleótido complementario), observando unos primeros resultados muy esperanzadores.

Tenemos que señalar que de las 1.400 empresas de biotecnología que existen en EE. UU., muchas de ellas trabajan en medicamentos transgénicos contra diferentes fases del tratamiento del cáncer (39), diseñando drogas contra la activación anormal de oncogenes promotores del crecimiento o bien contra la pérdida de genes supresores de tumores. Naturalmente deben de ser efectivos y sin efectos secundarios.

Debemos de indicar a este respecto, que numerosos investigadores universitarios se pasaron a las industrias biotecnológicas, las cuales a su vez pueden colaborar con las empresas farmacéuticas. Todo esto hace que la investigación farmacéutica industrial se encuentre en plena transformación, al no poder obviar la genética, la comprensión de los genes.

Los industriales saben que hay dos caminos: utilización directa de los genes o terapia génica o descubrimiento de moléculas innovadoras gracias al conocimiento de como funcionan los genes. En terapia génica el tiempo de investigación es más rápido al evitar fases como el "screening". La utilización directa de un gene hace más rápida la entrada en la fase clínica. La terapia génica ahorra un 50% del tiempo, alrededor de dos años; pero el tiempo total de desarrollo del medicamento depende más del tipo de enfermedad, pues si se trata de una dolencia para la que no existe terapia, el plazo de aprobación se hace mucho más corto. El coste es muy parecido al de un medicamento tradicional.

Citamos a continuación, algunas empresas biotecnológicas de EE. UU. que trabajan en terapia génica y la fase en que se encuentran estos trabajos, son:

EMPRESA	PRODUCTO	FASE
CALYDON (San Francisco)	Terapia gene cáncer próstata	Pruebas preclínicas
CANJI/SCHERING (San Diego)	Inhibición de "bel-2"	Pruebas preclínicas
IDUM PHARM (San Diego)	p53; cambio gene RB	Pruebas preclínicas
INCITE (Palo Alto)	Secuencia de genes	Venta suscripción
INTROGEN MERAP (Austin)	Reemplazo de p53	Iniciación clínica
GENTA (La Jolla)	Inhibición bel-2	Iniciación clínica
LXR (Richmond)	Antiapoptosis	Clínica avanzada
MITOTIX (Cambridge)	Inhibición crecimiento	Pruebas preclínicas
MYRIAD GENET. (Salk Lake)	Pruebas genéticas	Kit de análisis
ORYX (Richmond)	Terapia gene p53	Iniciación clínica
RIBOZYME (Boulder)	Inhibición factor crecimiento	Pruebas preclínicas
TARGETED GENET. (Sattle)	Terapia gene HER-2	Clínica avanzada

(43) W. ROUSCH

Pero también en Europa se realizan trabajos sobre terapia génica. Así en 1994, Rhone-Poulenc Rorer (Francia), crea una división de medicamentos para terapia génica, con el nombre de RPR Gencell, con un presupuesto anual de 15.400 millones de pesetas y 380 empleados. Tiene una red de 18 centros asociados, entre ellos varios centros de investigación universitaria en donde suelen nacer ideas y patentes. Esta empresa trabaja en enfermedades cardiovasculares, sistema nervioso central y oncología. Trabajan con varios genes y en especial con el p53.

Por último, en relación con el cáncer, hay un proceso llamado: *quimioprevención*, que consiste en el empleo de agentes que inhiben el desarrollo de un cáncer invasivo por bloquear, el DNA dañado que inicia la carcinogénesis o bien por cambiar la progresión de las células precancerosas en las que ha ocurrido tal daño (40), (41).

Varios de estos agentes son los siguientes: "tamoxifen"; "13-cis-ácido retinoico"; "retinil-palmitato" y también un "retinoide acíclico". Todos ellos son efectivos clínicamente, previniendo el desarrollo del cáncer, en especial después de la separación del tumor primario por cirugía.

Como casos particulares podríamos citar en el cáncer de colon, la importancia de un gene que induce una "ciclo-oxidasa" (COV-2), la cual suprime la apoptosis: también parecen efectivos otros medicamentos.

En el cáncer de pulmón, se puede prevenir el antagonismo de los estrógenos, por "tomoxifen" y de los andrógenos en el cáncer de próstata con *finisteride* y *flutamida* y para el cáncer de pulmón, el *9-cis-ácido retinoico*. Es conocido que los "retinoides" son capaces de suprimir la carcinogénesis.

Por último y para concluir esta parte relativa a la terapia génica, tenemos que informar que hace poco tiempo se descubrió un gene cuya mutación origina una *alopecia hereditaria*. Esto nos abre el camino para conocer las causas moleculares de la calvicie y combatir la caída del cabello. Quizás para los primeros resultados terapéuticos haya que esperar unos cinco años.

Investigadores dermatólogos de hospitales, universidades y empresas biotecnológicas, encontraron que en una familia pakistaní se padeció alopecia durante cinco generaciones y que el responsable de la misma era un gene situado en el cromosoma 8, al que denominaron "hairless", el cual activa todo el ciclo de crecimiento del pelo. Si sufre una mutación, no se produce el folículo piloso.

Ahora se trata de determinar si este gene es afectado por hormonas, dado que la calvicie masculina aparece cuando en el cabello hay un incremento de subproductos de la testosterona. En la actualidad hay tratamientos que actúan sobre las hormonas. El actuar sobre los genes no es suficiente puesto que se ve como intervienen otros factores externos e internos.

C) Terapéutica enzimática

Dentro del capítulo de medicamentos transgénicos considerados como nuevos, podemos considerar un numeroso grupo de *enzimas* (solubles o inmovilizados) los cuales al ser de naturaleza proteica y producidos por microorganismos, pueden ser producidos por biotecnología.

En este caso como en todos o casi todos los medicamentos anteriores, primero hay que identificar el gene productor del enzima, después aislarlo y a continuación clonarlo o transferirlo a un microorganismo adecuado para producirlo en cantidad en un proceso de fermentación.

Como antes señalamos son numerosos los enzimas que se pueden emplear. Aquí vamos a citar los más empleados comercialmente:

1) ***Hialuronidasa:*** es un enzima de tipo dispersante que puede utilizarse con otros medicamentos o productos.

2) ***l-asparraginasa:*** es un enzima que puede ser empleado para el tratamiento de la leucosis linfoidea.

3) ***Ureasa:*** como su nombre indica, este enzima destruye la urea cuando ésta se encuentra en exceso.

4) ***a-l-antitripsina:*** es un enzima capaz de bloquear la elastina digestiva que pasa al pulmón en los casos de padecer enfisema pulmonar.

5) ***Heparina:*** este enzima es empleado en todos los casos en que se producen complicaciones hemorrágicas en cirugía.

6) ***Enzimas proteolíticos:*** al destruir las proteínas, estos enzimas reducen la inflamación y el edema al disolver la fibrina (pancreatina, colagenasa, etc.).

7) ***Enzimas trombolíticos:*** estos enzimas ya fueron tratados en otro lugar más específico.

8) ***Enzimas digestivos:*** estos enzimas por su acción pueden utilizarse en esta terapia (tripsina, etc.).

9) ***Telomerasa:*** este último enzima merece una especial consideración, por ser el que permite una división continuada de las células cancerosas al añadir DNA a los extremos de los cromosomas que de esta manera no interrumpen su división y la célula permanece activa. Este enzima es muy parecido a la inversa-transcriptasa culpable de la replicación del virus del SIDA y otros retrovirus.

Los anteriores extremos de los cromosomas, se denominan "telómeros" y su pérdida es la que determina la vida de las células en el reloj biológico. La telomerasa lo que hace al añadir DNA es mantener estos telómeros y así permitir la división indefinida de las células (como en las germinales y tumorales).

En el anterior sentido, este enzima está relacionado con el cáncer y el envejecimiento. Su ausencia produce entonces envejecimiento celular y su presencia facilita el crecimiento tumoral (46), (47).

Pues bien, se ha identificado el gene de este enzima que se ha podido clonar con el fin de producirlo en cantidad para poder estudiar la producción de inhibidores específicos por la posibilidad de emplearlos en el tratamiento del cáncer. La empresa Geron Corp. (EE. UU.), ya ha conseguido alguna molécula activa contra la telomerasa.

Este enzima se compone de dos moléculas: una de RNA (hTR) y otra de proteína (hTRT), parece que esta segunda es la necesaria para manifestar su actividad. Sin embargo, parece que para transformar una célula normal en una cancerosa, son necesarias otras alteraciones genéticas.

Se ha tratado de aplicar el gene de la telomerasa para alargar la vida a diferentes tipos de células: piel, vasos, endoteliales, etc. Así como prevenir o retardar: arterioesclerosis, degeneración macular, desórdenes de piel, osteoporosis, artritis y desórdenes inmunológicos. También sería posible su empleo en cultivos de células humanas en el laboratorio, así como en la producción de productos biológicos humanos para uso médico.

Un inconveniente que presenta este enzima, es que numerosas células (nerviosas y musculares), no se dividen y lógicamente no son afectadas por la telomerasa.

La empresa antes mencionada Geron Corp. (EE. UU.), va a colaborar con la Boenringer Mannheim (Alemania), para desarrollar y comercializar productos de diagnóstico del cáncer por medida de la telomerasa que parece se detecta en 20 tipos de tumores malignos y no se detecta en tejidos normales. Puede hacerse en células del cáncer en: orina, sangre, boca y biopsias. Los niveles vienen a ser correlativos con los cánceres de pulmón, leucemia, neuroblastoma, próstata y gástrico.

A pesar de lo dicho últimamente, no es nuestro objetivo el tratar sobre los reactivos para diagnóstico y solo mencionaremos su existencia como el de las llamadas *"sondas de DNA"*, de las que existen más de 50 equipos comerciales para el diagnóstico de muy numerosas enfermedades. Hay que decir que no poseen mucha sensibilidad (42).

Finalmente también con el mismo objetivo, están las pruebas de amplificación del DNA o *"PCR"* (reacción cadena de polimerasa), que cada día son más utilizadas en numerosas enfermedades (40).

LA INDUSTRIA DE LOS MEDICAMENTOS TRANSGÉNICOS

Señalamos anteriormente, que la biotecnología nace en los laboratorios de investigación académica y se desarrolla en otros centros científicos y en las empresas farmacéuticas (41), (43).

Desde luego, es difícil el descubrimiento de un medicamento, en el cual lógicamente también interviene la suerte. El proceso comienza con el cribado o selección de miles de compuestos, en general de origen natural (microorganismos, vegetales, animales terrestres y marítimos).

En segundo lugar, se aíslan tales compuestos y se identifican químicamente (se utiliza: HPLC, cromatografía gaseosa, electroforesis, etc.), así se establece su estructura molecular y finalmente se sintetizan compuestos análogos y derivados.

Realmente el tiempo necesario para desarrollar este proceso es cada vez menor. Hay que tener en cuenta que hasta hace poco tiempo, un químico podía sintetizar al año unos 100-200 compuestos y que son necesarios miles de compuestos para encontrar uno que sea parcialmente activo.

Como ya indicamos varias veces, la incorporación de la biotecnología a la industria farmacéutica, produjo una verdadera revolución y muchos medicamentos transgénicos se encuentran ya en el mercado. Hay que decir que una veintena de estos medicamentos esperan autorización del FDA y que un centenar de ellos están en vías de desarrollo. Hoy, en el mercado mundial hay 24 de estos medicamentos y 150 están en investigación clínica.

Pues bien, después de lograr un posible medicamento, el factor más limitante del mismo es la experimentación animal. Durante la década de los setenta se implantaron

nuevas pruebas biológicas y biofísicas para poder comprobar: la identidad, pureza y actividad, antes de su comercialización.

Todo lo expresado hasta aquí, se hace más racional durante la década de los ochenta en que ya se estudia la estructura molecular de los receptores y ligandos celulares implicados en una enfermedad.

Estos trabajos se estimularon con la incorporación de la informática y durante la década de los noventa, con la incorporación de la robótica. Además hay que añadir para completar lo anterior, la utilización de trazadores fluorescentes y radioactivos, diversos tipos de cromatografía, resonancia magnético nuclear, etc.

Hay que señalar que en la década de los setenta aproximadamente, los equipos de investigación farmacéutica, cambiaron su carácter de químico a bioquímico, la industria se hace más racional y se cambian sus sistemas de organización y gestión del I+D.

Realmente la industria farmacéutica europea, en relación con la biotecnología, está aún muy lejos de los niveles alcanzados en EE. UU. y Japón, aunque se preve un gran aumento en un futuro próximo. Numerosas empresas biotecnológicas se asocian a grandes multinacionales farmacéuticas (en 1990, se realizaron 170 acuerdos de colaboración).

Quisiéramos ahora hacer una relación de una serie de empresas biotecnológicas con las enfermedades en las cuales investigan un posible tratamiento con medicamentos transgénicos:

GENETIC THERAPY INIC: (1987):	fibrosis cística, cáncer, enfermedad de Gaucher
GENZYME: (1981):	fibrosis cística, enfermedad de Gaucher
SOMATIX (1988):	cáncer, enfermedades neurológicas, sangre
TARGETED GENETICS (1988):	enfermedades de la sangre
THERAGEN (1991):	SIDA, enfermedad de Gaucher, artritis, enfermedades cerebrales
TRANSGENE (1980):	fibrosis cística, SIDA, cáncer (está en Francia)
VIAGEN (1987):	SIDA, cáncer, infecciones
VICAL (1987):	cáncer, enfermedades infecciosas

Por otra parte, en los últimos tres años se ha desarrollado intensamente la industria de productos transgénicos para diagnóstico, extendiéndose mucho sus servicios y con gran tendencia a las fusiones entre ellas.

Por ejemplo: en 1994, la empresa americana Johson & Johnson, compra la Kodak Clinical Diagnostics por $ 1.000 millones y Barn Capital compra Dadé International por $ 414 millones.

En 1995, Chiron compra la Ciba Corning Diagnostics y la Behring Diagnostics compra Syva por $ 200-400 millones.

En 1996, Dadé compra la IVD división de la Du Pont y Beeckman compra la empresa Hybritech.

En marzo de 1997, se unen la empresa Dadé International y Behring Diagnostics (Alemania). En mayo, Roche (Suiza), compra la Boehringer Mannheim por $ 11.000 millones. En septiembre, Beckman Instruments, compra la Coulter Corp. por $ 1.000 millones. Se supone que esta política de fusiones continuará con el objetivo de poder competir en el futuro.

Por todos estos datos, podemos deducir que el sector farmacéutico industrial en general, está viviendo un proceso de reordenación internacional.

Naturalmente, en los cambios tecnológicos que sufrieron todas estas industrias, se afectan sus plantillas y la mano de obra directa es sustituida por equipos y sistemas innovadores, para de esta manera poder incrementar la productividad.

Evidentemente, los anteriores procesos de concentración, permiten incrementar la productividad. En relación con las empresas de diagnóstico, en orden a su volumen de ventas en 1997, sería el siguiente:

1) Roche-Boheringer ..... $ 2.900 millones
2) Abbott Lbs ..... $ 2.600 "
3) Ortho Amical y J & J ..... $ 1.900 "
4) Dadé-Behring ..... $ 1.600 "
5) Beckman-Coulter ..... $ 1.400 "
6) Becton-Dickinson ..... $ 1.270 "
7) Bayer Diagnostics ..... $ 1.120 "
8) Chiron Diagnostics ..... $ 680 "
9) Biomerieux ..... $ 540 "
10) Otras empresas de diagnóstico ..... $ 4.290 "

En relación con las empresas farmacéuticas españolas, hasta 1944 han sufrido un proceso de recesión, pero desde 1996 se produce un aumento de actividad que sigue en la actualidad. Desde 1991-1994, el sector farmacéutico español pierde competitividad a nivel mundial. Dentro de la Comunidad Europea, en 1991, España es el segundo país después de Italia, pero en 1993, es el undécimo. Se produce un desequilibrio entre las importaciones y las exportaciones, en favor del primero.

También es en la década de los noventa, cuando se produce una concentración de laboratorios. En España eran 351 en 1991 y 278 en el año 1994. En relación con el

tema que estamos tratando, lo más importante, sin embargo, es el problema de la investigación de nuevos principios activos por las empresas.

Para lograr uno de estos principios ó moléculas, se necesitan unos 18.000 millones de pesetas en I+D. En nuestro país y entre 1990 y 1995, se lograron ocho principios activos, en tanto que en Inglaterra consiguieron veinte; quince en Alemania, once en Francia y nueve en Italia.

Como ya señalamos anteriormente, la biotecnología ha producido una revolución en este sector industrial, dando lugar a: una mayor concentración, a romper las barreras entre los diferentes sectores industriales y a incrementar la investigación científica y tecnológica.

La industria en el sector médico-farmacéutico va en vanguardia con productos de gran potencia biológica y de gran rentabilidad para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades.

Sin embargo hay que decir que no todas las empresas farmacéuticas pueden trabajar en biotecnología. Se ha visto que para esto es necesario que la empresa tenga un volumen mínimo de ventas, de 100.000 millones de pesetas, y de las cuales solo hay 80 en el mundo y ninguna en España.

Es por esta razón que ha sido necesario el establecer una serie de estrategias que permiten trabajar en biotecnología sin tener en cuenta la anterior condición. Son éstas:

1) hacer sencillas infraestructuras de I+D, en industrias con más de 1.000 millones pts./año, en ventas.
2) hacer asociaciones entre industrias pequeñas y medianas.
3) motivar a científicos hacia estas áreas.
4) transferir tecnologías y renovar estructuras por venta o por tecnología propia.
5) incorporar tecnología en multinacionales con el compromiso de éstas de invertir en I+D.

Si resumimos todo lo anterior, es evidente que las empresas farmacéuticas están trabajando muy intensamente en la investigación y desarrollo de medicamentos transgénicos en numerosos aspectos. Se están evaluando proteínas con valor terapéutico, para el tratamiento de enfermedades como: arterioesclerosis, esclerosis múltiple, Alzheimer, oncología, osteoporosis, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, deficiencias inmunológicas, etc. etc.

CONCLUSIONES

A lo largo de toda la anterior exposición, hemos puesto un énfasis especial en la importancia de la biotecnología en la investigación y desarrollo de los medicamentos transgénicos o recombinados, así como su impacto en el diagnóstico y tratamiento, de numerosas enfermedades y sus futuras perspectivas científicas, económicas e indutriales.

Hemos señalado brevemente que el fundamento de estos medicamentos se encuentra en que cuando una enfermedad es originada por una alteración de una función fisiológica, la cual se debe a la carencia o pérdida de una determinada proteína, la biotecnología permite el aislamiento e identificación del correspondiente gene productor de dicha proteína; permite clonarlo a un microorganismo (generalmente el *Escherichia coli*), por intermedio de un vector o portador (generalmente "plásmidos", que son unas pequeñas estructuras celulares de DNA), que lo lleva al interior de la célula donde se incorpora al genoma de la misma: cuando este microorganismo se cultiva y multiplica, se produce la proteína en gran escala, la cual ya puede emplearse como medicamento específico después de su evaluación terapéutica.

La conclusión es que el desarrollo de la genética molecular, da lugar a una verdadera revolución en el campo de los conocimientos farmacológicos y es por esto que la patología humana depende directa o indirectamente de la genética. Por ello, las patologías infecciosas y tóxicas, están condicionadas por el patrimonio genético del paciente.

En relación con las patologías infecciosas, hay que señalar que la biotecnología nos da herramientas que nos van a permitir comprender la naturaleza y virulencia de los inmunógenos microbianos, así como nos va a permitir ofrecer nuevas estrategias para producir vacunas por recombinación genética.

En toda esta problemática, como en todas las que se refieren al avance de los conocimientos, es de suma importancia la participación de la sociedad con el fin de crear un clima social que favorezca el desarrollo de tales conocimientos.

Es por esto que es necesario: informar, comunicar, difundir y popularizar los avances de ciencia y la tecnología. Este es el caso de los medicamentos transgénicos, de los que hemos tratado y que como se ha visto presentan implicaciones médicas, económicas y sociales.

Lo anterior hace necesaria una colaboración entre la industria y las instituciones públicas, a los que daríamos los siguientes consejos:

A las *industrias:* generar una mayor demanda; asociarse entre ellas; segregar su tecnología de otras tecnologías; aportar biotecnología a las pequeñas y medianas empresas.

A la *administración pública:* apoyar a este tipo de proyectos; estimular la demanda; fortalecer la seguridad jurídica de las investigaciones y patentes; fomentar la creación de sociedades de capital-riesgo y desarrollo; mejorar las relaciones con la Universidad y centros de investigación de las empresas o industrias.

Creo que con todo lo expresado hasta aquí, queda cumplido el objetivo propuesto al comienzo y del que no se ha dicho todavía la última palabra toda vez que al ser éste un campo en pleno desarrollo son de esperar aún numerosos descubrimientos en un próximo futuro.

BIBLIOGRAFÍA

(1) B. REGUEIRO VARELA. "Medicina e Ingeniería Genética". Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia (1982).

(2) J. VANE; P. CUATRECASAS. "Genetic Engineering and Pharmaceuticals". Nature. 312. 303-305 (1984).

(3) P. H. ABELSON. "Pharmaceuticals based on Biotechnology". Science. 273. 719 (1996).

(4) M. J. GROVES; K. S. ROBINSON. "Pharmaceutical Technology: drugs for the future". Pharmc. Biochem. 36. 50 (1997).

(5) B. DIXON. "Biotechnology and the convergence of disciples". ASM News. 63. 588-589 (1997).

(6) A. ABBOTT. "Euro-vote lifts block on biotech patents". Nature. 388. 314-315 (1997).

(7) R. G. WERNER. "Pottential and efficiency in the Biotechnology Process". Pharm. TECHNOL: Europ. 20. V. (1994).

(8) Y. O. KUNTZ. "Structure-Based Strategies for drug design and discovery". Sciencie. 257. 1070-1082 (1992).

(9) J. TRAVIS. "Bioth-gets, a grip on cell adhesion". Science. 260. 906-908 (1993).

(10) A. S. MOFFAT. "Going back to the future with small synthetic compounds". Science. 260. 310-312 (1993).

(11) B. M. WALLECE; J. S. LASKER. "Stand and deliver, geting peptide drugs in the Body". Science. 260. 912-913 (1993).

(12) R. F. SERVICE. "Drugs-delivery taken a deep breath". Science. 277. 1199-1200 (1997).

(13) J. B. L. DAMM. "Application of Glicobiology in the Biothecnological Production of Pharmaceuticals". Pharm. Technol. Eurp. 28. IX (1995).

(14) B. DODET. "Medicaments recombinants: l'heure du bilan". Biofutur. 19. X (1991).

(15) S. P. WOLF. "Trying times for human insuline". Nature. 356. 375-376 (1992).

(16) M. SUN. "Insuline Wars". Science. 210. 1225-1228 (1980).

(17) E. ROILIDES; P. A. PIZZO. "Perspectives on the use of Cytokins in the management of infectious complications of cancer". Clin. Inf. Dis. 17. suppl 2. 585 (1993).

(18) M. WADE. "University and drug firm battle over billion-dolar gene". Science. 203. 1492-1495 (1980).

(19) D. E. HELLAND; A. W. HEY. "A short review of Biotechnological Methods of relevance to modern vaccines development". Scand. J. Inf. Dis. suppl. 76. 32 (1990).

(20) B. N. FIELD; R. M. CHANOCH. "What Biotechnology has to offer vaccine development". Rev. Inf. Dis. II. S519 (1989).

(21) R. S. NUSENZWEIG; C. A. LONG. "Malarial Vaccines: multiple targets". Science. 265. 1381-1383 (1994).

(22) S. A. PLUTKIN. "Vaccines for varicella-zoster virus and citomegalovirus: recent progress". Science. 265. 1313-1315 (1994).

(23) G. R. SIBER. "Pheumococcal Diseases: prospects for a new generation of vaccines". Science. 265. 1385 (1994).

(24) J. J. MEKALANOS; J. C. SADOFF. "Cholera Vaccines: fighting an ancien scourage". Science. 265. 1387-1989 (1994).

(25) R.Y. GLASS y col. "Rotavirus Vaccines: sucess by reassortment?. Science. 265. 1389-1391 (1994).

(26) S. KATZ; B. G. GELLIN. "Measles Vaccines: do we need new vacciones or new programs". Science. 265. 1391-1392 (1994).

(27) C. B. HALL. "Prospects for a respiratory syntitial virus vaccine". Science. 265. 1393-1394 (1994).

(28) P. H. LAMBERT; C. A. SIEGRIST. "Vaccines and Vaccination". Brit. Med. J. 315. 1595-1598 (1998).

(29) P. YOUNG. "Bright outloo, on direct DNA immunization". ASM News. 63. 659 (1997).

(30) A. S. MOFFAT. "Exploring Transgenic-Plants as a new vacciones source". Science. 268. 650 (1996).

(31) T. A. HAD y col. "Oral immunization with a recombinant bacterial antigene produced in transgenic plant". Science. 268. 714 (1995).

(32) S. K. MA y col. "Generation and asembly of secretory antibodies in plants". Science. 268. 716 (1995).

(33) M. R. RABINOVICH y col. "Vaccines Technology: view to the future". Science. 265. 1401-1404 (1994).

(34) R. G. MULLIGAN. "The Basic Science of gene therapy". Science. 260. 928-932 (1993).

(35) E. CULOTTA. "New star up move as gene therapy goes commertial". Science. 260. 914 (1993).

(36) A. D. MILLER. "Human gene therapy comes of age". Nature. 257. 455 (1992).

(37) J. M. VERMA; N. SOMIA. "Gene Therapy: promises, problems and prospects". Nature. 389. 239-242 (1997).

(38) M. BARINAGA. "From Bench top to Bedside". Science. 278. 1036-1039 (1997).

(39) A. A. MELCHER y col. "Gene therapy for cancer noanaging expectations". Brit. Med. J. 315. 1604 (1997).

(40) V. KI HONG; N. B. SPORN. "Recent advances in chemoprevention of cancer". Science. 278. 1073-1077 (1997).

(41) J. B. PETER. "The Polymerase Chain Reaction: amplifying our options". Rev. Inf. Dis. 13. 166-171 (1991).

(42) R. P. POUELLETTE; P. N. CHEREMISINOFF. "Applications of Biotechnology": Biochem and Biochem Ind. 108. 136 (1985).

(43) W. ROUSH. "On the Biochem. Pharm. a race to harvest new cancer cures". Science. 278. 1039-1040 (1997).

(44) F. C. TENOVER. "Diagnostic DNA Probes for infection diseases". Clin. Microb. Rev. 1. 82-101 (1988).

(45) S. FRILL. "Investigación académica e investigación industrial en el desarrollo de fármacos". Med. Clin. (Barcelona). 89. 247 (1987).

(46) A. G. BODMAN y col. "Extension of life-span by introduction of telemerase into normal human cell": Science. 279. 349-352 (1998).

(47) T. DE LANGE. "Telomerase and senescence: ending the debate". Science. 279. 334-335 (1998).