

SELECCIONES



Biotechnologías: historia pasada, situación presente y perspectivas futuras

Revista
Colombiana de
Ciencias
Pecuarias

Joseph H Hulse

Profesor Visitante en Biotecnologías Industriales, UMIST, Manchester, UK y en CFTRI, Mysore, India y Fundación de Investigación MS Swaminathan, India.

Traducido por:

Angela López^{1,4}, Catalina Arias^{1,4}, Juan C Duque^{1,4}, Juan D Álvarez^{1,4}, Diana David^{2,4}, Andrés Múnera^{1,4}, Carolina Mesa^{1,4}, James Betancur^{2,4}, Tatiana Mira^{2,4}, Rodrigo Urrego^{2,4}, Camilo Rodríguez^{1,4}, Carlos A Giraldo^{3,4} y Jorge Ossa^{3,4}.

¹Estudiante de Zootecnia, ²Zootecnista, ³Médico Veterinario, ⁴Grupo de Estudio "English Happy Hour", Grupo Reproducción - Fisiología y Biotecnología, Universidad de Antioquia. cargiraldo@gmail.com

Con autorización del autor y de:

Judith Meech, IUFoST Secretary-General.
Trends in Food Science and Technology, ELSEVIER®
<http://www.iufost.org>

www.elsevier.com/wps/find/journalaudience.cws_home/601278/description

Artículo previamente publicado en:

Trends in Food Science & Technology 15 (2004) 3–18
Copyright © 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.

Este artículo presenta una revisión cronológica de biotecnologías, antiguas y modernas; bosqueja el descubrimiento de medicamentos naturales por babilonios, egipcios, chinos, griegos y romanos; y la evolución de la extracción, preservación y tecnologías de transformación. También se describe cómo los productos farmacéuticos progresaron del empirismo, a través de la identificación química y síntesis hasta avances modernos en genómica, proteómica, bioinformática y producción por células cultivadas de varios organismos modificados genéticamente.

Mientras las biotecnologías para las drogas primero progresaron a través de la química, hasta hace relativamente poco las tecnologías de alimentos evolucionaron por la mecanización, el reemplazo gradual de las manos humanas por máquinas.

La presente y la predicha demanda industrial para los bioingenieros exceden la oferta. El costo y la complejidad de biotecnologías emergentes, demandan una revisión significativa de los currículos y la reorganización de los departamentos

académicos, relacionados con ciencias de la vida y con las biotecnologías. Tanto en las universidades como en la industria, se requiere urgentemente una cooperación interdisciplinaria activa para la investigación y el desarrollo; esta cooperación debe involucrar bioquímicos, bioingenieros, matemáticos, científicos computacionales, analistas de sistemas y especialistas en bioinformática. Los biocientíficos y los biotecnólogos deben adquirir mayor sensibilidad sobre las preocupaciones de la sociedad civil y la habilidad para comunicarse con los ciudadanos, con los políticos y con los medios.

Las oportunidades presentes y futuras de empleo en la industria de alimentos y de drogas nunca habían sido más grandes, si se tiene en cuenta la inexorable y creciente demanda por servicios de salud confiables y por un suministro de alimentos seguro y adecuado.

El físico británico Lord Kelvin conceptuó que: “si uno puede definir y medir con precisión aquello de lo que se habla, las opiniones pueden ser consideradas como creíbles; si no, deben ser consideradas como dudosas”.

Déjenme empezar con una definición relevante a esta discusión: “Las biotecnologías son procesos que buscan preservar o transformar materiales biológicos de origen animal, vegetal, microbial o viral en productos de utilidad y valor comercial, económico, social y/o higiénico”. Los bioingenieros son hombres y mujeres calificados para diseñar, desarrollar, operar, mantener y controlar procesos biotecnológicos. Uno puede citar instancias en las que 1) la biotecnología es equivalente a modificaciones genéticas y transgénesis, 2) “La biotecnología” denota una actividad biocientífica que no ha progresado más allá del laboratorio de investigación.

En un diccionario norteamericano “biotecnología” se define como sinónimo de “ergonómica”: el estudio del trabajo humano en relación con el entorno.

La palabra “biotecnología” apareció primero en Yorkshire a principios del siglo XX. Una oficina de biotecnología empezó como un laboratorio de consultoría en Leeds, ofreciendo servicios de consejería en química y microbiología a industrias de fermentación en el norte de Inglaterra desde 1899.

Las dos universidades de Manchester (pronto serán fusionadas) tienen una larga y distinguida lista de desarrollos en fermentación. En 1912, el Dr. Chaim Weizmann aisló una cepa de *Clostridium acetobutylicum* que convierte carbohidratos en butanol, acetona y etanol; un descubrimiento usado extensivamente para la producción industrial de acetona y butanol.

En 1923, el Dr. Thomas Kennedy Walker dio la bienvenida a los primeros estudiantes en su Departamento de Industrias de Fermentación, posiblemente el primero en su género, en lo que es ahora el Instituto de Ciencia y Tecnología de la Universidad de Manchester. Después el nombre del Departamento fue cambiado por el de Bioquímica Industrial, semánticamente similar a “biotecnología”. El pregrado era una amalgama de biociencia y bioingeniería. Desde 1923 hasta el retiro del profesor Walker, 35 años después, sus estudiantes se posicionaron en cargos de liderazgo en la industria de alimentos, de drogas y en bioindustrias relacionadas, en muchos países.

La interrelación entre alimentos y drogas.

Esta presentación asume que muchos graduados en bioingeniería progresarán a posiciones de liderazgo en industrias relacionadas con alimentos, medicamentos y otras. Aunque sus patrones históricos, de crecimiento y desarrollo han diferido, los alimentos y los medicamentos, y las industrias que los producen, han tenido una asociación muy cercana. Estándares de calidad y seguridad para alimentos y medicamentos son comúnmente administrados por la misma agencia reguladora; la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos es un ejemplo típico. Como se discutirá luego, los procesos modernos de alimentos y farmacéuticos emplean tecnologías, métodos de producción y procesos de control similares.

Dentro de los primeros reportes históricos (ca 2900 a.C.), los chinos descubrieron una asociación cercana entre alimentos y medicinas, ambos esenciales para la buena salud y ambos derivados de fuentes vegetales y animales. Los chinos creen que muchas dolencias pueden ser curadas por la dieta. Ellos fueron los primeros en utilizar esponja quemada, una fuente acuática de yodo para pacientes con bocio.

El emperador Fu-Hsi y sus sucesores defendían la idea de que la salud depende de dos principios: el Yin y el Yang. La debilidad del Yin proviene de una mala función de los órganos internos y se revela por calenturas, lengua roja y pulso débil; la debilidad del Yang resulta de la falla de los órganos internos para absorber nutrientes esenciales, y se manifiesta por disminución de la temperatura. La medicina china clasifica los alimentos como “fríos” o “calientes” y “fuertes” o “débiles”.

Dentro de una larga lista de alimentos chinos medicinales, existen algunos de los que no se duda de su efectividad, otros son de dudosa credibilidad. Se afirma que el cuerno de ciervo sirve para aliviar la fatiga, la impotencia y las deformidades esqueléticas. La raíz de Ginseng (*Panax schinseng*), con poca evidencia farmacológica confiable, se dice que sirve para aliviar la diabetes y trastornos digestivos, cardiovasculares, hepáticos, y otras enfermedades. Análisis de diferentes muestras de remedios a base de Ginseng muestran variaciones significativas en su composición.

Las creencias orientales acerca de alimentos terapéuticos, están atrayendo a los estadounidenses; un tercio de ellos, dicen que compran remedios herbarios como alternativa a medicamentos de prescripción. Este grupo de población se ha caracterizado por la búsqueda de un *Elixir vitae* por más de medio siglo. Durante la década de los 50, los suplementos vitamínicos estuvieron de moda; durante los años 60, proteínas y aminoácidos estuvieron en furor; en los 70, se hizo una gran publicidad a los ácidos grasos esenciales y al colesterol, con relación a disfunciones cardiovasculares; durante los 80, la fibra dietética fue de gran interés. En el presente la moda son los “alimentos funcionales” (lo cual motiva la pregunta: ¿Qué son alimentos funcionales?) y “nutracéuticos”, alimentos que se cree que poseen propiedades farmacológicas benéficas. No es sorprendente que los chinos reclamen la paternidad del concepto de nutracéuticos.

Alimentos y medicamentos: ciencia y tecnología

Una característica común de los alimentos, los medicamentos y otras industrias básicas, es que las tecnologías descubiertas por empirismo, precedieron

por mucho tiempo al entendimiento científico de las propiedades bioquímicas de las materias primas y los productos procesados. Los alimentos que se han aceptado y las medicinas que curan o alivian enfermedades particulares, fueron descubiertas por casualidad, ensayo y error y experiencia dolorosa.

La historia del procesamiento de los alimentos, en gran parte es la historia de la bioingeniería; el reemplazo gradual de las manos humanas y la energía, primero por animales, luego por máquinas. Los procesos industriales de fraccionamiento y transformación, utilizados hoy, fueron desarrollados hace cientos de años. Lo que comenzó como una labor artesanal, con un uso intensivo de energía humana, fue progresivamente mecanizado. Adicional a la producción de una inmensa diversidad de productos alimenticios, las industrias alimentarias han reducido progresivamente el esfuerzo y la energía humana utilizadas en las fábricas, en los restaurantes y en los hogares mismos.

Preservación de alimentos

Los principios básicos de la preservación de alimentos: control de 1) contenido de agua activa, 2) ambiente atmosférico, 3) temperatura, 4) pH, 5) inactivación térmica de microbios y fuentes de descomposición, fueron descubiertos empíricamente hace cientos de años. Los mediterráneos, los asiáticos y los amerindios usaron el secado al sol para preservar leche, carne, pescado, frutas y vegetales; los amerindios del norte adicionaban frutos vegetales a sus preparaciones de carne seca (*venisson*), lo que les aportaba ácido ascórbico. Rebanadas de patatas fueron secadas en frío por los primeros amerindios, el hielo gradualmente se sublima en el aire seco y la baja presión atmosférica en los altos andinos.

Los británicos de la Edad de Piedra, secaron granos sobre fuego abierto para prevenir su germinación. Alrededor de hace 4000 años, los Chinos preservaban pescado por medio de deshidratación osmótica con sal. Los romanos, redujeron la actividad del agua en la carne y en las frutas adicionando sal o miel. Alrededor de hace 5000 años granjeros del Oriente Medio, almacenaron granos en ánforas de barro herméticamente selladas con piel de cabra.

Todos los estadios de metamorfosis de insectos eran así asfixiados.

Séneca describió cómo los romanos preservaban camarones en nieve de los Apeninos. La industria de la comida congelada se desarrolló luego de que Clarence Birdseye, un estadounidense, observó como la carne de ballena, foca y reno era preservada naturalmente durante el frío invierno canadiense. Los métodos modernos como los enlatados, la preservación en botellas y en bolsas que pueden hervirse, fueron anticipados en la República de Roma donde la carne picada y condimentada era salada y cocinada dentro del útero limpio de una cerda o en la cavidad corporal de un calamar.

La fermentación y el encurtido de frutas y vegetales es una antigua práctica entre los asiáticos y mediterráneos. Los babilonios preservaron la leche mediante fermentación láctica. El etanol fue destilado en China hace 3000 años. Homero describió el vino como “un regalo de los dioses”.

Molienda de granos – el primer proceso continuo

El fraccionamiento de granos de cereales mediante pulverización, zarandeo y soplado, y la extracción de aceite de oliva mediante prensado, empezaron en Egipto y en países cercanos al Mediterráneo hace 7000 años. En Babilonia y en Egipto existían panaderías comerciales y cervecerías 5000 años antes de que Eduard Buchner y Emil Fischer descubrieran la conversión enzimática de los carbohidratos.

La historia de los molinos ilustra cómo procesos artesanales con uso intensivo de mano de obra, fueron mecanizándose progresivamente. El mortero primitivo dio paso, en Egipto, a la piedra de amasar: los granos regados sobre una laja de roca eran pulverizados con otra roca que era empujada con las manos hacia atrás y hacia adelante por un esclavo, de rodillas. Más tarde, los griegos adicionaron una función de corte, incrustando huesos de arenque en las caras de contacto entre dos rocas.

En el molino giratorio de mano, existente en varios países antiguos del Mediterráneo, una roca superior

giraba en forma continua sobre una roca fija; al abrir un orificio en el centro de la roca superior, el grano podía ser alimentado al molino en forma continua y el producto pulverizado salía por la periferia por acción centrífuga. El molino de grano fue el primero conocido en los procesos industriales continuos. Los molinos giratorios fueron, en un principio, movidos por esclavos que caminaban sobre la rueda; más tarde se utilizaron camellos o burros.

Después los romanos inventaron la rueda de agua. Por todo el Imperio Romano los molinos de grano fueron construidos cerca de los ríos o corrientes de agua. El libro Domesday, el inventario de William I de las riquezas de la nación, publicado en 1085, registró más de 5000 molinos de agua en Inglaterra. Los primeros molinos de viento aparecieron en Persia (Hoy Irán) en el siglo X d.C. En 1784, una primera versión de la máquina de vapor de James Watt fue instalada en un molino de harina en Londres. Hace menos de cien años, en Estados Unidos, existían más molinos movidos por agua que por máquinas de vapor. El primer molino movido por un motor eléctrico fue puesto en marcha en Wyoming, en 1887.

Sin embargo los molinos modernos diseñados con mayor precisión, con sus ruedas dentadas operan con los mismos principios de la primitiva piedra de amasar y del molino giratorio de mano. El venteo a mano tiene como su equivalente al limpiador de impurezas, una mesa cerrada de vibración por gravedad con pantallas de diverso tamaño de poro. El afrecho es separado por ventiladores de succión.

Un inteligente programa de software inventado por los nativos facilita que los molinos de harina de trigo en India sean operados desde un computador portátil. Al mismo tiempo, mujeres campesinas pobres de India muelen granos locales en morteros primitivos o piedras de amasar, y extraen aceite de cacahuate por medio de molinos giratorios manuales.

Mecanización de biotecnologías tradicionales

Los patrones y la dinámica de mecanización han sido distintos entre las diferentes industrias. Aunque la transición de husos domésticos y telares rurales,

a las grandes industrias mecanizadas cambió a lo largo de más de dos siglos. En Inglaterra la industria textil, estimulada por la existencia de carbón barato transportado en barcasas y por el motor de vapor, fue mecanizado más rápido que el procesamiento de los alimentos. En la industria británica de la panadería, la mecanización de la mezcla de la masa no fue muy común hasta después de 1920. La mecanización evolucionó más rápido después de la Segunda Guerra Mundial.

Durante la década de 1930 en una panadería típica en Manchester, seis hombres trabajaban ocho horas para producir 2400 panes. En 1990, tres hombres trabajando ocho horas podían producir más de 65.000 unidades: 400 vs. 22.000 unidades por hombre. El primer cambio significativo fue en la década de los 60 cuando científicos ingleses reemplazaron el largo proceso de fermentación tradicional por el uso de alta energía para mezclar la masa que contenía ácido ascórbico.

El malteado continuo en las cerveceras empezó con la banda de Wanderhaufen. La fermentación continua, en la que el sustrato pasa sobre microorganismos inmovilizados o biocatalizadores, es común actualmente en las bioindustrias modernas.

El descubrimiento, de Humphrey Davy, de un catalizador consistente en platino finamente dividido, condujo a la hidrogenación catalítica de aceites vegetales para producir grasas duras para margarinas y aceites; por la misma época, la extracción de solventes de aceites vegetales competía con la extracción mecánica. En contraste con el procesamiento de alimentos, la industria farmacéutica avanzó más desde la química que de la misma ingeniería. Esto empezó en el siglo XVIII en la industria Alemana de colorantes después de que Von Hofmann fue nombrado profesor de química de la Universidad de Berlín.

Los agentes farmacéuticos en la antigüedad

La supervivencia y la salud, el destino del alma humana y del cuerpo después de la muerte, y la influencia sobrenatural del sol, la luna y las

estrellas, intrigaron a muchos de nuestros primeros antecesores.

La gente primitiva buscó panaceas y paliativos para curar sus enfermedades. Los antiguos palestinos y los sumerios creían que las enfermedades eran un castigo por el pecado y que podrían mitigarlas por encantos mágicos y drogas con poderes sobrenaturales. Shen-Nung (*ca* 2700 a.C.) es aclamado como el chino fundador de la acupuntura y la terapia con drogas. Él y sus contemporáneos describieron la diabetes, la viruela, el sarampión, el cólera y varias disenterías. Sus 1800 prescripciones médicas incluyen efedrina, alcanfor, aceite de hígado de bacalao y compuestos de arsénico y mercurio que actuaban como bactericidas. Las enfermedades respiratorias fueron tratadas envolviendo al paciente en hierbas urticantes.

El papiro egipcio de Ebers (*ca* 1550 a.C.), descubiertos por arqueólogos en el siglo XX, describe tratamientos para reumatismo, schistosomiasis, diabetes y parásitos intestinales. El papiro enlista 875 drogas provenientes de cerca de 500 sustancias: sales metálicas, y extractos vegetales tales como genciana, sena, aceite de castor, vermífuga y jenna. Las tablas cuneiformes sumerias del reino de Hammurabi, describen enfermedades hepáticas, fiebres, gonorrea, varios infartos y sarnas. Estas tablas incluyen drogas heleboro (que se cree que cura la locura), raíces de mandrágora y opio.

Durante los siglos IV y V a.C. la escuela griega de Hipócrates publicó más de 70 tratados sobre teorías y prácticas médicas; y prescribió más de 300 remedios, la mayoría de plantas, para ser administrados oralmente, o por otras vías. Los griegos fueron sabedores de los peligros potenciales de la terapia con las drogas. La palabra griega *φάρμακον* (pharmakon) significa “droga” “medicina” “veneno” o “poción mágica”. Los griegos creyeron que la salud (eucrasia) era el resultado de una combinación armónica y la enfermedad (dyscrasia) era un imbalance entre cuatro humores: bilis negra, bilis amarilla, flema y sangre. Un concepto trihumoral de aire, bilis y flema, existió entre los hindúes ayurvédicos.

Unos 300 años después de Hipócrates, Dioscórides, un médico griego, considerado el padre de la *Materia Médica*, formuló más de 600 remedios provenientes de plantas y tejidos animales. Las medicinas de Dioscórides fueron recetadas durante más de 1500 años. Galeno de Pergamón, un médico del siglo II d.C., adicionó más remedios de origen vegetal, conocidos como Galenicales, a la colección de Dioscórides.

Hasta la mitad del siglo XIX, la medicina y la farmacia fueron más mágicas y místicas que científicas. Los médicos naturistas, trataban las fiebres enterrando a las víctimas hasta la nuca en una pila de boñiga; la gota, fue tratada con pezuñas de burro; pacientes ricos afligidos de calenturas, escosor o erisipelas eran tratados con amatistas, perlas y zafiros finamente molidos.

Es difícil determinar que drogas útiles descubrieron los alquimistas en su búsqueda del *Elixir vitae*, la esquivada sustancia que aseguraría la inmortalidad. Los alquimistas escribieron sus reportes en códigos crípticos y símbolos oscuros para confundir a sus competidores. Lo poco que se puede comprender tiene más olor a cocina que a laboratorio. Las sustancias alquímicas incluían azúcar de plomo, mantequilla de antimonio, aceite de vitriolo, crema tártara y leche de cal.

Paracelso, un alquimista suizo del siglo XV, reconocido algunas veces como el padre de la química, discutió las teorías de Galeno y desarrolló la noción de iatroquímica (química médica): examen de sustancias para detectar posibles potenciales medicinales. Paracelso propuso varias prescripciones médicas.

El primer libro médico editado: “Laxierkalender” un tratado sobre purgantes - salió de la imprenta de Gutenberg en 1457. La primera *Pharmacopoeia Augustina* del mundo, fue publicada en Augsburgo en 1564. En 1616, el Colegio Real de Medicina publicó la *Pharmacopoeia Londonensis*, que enlistó drogas, entonces, permitidas en Inglaterra.

Industrias farmacéuticas

En su libro “El Valiente Nuevo Mundo”, Aldous Huxley propuso que la historia económica y el desarrollo industrial tiene dos momentos: antes y después de Henry Ford. Yo diría mejor que: antes y después de Faraday, es una distinción más racional. Aunque esto necesitó de la matemática del genio Maxwell 40 años después para transformar los principios de inducción electromagnética de Faraday en los motores eléctricos y los generadores. Los años 1850, marcaron el momento a partir del cual las nuevas tecnologías basadas en los principios científicos, aparecieron paralelamente con tecnologías desarrolladas empíricamente que se usaban para procesar alimentos, textiles, drogas y cerámicas. Después, su mentor Humphrey Davy, descubrió el óxido nitroso como anestésico, en 1818 Michael Faraday demostró que el éter era un anestésico aún más efectivo. Pero antes de que von Liebig publicara su “Química Orgánica en su Aplicación para la Fisiología y la Patología” en la mitad del siglo XIX, todos los estudios sobre eficacia de las drogas pueden ser mejor considerados como ‘ciegamente’ empíricos.

Por muchos siglos, en Europa, la farmacia fue el negocio de boticarios que extraían y preparaban medicinas de vegetales naturales y fuentes minerales.

En la antigua Grecia, médicos y boticarios fueron profesionales definidos (un *απτοφεκ* era una tienda donde se vendían drogas). En 1617, el rey James I creó la Sociedad de Boticarios, dándoles la responsabilidad de la producción y venta de drogas y de algunos venenos. Benjamín Franklyn definió los respectivos roles de los médicos y de los boticarios de los Estados Unidos, mediante leyes que los autorizaban para vender drogas, venenos y narcóticos. El primer alimento codificado y las primeras leyes sobre drogas fueron promulgados en 1860 en el Reino Unido.

En el siglo XIX, los boticarios británicos, trabajaron con una batería de *Materia Médica* que

contenía 270 muestras de raíces, cortezas, hojas, semillas y químicos. La Sociedad Farmacéutica Británica recibió una autorización Real en 1843. Una farmacopeia británica consolidada fue publicada en 1864 y revisada en 1898 y 1914. La edición de 1864 describía solamente cuatro drogas sintéticas; mientras que en la edición de 1914 aparecieron más de 80, la mayoría importadas de Alemania. Antes de la Primera Guerra Mundial, Inglaterra no tuvo industria farmacéutica sintética, sólo se procesaban unas pocas vacunas.

Del empirismo a la ciencia

Desde mediados del siglo XIX, la química analítica, la microscopía y la citología tuvieron un impresionante progreso. La quimioterapia fue estimulada por la identificación de patógenos microbianos y de medios para su control. La conversión que hizo Wohler de isocianato de amonio a urea mostró que sustancias orgánicas que ocurren naturalmente pueden ser sintetizadas a partir de químicos no biológicos. La farmacología progresó gracias a la investigación empezada en Strasburgo sobre acciones específicas de drogas en tejidos corporales particulares. La primera Cátedra de Farmacología del mundo fue en Estonia. El descubrimiento de las hormonas extraídas de glándulas endocrinas y sin ductos y posteriormente sintetizadas, agregaron una importante dimensión a la medicina terapéutica y el desarrollo de las industrias farmacéuticas.

Hasta el siglo XX el procesamiento de alimentos progresó mediante la ingeniería, las tecnologías farmacéuticas y la química. Remedios antiguos y extractos vegetales fueron las primeras materias primas en la industria farmacéutica. Varias drogas en las primeras farmacopeas fueron declaradas después, inefectivas o peligrosas.

Las sustancias activas eran disueltas en etanol y/o agua; compuesta con diluyentes y prensadas en píldoras cubiertas con gelatina o azúcar; o en tabletas con goma de polisacáridos como ligantes y lubricantes que permitían la liberación de las tabletas de las prensas. Para tratamiento de heridas e infecciones

de la piel, se dispensaban drogas antisépticas como ungüentos en lanolina o emulsiones de agua en aceite.

Medicamentos: naturales y tradicionales

Aunque hoy el 20% aproximadamente de todos los productos farmacéuticos son derivados de microorganismos naturales y genéticamente modificados, hay un vivo interés comercial en fuentes naturales y tradicionales; la compañía de drogas Pfizer fue una de las primeras en coleccionar y tamizar especímenes botánicos de la selva tropical. Merck en cooperación con el Instituto Nacional de Biodiversidad es el encargado de tamizar plantas, insectos y microorganismos de Costa Rica. Expediciones etnobotánicas en la selva tropical amazónica han entregado más de 10.000 especies para evaluación. En Colombia más de 1500 especies, reportadas por las comunidades locales como biológicamente útiles, están siendo estudiadas.

Los asuntos éticos sobre la biopiratería se están incrementando en aquellos sitios donde las compañías extranjeras y sus agentes, involucrados en colecciones botánicas, están extrayendo materiales biológicos y experiencias médicas tradicionales, sin retribuciones a la comunidad local. Como ha sido observado por un científico asiático: “nosotros tenemos la biodiversidad, ellos (las naciones ricas) la roban para su biotecnología”.

En respuesta al interés público en la medicina tradicional antigua, el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos estableció, en 1992, una oficina de Medicinas Alternativas. Existen bases de datos de “medicinas naturales” en la Escuela Real Danesa de Farmacia en Copenhague, Dinamarca y en la Escuela de Medicina de la Universidad de Illinois. Esta última conocida como NARPALERT es administrada por el profesor Norman Farnsworth.

A lo largo y ancho del planeta, existen vastos recursos inexplorados de plantas y microorganismos. De más de 100.000 especies identificadas, menos de 200 microorganismos producen sustancias usadas en alimentación, farmacia u otras industrias.

Las plantas terrestres superiores representan más del 65% de la biomasa mundial, pero menos del 6% de las especies identificadas se cultivan en forma comercial. De las 80.000 plantas que se cree que son comestibles, menos de 20 proveen el 90% de calorías en la alimentación mundial.

Drogas sintéticas y quimioterapia

Durante el pasado siglo XIX, fomentadas por los desarrollos con colorantes sintéticos, las compañías alemanas Bayer, Hoechst y Merck, empezaron la síntesis química de drogas, inicialmente fabricando análogos y derivados de sustancias activas encontradas en plantas medicinales. La primera droga patentada, fue la Aspirina (ácido acetil salicílico) que se sintetizó por reacción del anhídrido acético con ácido salicílico de corteza de sauce (*Salix* spp.). Después fue producida la codeína por metilación de la morfina.

A finales de los años 1900, Paul Ehrlich observó como ciertos colorantes inyectados en los animales, teñían tejidos específicos. Ehrlich exploró si colorantes similares, podrían teñir e inactivar microorganismos. Él probó sin éxito 500 colorantes en 2000 ratones inoculados con *Tripanosomas* patógenos. Él sintetizó más de 600 componentes arsenicales con estructuras similares a colorantes diazo. Su compuesto número 606, inactivó los tripanosomas sin efectos adversos en los ratones. El componente efectivo, llamado “Salvarsan” contiene un grupo $-As=As-$ análogo al grupo $-N=N-$ en colorantes diazo y tienen afinidad con proteínas del patógeno, comparable a la afinidad de componentes diazo con fibras proteicas en la lana. El salvarsan y su sucesor el neosalvarsan, efectivo contra *Spirochaeta pallida*, el patógeno que causa la sífilis, sentaron las bases de la quimioterapia.

En 1919, Heidelberger y Jakobs en Alemania descubrieron que algunos derivados azo de sulfanilamida, destruían bacterias. En 1935, un científico de la compañía Bayer encontró que el colorante azo prontosil rojo, era efectivo contra *Streptococci* causante de las fiebres escarlata y

puerperal. En la década de los 30, en Gran Bretaña, científicos de May y Baker sintetizaron más de 600 derivados de sulfanilamida. El compuesto número 693 que era efectivo contra neumonía bacteriana fue llamado M&B693. May y Baker sintetizaron más de 3.000 compuestos relacionados, algunos efectivos como bactericidas.

En 1936, el Consejo Británico de Investigación Médica, definió “quimioterapia” como: Tratamiento médico por compuestos sintéticos químicos que reaccionan específicamente con organismos infecciosos. El proceso de síntesis de las sustancias quimioterapéuticas y la determinación de la potencia en animales de laboratorio, es costoso y demorado. Entre 1936 y 1960 una de las más grandes compañías farmacéuticas británicas, probó cerca de 45.000 sustancias sintéticas, de las cuales sólo 16 se comercializaron. Durante la segunda guerra mundial, Inglaterra perdió su acceso a la “corteza peruana”, la fuente natural de la quinina antimalárica. Los antimaláricos fueron necesarios con urgencia para proteger a los hombres en las fuerzas armadas y a las mujeres expuestas en los países húmedos tropicales. Los únicos dos sintéticos disponibles causaron efectos secundarios indeseables.

Entre 1942 y 1946, la compañía farmacéutica ICI, probó cerca de 1700 sintéticos antes de descubrir el hidrocloreuro de proguanil, comercialmente conocido como Paludrine. La Malaria (literalmente: mal aire) es también conocida como paludismo o fiebre de los pantanos (del latín “palus” que significa pantano).

Antibióticos

Mientras se ocupaba de sus estudios microscópicos, Pasteur sugirió que los microorganismos podrían ser inducidos a atacarse unos a otros. En 1928, Alexander Fleming en la Universidad de Londres, observó que un moho de *Penicillium notatum* inhibió el crecimiento en un cultivo bacteriano que se infectó accidentalmente. El potencial terapéutico de este descubrimiento fue pasado por alto hasta que se reexaminó en 1939 por Howard Florey y Ernst Chain en Oxford. De sus resultados, se aisló y se caracterizó químicamente la penicilina. Otras investigaciones en Gran Bretaña

y en Estados Unidos identificaron otras especies útiles y cepas de *Penicillium*, sintetizaron derivados de la penicilina, y desarrollaron sistemas a gran escala para el cultivo, el aislamiento y la purificación. La penicilina fue la primera de una impresionante serie de antibióticos extraídos de varias especies de actinomicetos y de otros microorganismos.

Se sabe que mucho antes del descubrimiento de Fleming, los habitantes primitivos de la Micronesia hacía raspados de moho de los árboles, que ellos frotaban en heridas para prevenir úlceras.

Hormonas

Hace más de 100 años atrás, Claude Bernard, un fisiólogo francés, reportó que ciertas funciones corporales críticas son reguladas por “centros de secreción interna”. Estos fueron identificados como glándulas endocrinas, sin conductos, que secretan hormonas (del griego “hormon”, “estimular”). La adrenalina, extraída primero de la glándula suprarrenal de los animales, fue químicamente caracterizada en la década de 1920 y más tarde sintetizada industrialmente.

En 1921, en Toronto, la Insulina fue aislada de Islotes de Langerhans extraído de páncreas porcino. Durante los 80, científicos canadienses produjeron un precursor de insulina en una bacteria modificada genéticamente. Más recientemente, las células pancreáticas que sintetizan insulina fueron cultivadas, aisladas, microencapsuladas y transplantadas en cuerpos de pacientes diabéticos para producir insulina *in vivo*. La tiroxina, generada por la tiroides, fue sintetizada en 1926, la cortisona fue aislada de la corteza de las glándulas suprarrenales en 1935 y comercialmente sintetizada en 1956. En los años subsiguientes, otras hormonas han sido sintetizadas en Organismos Modificados Genéticamente OMG incluyendo hormonas de crecimiento aviar y bovino que estimula la ganancia de peso en animales domésticos, en peces, y producción de leche en bovinos.

Las gonadotropinas sintetizadas por bacterias MG inducen la ovoposición en peces en cautiverio. Los huevos son luego fertilizados por semen congelado.

Los estrógenos y la progesterona sintéticos inhiben la ovulación y/o fertilización en la mujer. Los 50 años de historia de anticonceptivos orales y los asuntos médicos, sociales y religiosos involucrados, son revisados en dos libros recientes: “Química sexual: una historia de la píldora anticonceptiva” por Lara Marks (Yale Press)” y “La píldora de este hombre: reflexiones sobre quincuagésimo aniversario de la píldora” por Carl Djerassi (Oxford University Press). Ensayos clínicos de anticonceptivos químicos para machos se están realizando en la Unidad de Ciencias de la Reproducción en Edinburgo, y en compañías farmacéuticas holandesas y alemanas. Se está investigando una hormona sintética, gestogen, que restringe procesos reproductivos en gónadas masculinas.

Bioteecnologías industriales – valor actual

Hemos presentado un panorama de cómo progresó el procesamiento de alimentos y la industria farmacéutica durante los últimos 6000 años. El procesamiento de alimentos comenzó con tecnologías artesanales simples, y posteriormente las manos humanas, gradualmente, fueron reemplazadas por las máquinas. Sólo a finales del siglo XIX tuvo la ciencia una fuerte influencia en las industrias alimenticias y de drogas.

La industria farmacéutica evolucionó desde medicinas preparadas por boticarios, principalmente de extractos de plantas locales, hasta aislamiento químico, identificación y síntesis de sustancias farmacológicamente activas y sus derivados.

Dada la importancia de las drogas y los alimentos para satisfacer las necesidades de los seres humanos, del ganado de abasto y de las mascotas, no es sorprendente que la industria se expanda y se diversifique constantemente, para satisfacer las demandas de poblaciones humanas ricas y en proceso de envejecimiento que también se expanden cada día.

El valor total mundial de los alimentos procesados industrialmente es aproximadamente de USD\$1750 billones. El monto de las ventas de drogas comerciales (sin incluir los medicamentos

veterinarios) es cercano a USD\$450 billones, 49% del cual corresponde a Estados Unidos, 24% a la Unión Europea, 16% a Japón y un escaso 11% para el resto del mundo. Los procesos industriales de alimentos, con ventas mayores a USD\$500 billones por año, comprende el más grande sector industrial en Estados Unidos. La industria de alimentos en la Unión Europea emplea más de 2.5 millones de personas, ellos procesan dos terceras partes de todos los productos agrícolas, con ventas cercanas a USD\$400 billones. Los procesadores de alimentos de India emplean más de 2 millones de personas; por lo menos 200 millones de hindúes compran, con frecuencia, alimentos procesados. En 2002 el costo de procesamiento de alimentos en India fue 1000 veces mayor que en 1962. Es imposible estimar el valor total de ventas directas de alimentos de granjeros a mercados locales, o la proporción de alimentos producidos que se daña o se desperdicia.

Industrias farmacéuticas – patrones cambiantes

Aunque se han notado varias similitudes entre la industria de alimentos y medicamentos, también hay grandes diferencias. Los medicamentos son procesados por relativamente pocas grandes corporaciones, mientras que las industrias de alimentos incluyen gigantes tales como NESTLE y Unilever, junto con miles de compañías medianas y pequeñas. Las compañías farmacéuticas invierten entre 9 y 18% de sus ingresos en investigación y desarrollo. El promedio de inversión en investigación y desarrollo para los, más o menos, 3500 procesadores canadienses registrados es menor al 0.15% de las ventas. La mayoría de las compañías farmacéuticas comienzan como divisiones de, o escisiones de industrias químicas y se expanden a través de adquisiciones y fusiones.

En 1953, Watson y Crick describieron la estructura en hélice del DNA. En 1973, los primeros genes fueron clonados, en 1974 se expresaron genes clonados en bacterias. En 1976, Genentech fue la primera compañía en Estados Unidos, creada para investigar, explorar y explotar el DNA. Entre 1981 y 1999 las compañías especializadas

en biociencias en Estados Unidos crecieron de 80 a más de 1270. Ernst y Young reportaron 1180 de tales empresas en países de la Unión Europea, muchas nacidas en los departamentos universitarios de biociencias. Algunas fueron altamente exitosas, otras con insuficiente capital y con una administración inexperta no sobrevivieron.

Científicos académicos con ambición de poseer una compañía especialista en biociencias deberían tener acceso a grandes cantidades de recursos propios. Los riesgos son altos y las innovaciones exitosas no se dan todos los días. En actualidad la industria biomédica consiste en dos entidades interrelacionadas: 1) grandes corporaciones farmacéuticas, y 2) empresas especialistas en bioinvestigación, descritas como la 'segunda generación de compañías biotecnológicas.

En 2001 las ganancias totales de 6 grandes compañías de biociencia fue cerca de USD\$8000 billones y las inversiones en investigación y desarrollo fueron entre el 20 y 37 % de los ingresos. Ellos inventaron y desarrollaron nuevos procesos y productos hasta plantas pilotos y estados preclínicos. Las compañías farmacéuticas expandieron los procesos y sometieron los productos a ensayos *in vitro* y clínicos para determinar la potencia, la confiabilidad y la seguridad. Para que una nueva droga progrese desde el laboratorio hasta su aprobación final puede costar entre USD\$300 billones y USD\$800 billones, en un proceso que puede durar entre 10 y 15 años.

Biotecnologías: perspectivas

Durante los últimos 20 años, las biotecnologías han evolucionado desde la intelectualmente intrigante biociencia, hasta una gran diversidad de industrias que producen agentes biológicos útiles; desde reacciones biocatalíticas, bacterias modificadas genéticamente, hongos, virus, plantas, y células de insectos y de mamíferos. Algunas técnicas modifican la composición y la expresión génica, otras aceleran y ajustan procesos metabólicos. Los medios confiables para escalar del laboratorio a la fábrica, y las tecnologías para el aislamiento, purificación y esterilización de los productos finales; son de

particular interés para los bioingenieros. Igualmente críticos son los sistemas de control de calidad de los procesos y de los productos.

Procesos antiguos de extracción, clasificación y modificación química de sustancias naturales, han conducido a la identificación de los mecanismos patogénicos de enfermedades específicas, y cómo actúan las drogas para prevenirlas o curarlas. Reactivos diagnósticos, productos profilácticos y terapéuticos más efectivos han sido diseñados y sintetizados mediante modelos moleculares y combinaciones bioquímicas.

En el pasado un químico orgánico podría sintetizar 50 componentes en un año, la bioquímica moderna computarizada puede generar muchos miles. Los computadores, diseñan moléculas para ser comparadas sistemáticamente con estructuras moleculares almacenadas en la memoria electrónica. Una compañía tamiza un millón de compuestos frente a una proteína diana cada seis meses.

Los rápidos tamizajes biológicos hacen uso de membranas de células de origen humano o animal cultivadas *in vitro*. La inmunoreactividad de anticuerpos específicos puede ser mejorada por modelos computarizados. Los procesos diagnósticos son mejorados y acelerados por modelamiento molecular, por microchips de DNA y por recientes avances genómicos (la palabra genómica fue propuesta en 1980).

Drogas sintetizadas por organismos MG incluyen vacunas, inmuno reguladores, sustancias para controlar desordenes cardiovasculares y varias hormonas. Las vacunas modernas incluyen: 1) toxoides obtenidos a partir de toxinas de agentes patógenos inactivados (para tétano y difteria), 2) agentes patógenos atenuados (para pertusis – tos ferina), 3) antígenos bioquímicamente modificados con muchas nuevas aplicaciones. Vacunas de virus MG incluyendo viriones completos (poliomielitis), vacunas de subpartículas (influenza); antígenos aislados (hepatitis B).

Recientes adiciones al léxico de las biociencias incluye “genómica” -estudio de los genomas y secuencias nucleotídicas de DNA-, “proteómica” -estudio de las proteínas-, “metabolómica”; -estudia la influencia de la expresión génica sobre los metabolitos-, “transcriptómica” -estudia los perfiles de expresión génica usando micro ensayos de ADN/ARN-.

Procesos bioingenieriles

La inmensa diversidad de productos activos de biotecnologías incluye microorganismos viables o atenuados, metabolitos intracelulares o excretados al medio de cultivo.

Los procesos industriales progresan a través de varios pasos:

1. Identificación y aislamiento de células a ser cultivadas.
2. Determinación de condiciones óptimas de cultivo y recolección.
3. Escalamiento a grandes lotes o a biorreactores continuos.
4. Procesos terminales para el fraccionamiento, extracción, purificación y esterilización.
5. Métodos para el control de la calidad del proceso y del producto.
6. Protocolos para asegurar la inocuidad y evitar fugas al ambiente a través del desarrollo y la producción.

El objetivo mayor es obtener la máxima ganancia económica de productos estables y efectivos, un bioingeniero con muchos años de experiencia dice “Aún en el caso de que las modificaciones genéticas y los ensayos de laboratorio y los ensayos piloto, sean completamente exitosos, hacer el escalamiento hasta a un proceso industrial económicamente eficiente, es inevitablemente frustrante, pues siempre resulta más costoso y más lento con relación a lo previsto”.

Además de la síntesis por microorganismos, avanzan desarrollos con células de plantas superiores, animales, insectos y virus MG. Bacterias y virus, son cultivados para la síntesis metabólica

y para ser usados como vectores para transferir genes entre organismos. Las células pueden ser cultivadas en grandes biorreactores o en sistema continuo donde los nutrientes son transformados por células inmovilizadas. En forma similar se pueden sintetizar metabolitos con enzimas aisladas e inmovilizadas.

Los cultivos celulares de plantas

comienzan por la propagación de un callo, una masa de células indiferenciadas. Para derivar una planta nueva con tallo y raíz, se deben cultivar en diferentes medios las células del callo. Los metabolitos deseables pueden ser extraídos de un callo sin diferenciación a un retoño o a una raíz. Los cultivos celulares de plantas parecen ajustarse mejor a la síntesis de metabolitos útiles en alimentos, biopesticidas, y cosméticos, que en fármacos.

Los cultivos celulares de insectos y mamíferos

ofrecen oportunidades más interesantes para las aplicaciones biomédicas. Las fuentes de células mamíferas incluyen riñones de embriones abortados y células ováricas de hámster chino que se replican relativamente rápido. Los cultivos celulares de insectos, en combinación con vectores virales MG, producen proteínas recombinantes e insecticidas virales. El báculo virus, que infecta células de insectos, produce proteínas modificadas genéticamente en cultivos celulares de insecto en alta densidad.

Las células mamíferas generan metabolitos de mayor pureza, potencia y complejidad, que la mayoría de cultivos microbiales, pero, siendo altamente sensibles, requieren cultivos cuidadosos en biorreactores relativamente pequeños. Los medios para expandir el cultivo celular mamífero en lotes o en sistemas continuos, presentan un reto interesante para los bioingenieros. Entre los productos provenientes de cultivos celulares mamíferos se encuentran los anticuerpos monoclonales, activadores de plasminógenos, hormonas para estimular la eritropoyesis y factor VIII para controlar la coagulación de la sangre entre otros. En asociación con virus específicos las células

mamíferas producen vacunas virales y proteínas recombinantes usadas en terapia génica.

En 1997, se aislaron *células tallo de embrión humano* a partir de embriones supernumerarios. Se postula que las células tallo pluripotentes pueden ser cultivadas para que se diferencien en diferentes tipos, con la capacidad de reemplazar o reparar tejidos celulares en varios órganos humanos. Que las células tallo embrionarias lleguen a cumplir con este potencial hipotético, parece que depende tanto de la legislación influenciada por creencias religiosas como de la biociencia.

Procesamiento corriente abajo

“Corriente abajo”, se refiere a todo lo que sigue a la síntesis por biorreactor: aislamiento, purificación y esterilización de los productos finales. Se estima que los procesos corriente abajo absorben cerca del 80% de los costos de producción, lo que indica una urgente necesidad de encontrar tecnologías corriente abajo que sean más económicas y bioingenieros más competentes para diseñarlas y operarlas.

Aislamiento

Las sustancias sintetizadas son aisladas de varias fracciones del biorreactor: la insulina obtenida de células cultivadas, algunas vacunas de fluido sobrenadante. Los metabolitos intracelulares son liberados por ruptura mecánica, química o enzimática de las paredes celulares; antibióticos por extracción líquido: líquido; sustancias volátiles por destilación fraccional; enzimas sensibles al calor por fraccionamiento acuoso fase líquida. Las extracciones supercríticas gaseoso/líquido (SGE) son útiles para sustancias sensibles a solventes orgánicos o susceptibles a la oxidación. A presiones entre 10.000 y 40.000 kPa, el dióxido de carbono es un solvente benigno para aceites esenciales, oleorresinas, terpenoides naturales, cafeína, y otros bioquímicos sensibles. A diferencia de muchos solventes orgánicos, SGE libera residuos no tóxicos.

El procesamiento de membrana, la osmosis reversa, la ultrafiltración, la microfiltración, la nanofiltración y la electrodiálisis son tecnologías

de fraccionamiento industrial. Los sistemas cromatográficos incluyen filtración en gel, separaciones por medio de intercambio iónico y afinidad, que usan interacciones de enlace entre proteínas y el gel, con varios ligandos acoplados entre matrices de soporte hidrofílico.

Preservación y esterilización

Los alimentos son para una nutrición sana, y las drogas para diagnosticar, prevenir, o curar enfermedades. Es necesario que todos los alimentos y los medicamentos estén libres de organismos que puedan causar daño al consumidor. En general, los materiales biológicos tales como los alimentos y los farmacéuticos pueden ser preservados por cualquier proceso que 1) inhiba, destruya o remueva y prevenga la reentrada de agentes patógenos y de microorganismos que causen deterioro; 2) restrinja cambios bioquímicos y biofísicos adversos.

La degradación de los alimentos y otros materiales biológicos puede ser evitada mediante empaçado en una atmósfera estéril, reduciendo la actividad del agua, y mediante esterilización térmica. La liofilización disminuye efectivamente la actividad del agua en biológicos sensibles. El congelado rápido en nitrógeno líquido antes de la liofilización, evita la ruptura de la célula por cristales de hielo de crecimiento lento.

Procesos térmicos y alternativas

El proceso térmico en contenedores herméticos (latas, botellas, plásticos laminados) toma mucho tiempo para que el calor sea conducido a través del material. El calentamiento excesivo de los alimentos y otros biológicos puede causar cambios adversos en las características críticas funcionales, calidad nutricional, sabor, estructura física y textura. A mayor temperatura, a mayor tiempo, mayor el grado de cambio bioquímico y biofísico.

Los procesos existentes que reducen el daño por calor incluyen el rociado-secado, intercambiadores de calor de superficie tubular, e inyección de vapor

seguida por un empaçado aséptico. Varios medios alternativos de preservación están en varias etapas de investigación y desarrollo.

Irradiación

Las radiaciones iónicas pueden inactivar microorganismos y matar insectos. Las fuentes de la radiación para los alimentos y los productos farmacéuticos incluyen a los rayos gamma de los radioisótopos Co60 o Ces137, Rayos-X o electrones generados por máquinas. La radiación absorbida se mide en Grays o KiloGrays (kGy), 1 Gray es el equivalente a 1 Joule por kilogramo.

En los E.E.U.U., la irradiación está permitida para el control microbiano en enzimas deshidratadas (10kGy), en los aliños (30kGyJ), carne de pollo (3kGy), varios productos farmacéuticos y otros materiales biológicos. Los datos en paréntesis son la dosis máxima permitida. Mientras más alta es la dosis, mayor es la inactivación de microorganismos. Las altas dosis pueden inducir daño molecular y generar radicales libres altamente reactivos los cuales causan modificaciones bioquímicas impredecibles. En general, dosis altas son permitidas en productos biológicos que consumen en pequeñas cantidades (por ejemplo los aliños) o en productos farmacéuticos de prescripción. Un reporte de la OMS, de 1997, establece que a dosis legalmente permitidas, la irradiación de alimentos no causa problemas toxicológicos o pérdida significativa de nutriente.

Aparte de las suspicacias de los consumidores, aún evidentes, el principal problema en la irradiación de los alimentos es económico. Los costos de capital son altos, las emisiones de los isótopos radiactivos no se pueden "apagar", así que para alcanzar el máximo beneficio debe existir una fuente constante, 24 h al día, y 365 días al año, del material de alto valor a procesar. Los procesos de irradiación requieren de bioingenieros y físicos capacitados que garanticen la seguridad de todos los trabajadores que deban estar cerca de los equipos. En la mayoría de los casos, la irradiación es poco rentable para la desinfestación de granos incluso en las bajas dosis relativas requeridas.

Calentamiento óhmico

Cuando una corriente eléctrica atraviesa una sustancia con una conductividad apropiada, se genera calor uniformemente. El calentamiento óhmico es eficaz para líquidos y para partículas suspendidas en medios fluidos. El líquido se bombea a través de una columna entre dos electrodos por los cuales pasa la corriente eléctrica. El producto esterilizado es rápidamente enfriado y se pasa asépticamente a empaques estériles. El calentamiento es uniforme y de duración corta. Los modelos comerciales varían desde la escala piloto (10 kilovatios) que procesa 100 kg/h, hasta máquinas de 300 kilovatios para procesar 3 ton/h. Los costos de capital están en un rango entre 375.000 y 2.000.000 de libras esterlinas. Los gastos de operación dependen de la energía consumida y las características de los productos procesados.

Calentamiento por microondas (MW) o por frecuencias de radio (RF).

MW y RF dependen de energía electromagnética generada de un magnetrón para producir un campo eléctrico que alterna a frecuencias de radio o microondas. El calor es generado en materiales biológicos mediante la reversión rápida de la polarización molecular. MW y RF proveen un calentamiento uniforme, de corta duración con temperaturas internas altas. Lo que se conoce más ampliamente es la utilización de los hornos domésticos de microondas, y los procesos industriales con microondas y frecuencias de radio son utilizados en procesos de deshidratación, inactivación de microbios y en la cocción.

Las regulaciones internacionales de la compatibilidad electromagnética limitan los procesos industriales a las bandas de frecuencia específicas que no interfieren con los sistemas de comunicación. Los cristales del cuarzo facilitan las salidas controladas que se extienden desde los 500 W hasta los 50 kW, con rendimiento energético entre 80 y 90%. Los programas modelados por computadora determinan las condiciones óptimas para diversos propósitos.

Las principales dificultades incluyen los costos de capital relativamente altos y la necesidad de ingenieros altamente especializados para el control operacional.

Presión hidrostática ultra-alta (UHP)

Los efectos letales sobre los microorganismos por presiones isostáticas entre 500 y 10 k bares (50 kPa-1 MPa) fueron descubiertos hace más de un siglo. La transformación de los alimentos por UHP se ha aplicado principalmente a los jugos y a las conservas de frutas. El equipo industrial mantiene presiones a partir de 400 a 800 MPa. Los biomateriales en paquetes flexibles o semirrígidos, sellados al vacío, se sumergen en un líquido en un recipiente de alta presión. La UHP se transmite a través del líquido al biomaterial. En productos ácidos, las células vegetativas se hacen inactivas a 400 MPa, las esporas bacterianas después de 30 minutos en 600 MPa. La UHP reduce al mínimo la pérdida de las características nutricionales y funcionales. Las limitaciones incluyen el alto costo de capital, la exactitud ingenieril y el control operacional experto.

Energía Pulsada

Tres formas de energía pulsada para la inactivación microbiana están bajo estudio: 1) campos eléctricos pulsados (PEF); 2) luz pulsada (PL); 3) campos magnéticos pulsados (PMF). Con PEF, el potencial eléctrico inducido causa polarización irreversible y letal de las membranas. El potencial crítico varía en cada especie, morfología de la célula y condiciones ambientales. Las células vegetativas son inactivadas en campos de energía entre 15 y 30 kV/cm; pulsos de polaridad alternante son más eficaces que la polaridad constante. La energía pulsada no es todavía eficaz contra las esporas o las enzimas degradativas.

La luz pulsada activa una lámpara de gas inerte para generar haces de luz de banda ancha, 20 000 veces la intensidad de la luz del sol en la superficie de la tierra. El PL es eficaz contra los organismos vegetativos superficiales.

Los sistemas de energía pulsados acarrear altos costos de capital y necesitan control operacional exacto.

Ultrasonido (US)

El ultrasonido utiliza ondas acústicas en frecuencias más altas que las detectadas por el oído humano (20 kHz). Microbios suspendidos en líquido se inactivan por alternación de las presiones y la cavitación. Con calor suave, el US inactiva las células vegetales y puede remover suciedades no accesibles de la manera convencional. El US es usado industrialmente para acelerar o controlar la cristalización, la filtración y la hidrogenación de lípidos, y el envejecimiento de bebidas alcohólicas.

Control de calidad de procesos y productos (QC)

Dicho de una manera simple, los objetivos del QC son los de asegurar que: 1) las propiedades de las materias primas y de los productos finales cumplan con las especificaciones definidas y 2) haya consistencia de las propiedades del producto entre los distintos lotes. Las especificaciones son establecidas por 1) protocolos internacionales, 2) agencias gubernamentales reguladoras, 3) consumidores, procesadores secundarios y vendedores al por menor; 4) los gerentes de compañías procesadoras. Las especificaciones, los análisis y evaluación de alimentos y drogas son diseñados para aumentar la seguridad de los consumidores y la efectividad dentro de las condiciones prescritas para su uso.

Más de 8000 alimentos procesados y 7000 drogas aprobadas, se producen comercialmente en Estados Unidos y Europa junto a cuantías no conocidas de alimentos y drogas tradicionales en otros continentes.

Un compendio de todos los procedimientos propuestos para el QC podría llenar muchos CD-Roms. Este artículo ofrece sólo una mirada a las tendencias y prácticas del presente. La bioingeniería debe de asegurar que materiales de construcción sean compatibles con materiales biológicos para ser procesados. Los equipos para el procesamiento

deben ser de fácil limpieza y esterilización, si fuere el caso.

Sistemas en línea

El análisis de muestras tomadas al azar de productos finales en un laboratorio de control de calidad son gradualmente remplazadas por sistemas de control que utilizan sensores en línea, sondas y monitores que continuamente evalúan propiedades críticas. Cuando se detecta algo anormal, una señal de servomecanismo corrige el proceso. Todas las determinaciones en línea se registran en un computador.

Más de 100 artefactos determinan tasas de flujo, viscosidad aparente y varias propiedades reológicas. Otros registran temperatura, presión y gradientes RH. Varias propiedades críticas son evaluadas por cambios en la conductividad eléctrica o por la constante dieléctrica. Sensores químicos responden a cambios de pH, iones específicos, radicales orgánicos e impurezas. Los biosensores emplean bacterias inmovilizadas, enzimas, reacciones antígeno-anticuerpo y sondas de ADN. Por análisis multivariado de respuesta de mezclas aromáticas, una nariz electrónica puede detectar olores deseables o indeseables.

Los métodos de espectroscopia en línea son demasiados y diversos para ser catalogados. El ultrasonido detecta la distribución del tamaño de las partículas, daño de la emulsión y varios otros adulterantes. Rayos cercanos al infrarrojo pueden ser calibrados para determinar humedad, proteínas, lípidos y varios otros componentes. La *Resonancia Magnética* es un avanzado método espectroscópico, basado sobre las diferencias en las propiedades magnéticas del núcleo atómico cuando son puestos en un campo magnético.

El campo induce diferentes niveles de energía entre protones alineados con el campo, y protones alineados en contra del mismo. La RM, más ampliamente usada para diagnosticar defectos en el cuerpo humano, ahora es aplicada para detectar infecciones en comidas y drogas empacadas

asépticamente. Este procedimiento no es destructivo y ofrece una inspección del 100% de material biológico crítico.

Por métodos inmunológicos se pueden pegar marcas enzimáticas a los anticuerpos para reaccionar específicamente con patógenos, de ahí el nombre de "ensayo de inmunoenzimático" (ELISA). Sistemas automatizados de ELISA están basados en una técnica de tirillas desarrollado originalmente para detectar embarazo.

Un sensor ideal debe ser exacto, de respuesta segura, robusto y tolerante a las condiciones de procesamiento, fácil para instalar y mantener, no costoso en relación con el valor del producto. La RM y otros sistemas costosos son económicos para la farmacéutica pero son generalmente muy costosos para la mayor parte de la industria procesadora de alimentos.

Los sistemas de control en línea son la responsabilidad de los bioingenieros de producción y de los microbiólogos y los bioquímicos de control de calidad. Muchos sensores y sondas en línea determinan una reacción o respuesta indirectamente relacionada a la propiedad crítica para la seguridad y eficiencia del producto. Por ende, la bioingeniería debe de comprender la relación entre la respuesta registrada y la propiedad crítica del producto a ser determinado. Los sensores y sus respuestas deben ser sistemáticamente chequeados y correlacionados con métodos de determinación directa.

Control de calidad (QC) y organismos modificados genéticamente (MG)

El uso de organismos para la síntesis de agentes farmacéuticos y la complejidad de las tecnologías de procesamiento requiere cambiar los patrones de los procesos y del control de los productos. Adicionalmente, para asegurar la seguridad y efectividad del producto, los sistemas de control deben caracterizar y monitorear los organismos usados, las condiciones del cultivo celular, la reacción y los procesos de recuperación y purificación. El QC de productos biológicos producidos por virus, microbios, plantas y células de insectos y de

mamíferos es más complicado que en el caso de sustancias farmacéuticas aisladas de plantas medicinales o sintetizadas químicamente.

El análisis exacto de proteínas sintetizadas por ADN recombinante en organismos MG es una prioridad importante. El progreso es evidente en la automatización de electroforesis, análisis de aminoácidos y secuenciación de genes. La cromatografía líquida de alta presión, acoplado a espectrometría de masas e inmunquímica está ampliando las fronteras del análisis de proteínas. La robótica aunque relativamente lenta, es útil para actividades tediosas como marcajes radioactivos. Se necesitan con urgencia métodos confiables para determinar cantidades mínimas (picogramos) de posible ADN oncogénico en cultivo de células de mamíferos.

El futuro de la bioingeniería

De los datos suministrados por los estudios sobre biotecnología regional de Ernst y Young y de otras publicaciones y discusiones con ejecutivos de la industria biotecnológica, es claramente evidente que la demanda de bioingenieros y biotecnólogos excede la oferta presente y predicha. Un estudio pronostica que durante la próxima década las oportunidades industriales para bioingenieros se incrementarán en un 80% y para biocientíficos para la investigación y el desarrollo cerca de un 60%. Desde mediados de la década del 70 la moderna industria de la biotecnología ha generado más de 100 nuevas drogas y vacunas.

En el año 2000, la inversión mundial en biotecnología llegó a 37 mil millones de dólares que, acorde con un estudio reciente, hecho en Canadá, se espera que se incremente en un 30% en el futuro cercano. De acuerdo con el informe de la compañía McKinsey la investigación y el desarrollo industrial de la biotecnología resulta muy atractiva para el capital especulativo o de alto riesgo, que en Canadá está invertido en un 90% en el sector salud.

Bien que estas predicciones sean precisas o no, la expansión y la diversificación de la biociencia y las bioindustrias parecen inevitables si se tiene en cuenta que la mayoría de los gobiernos europeos y norteamericanos declaran que la salud, la seguridad

alimentaria y la protección del ambiente con respecto a la salud humana y animal son las mayores prioridades.

Cuando los productos farmacéuticos provenían principalmente de plantas y químicos sintéticos, los ingenieros de las fábricas eran principalmente ingenieros químicos. Ahora es evidente que la clásica ingeniería química es inadecuada para los procesos modernos y avanzados de biosíntesis, extracción, aislamiento y purificación de productos biológicos producidos por cultivos celulares y organismos modificados genéticamente.

Las calificaciones académicas y la experiencia necesaria en los bioingenieros industriales están cambiando rápidamente. Para proveer el conocimiento y las pericias necesarias, las universidades deben evolucionar de la unidisciplinariedad tradicional y de los departamentos dedicados a especializaciones estrechas, a las unidades integradas e interdisciplinarias.

El Biocentro Interdisciplinario de Manchester (MIB) es una muestra de cómo la Academia (docencia e investigación) debe organizarse en el futuro. En una edificación, con un diseño nuevo, el MIB contratará biofísicos, bioquímicos, matemáticos, bioingenieros dedicados a la computación, y analistas de sistemas. Los bioingenieros, en conjunto con los profesionales de otras áreas, deben trabajar en forma cooperativa desde la síntesis temprana, hasta los procesos industriales; todo estará integrado en una organización ordenada por los analistas de sistemas con entrenamiento en matemáticas. Una evolución académica hacia una docencia, y una investigación y producción interdisciplinarias, es esencial para todas las biociencias y las biotecnologías: medicamentos, alimentos y todo lo demás de lo cual depende una vida saludable.

Si se tiene en cuenta la tasa de expansión y de diversificación de la biociencia, los departamentos universitarios se beneficiarían emulando a las escuelas de negocios ofreciendo cursos cortos e intensivos para capacitar a los biotecnólogos y a los bioingenieros en forma continua para actualizar sus conocimientos y

sus habilidades. Para satisfacer las necesidades crecientes de las bioindustrias modernas, las universidades deben evaluar en forma crítica y, en algunos casos reestructurar su organización departamental, su currículum y sus programas de investigación.

Una cita ilustrativa de René Descartes, en el “Discurso del método”, parece aplicable y apropiada: “Todo lo que ya se sabe es prácticamente nada en comparación con lo que falta por descubrir... Podríamos liberarnos de una infinidad de enfermedades del cuerpo y de la mente, si tuviéramos el conocimiento sobre las causas y sobre los remedios que provee la naturaleza”.

Cronología del desarrollo de biotecnologías relacionadas con alimentos y medicamentos

Antes de Cristo (AC)

4to./3er. Milenios:

- Los egipcios desarrollaron el molido de granos, la panadería y la fermentación.

3er. Milenio:

- El emperador chino Fu-Hsi propuso los principios de la alimentación saludable del Ying-Yang.
- El chino Shen-Yung inició la acupuntura y el uso de las drogas naturales.
- Prescribían 1800 productos biológicos y químicos.
- Los egipcios y los sumerios preservaban la leche y las verduras mediante fermentación ácida.

2do. Milenio:

- Los egipcios prescribían remedios obtenidos de plantas para la artritis reumatoidea, para la diabetes y para la schistosomiasis.
- Los sumerios trataban las enfermedades hepáticas, la gonorrea, los infartos y la escabiosis.
- Los chinos destilaron etanol y utilizaron esponjas quemadas (yodo) para el bocio.

1er. Milenio:

- Deseccación de la papa mediante congelación de secamiento al aire libre, en los Andes americanos.

Siglos V y IV:

- La promesa hipocrática, 70 tratados de medicina y 300 remedios.

Siglo IV:

- Aristóteles clasificó las plantas y los animales conocidos.
- Teofrasto escribió la historia de las plantas.
- (La palabra griega 'fármaco' significa tanto medicina, como veneno).

Siglo II:

- Dioscórides, padre de la materia médica prescribió más de 600 drogas y remedios.
- Los romanos inventaron el molino hidráulico.

Después de Cristo

Siglo II:

- Galeno de Pérgamo: muchas drogas, conocidas como galenicales.
- Se fundó la alquimia en Alejandría y continuó hasta el siglo XVI.
- Los alquimistas, con la influencia de asociaciones cromáticas y morfológicas (por ejemplo: vino rojo y carne roja como generadores de sangre saludable; Vino y carne blanca productores de anemia). El azafrán era prescrito para la ictericia y las hojas con forma de pulmón, como las del "lungwort" que es una planta con hojas moteadas en forma similar al pulmón, para las enfermedades respiratorias.

Siglos X y XI:

- Los persas inventaron el molino de viento.
- Avicena tradujo a Aristóteles, a Dioscórides, a Galeno y a otros griegos al árabe.
- La materia médica de los árabes: plantas, extractos de madera y de corteza de árboles.

Siglos XV y XVI:

- Primeros textos médicos sobre laxantes impresos en la imprenta de Gutemberg.
- Paracelso practicó la alquimia y la medicina y describió el láudano y el opio.
- Las drogas fueron clasificadas según su función: hipnóticos (opio, jugo de "popy", atropina a partir de la belladona), analgésicos, antipiréticos (corteza de suace "willow" (salicaceae), láudano, estricnina); laxantes (aceite de castor, senna);

eméticos (emético de tártara); diuréticos (digital, más tarde usada para alteraciones cardíacas).

- Derivados del cobre, del mercurio, del antimonio y del azufre –las drogas maravillosas del Renacimiento. El mercurio para la sífilis, más tarde asociado a toxicidad neurológica.
- Se imprimió la primera Farmacopeia mundial, en Augsburg.
- El antimonio (el emético de Tártara) se convirtió en la panacea. Más adelante se demostró que causaba colapso cardiovascular.

Siglo XVII:

- El rey Jaime I creó la sociedad de boticarios del Reino Unido.
- Se descubrió la digital en el Reino Unido –Digital, un remedio casero utilizado en el campo para la hidropesía.
- Thomas Sydenham, un médico de Birmingham hizo la diferencia entre la escarlatina y el sarampión.
- William Harvey describió el corazón como el que estimulaba la circulación y midió el flujo sanguíneo.
- Una corteza del Perú, llevada a Europa por los jesuitas, era útil contra la malaria (literalmente, mal aire) y luego se descubrió que contenía quinina.
- Robert Hooke (el mismo de la Ley de Hooke: relación entre estrés y fuerza en el material elástico) describió las estructuras celulares del corcho y de varios tejidos de plantas.
- Antón von Leeuwenhoek, de Holanda, inventó el microscopio (con una magnificación de 30x). Describió corpúsculos en la sangre, células en peces y animáculos (protozoarios) presentes en materia orgánica de charcas.
- En 1664 Thomas Bilis, de Oxford) describió el cerebro humano y los nervios craneales.
- En 1670, el suizo Kaspar Bauhin clasificó las plantas superiores en géneros y especies.
- En 1679 Hamm, de Holanda, descubrió los espermatozoides.

- En la década de 1690 se hizo el primer herbario de plantas de Norteamérica por parte de médicos inmigrantes en Canadá. Se hicieron también los primeros estudios de plantas medicinales utilizadas por los aborígenes.

Siglo XVIII:

- Linneo, de Suecia, formuló el sistema taxonómico para la clasificación de plantas y animales, este sistema fue perfeccionado más tarde por Antoine de Jussieu, para las plantas y por Georges Cuvier, para animales.
- Edward Jenner observó que las ordeñadoras inglesas eran inmunes a la viruela de la vaca. Esto lo llevó a desarrollar un método refinado, con dosis controladas de suero de las pústulas. Este procedimiento es más seguro que los modelos asiáticos más antiguos. (Vacca del Latín, significa vaca).
- En 1763 el extracto de la corteza del sauce se usó para aliviar el dolor artrítico y el reumatismo (El ácido salicílico se aisló un siglo más tarde).
- El químico farmacéutico Pelletier aisló un emético de la ipecacuana, la estricnina de un árbol indú (género *Strychnus*), morfina de la semilla del opio, brucina de angostura, quinina de la corteza peruana, cafeína de los granos de café, veratrina (jervin) del heleboro.
- Spallanzani en Italia esterilizó alimentos y materiales orgánicos mediante calor y sellado hermético de recipientes. Este mismo investigador demostró la fertilización de los huevos por los espermatozoides.
- En 1798 Thomas Malthus, en su “ensayo sobre la población” pronosticó que el crecimiento de la población excedería la disponibilidad de alimentos.
- La farmacia se consolida como una profesión mediante la combinación del arte de los boticarios con la botánica y la química.
- Primera cátedra de farmacología en Dorpat, en Estonia, para estudiar efectos terapéuticos, toxicológicos, fisiológicos y botánica.

Siglo XIX:

- Humphrey Davy descubrió el efecto anestésico del óxido nítrico.

- Michael Faraday descubrió el efecto anestésico del éter.
- Rudolf Virchow diagnóstico y describió leucemia, trombosis, embolismos.
- Hipótesis de Virchow: Las células son las últimas unidades de toda vida orgánica y de todo disturbio patológico.
- Teoría celular de Virchow de la coincidencia con la teoría atómica de la física.
- Los estudios de química analítica más avanzados realizados por Virchow son la base de la farmacología: la composición química se relaciona con la función terapéutica.
- Aislamiento del primer alcaloide terapéutico: la morfina, 1806; la estricnina, 1818, la quinina, 1820.
- 1816, G. Cuvier (francés) categorizó los animales en cuatro clases: *Vertebrata*, *Mollusca*, *Articulata* y *Radiata*.
- 1832, J. von Liebig (alemán) demostró que el hidrato de cloral induce sueño.
- 1820, Braconot (francés) hidrolizó gelatina para producir glicina y obtuvo glicina a partir de carne y lana.
- 1838, Berzelius (sueco) acuñó el nombre proteína (del Griego Πρωτεος – Proteos: “que viene primero”) para los compuestos nitrogenados orgánicos.
- 1846, von Liebig aisló tirosina.
- 1860-1900, se aisló la mayoría de los otros aminoácidos esenciales. La treonina fue la última, en 1930.
- 1840-50s, J. von Liebig reconoció proteínas, lípidos, carbohidratos y varios minerales, como esenciales para la nutrición animal y humana.
- 1854, Lawes y Gilbert (ingleses) demostraron diferencias entre el valor nutritivo de las proteínas vegetales en la nutrición de cerdos.
- 1825, F. B. Raspall, utilizando yodo como colorante reveló la distribución del almidón en las células de las plantas. A este investigador se le reconoce como el fundador de la histoquímica.
- 1828, Friedrich Wholer, sintetizó urea a partir de isocianato de amonio inorgánico.
- 1827, K. E. von Baer (estoniano) describió el huevo de los mamíferos.
- 1830, Robert Brown (escocés) describió el núcleo en las células de las plantas.

- 1838, M.J. Schleiden y Theodor Schwann (alemanes) reconocieron cooperativamente la similitud entre el núcleo de la célula vegetal y la célula animal.
Desde los primeros años de la década de 1830 se activó el interés por la citología.
- 1840-80, descubrimiento progresivo de los cromosomas naturalmente sin color, se hicieron visibles con tinciones químicas de afinidad selectiva.
- 1840-60s, se hacen varios reportes en el sentido de que los organismos se desarrollan mediante división celular repetida. Las células orgánicas consisten en núcleos embebidos en protoplasma.
- 1840s, William Perkin (inglés) tratando de sintetizar quinina a partir de sulfato de anilina produjo el primer colorante sintético: la mauveína, que fue la base de la primera industria europea de colorantes.
- 1847, J.Y. Simpson (de Edimburgo) óxido nitroso, éter y cloroformo como anestésicos.
- 1855, Nathaniel Pringsheim (alemán) reportó la fusión del espermatozoide con el ovocito, con el resultado de una célula diferenciada en un organismo nuevo.
- 1870s, E. Strasburger and Oskar Herrwig (alemanes) describieron: 1) la división del núcleo, 2) fusión de dos núcleos cada uno de un padre.
- 1858, A.R. Wallace (inglés), propuso la teoría de la evolución-trasmiteda a Charles Darwin.
- 1859, Charles Darwin "sobre el origen de las especies por medio de la selección natural".
- 1850s, Químicos alemanes y el desarrollo de las industrias farmacéuticas.
- Síntesis química de medicamentos. Entre los primeros el nitrato de amilo para el tratamiento de la angina de pecho.
- Se sintetizaron alcaloides como la atropina, la cocaína y la nicotina.
- 1870, Veronal (fenobarbital) sintetizado por Emil Fischer.
- 1835, Agostino Bassi (italiano) reportó una enfermedad del gusano de seda causada por microhongos.
- 1860s, Casimir Davaine (francés) identificó bacterias en sangre de animales infectados con ántrax.
- 1860s, Louis Pasteur (francés) probó que los microorganismos son la causa y no el resultado de la fermentación en materia en descomposición.
- 1860s-80s, Pasteur reveló la relación entre bacterias y enfermedad estudiando otras causas de enfermedad del gusano de seda. Demostró también que las bacterias son causa de la acidificación de la cerveza. Las cervecerías Whitbreads del Reino Unido usan por primera vez el microscopio para el control de calidad.
- 1860s, Robert Koch (alemán) desarrolló tinciones selectivas para identificar microorganismos con la ayuda del microscopio.
- 1882, Koch identificó el *Mycobacterium tuberculosis* como causa de la tuberculosis pulmonar. Los postulados de Koch: 1) aislamiento y cultivo del organismo, 2) infección de ratones con el organismo aislado y 3) recuperación del agente a partir del tejido de los ratones infectados artificialmente.
- 1867, Joseph Lister (cirujano inglés) uso fenol para desinfectar las heridas.
- 1870, C.J. Eberth (alemán) sentó las bases para la virología al filtrar la bacteria del ántrax de la sangre de los animales infectados por Pasteur. Este último inició el diagnóstico de las enfermedades virales.
- 1866, Gregor Mendel identificó las características hereditarias en diferentes variedades de guisantes. Estos resultados se ignoraron hasta 1900 cuando un científico de Estados Unidos hizo el redescubrimiento.
- 1880. Primeras industrias farmacéuticas en el Reino Unido. La mayoría de actividades en investigación y desarrollo eran realizadas en laboratorios oficiales a diferencia de Alemania: donde la mayoría eran realizadas en industrias privadas. Burroughs Wellcome, los más activos en investigación en el Reino Unido.
Las Compañías farmacéuticas tratadas con sospecha en Estados Unidos (Los farmacólogos industriales fueron excluidos hasta 1941 de la Sociedad Americana de Experimentación Farmacológica).
- 1883, Johann Kjeldahl (holandés) desarrolla un método analítico para determinar el nitrógeno en las proteínas.

- 1890s, aislamiento de sustancias activas en órganos endocrinos: suprarrenina y tiroidina.
- 1890s, Paul Ehrlich demuestra la afinidad de varias células por colorantes particulares, permitiendo por medio de tinción, la identificación microscópica de microorganismos y células de varios órganos. Ehrlich demostró la afinidad entre algunas células y ciertas drogas. El sintetizó el salvarsan (arsfenamina) y neosalvarsan (neoarsfenamina) efectivas contra la *Spirochaeta pallida* el patógeno infeccioso causante de la sífilis.
- Pocos avances adicionales se hicieron en quimioterapia, hasta el desarrollo de las sulfas (1930s) y los antibióticos (1940s).
- Científicos de la Universidad de Edimburgo determinaron la composición de varios alcaloides y la farmacología de la estricnina, codeína, morfina, atropina y derivados.
- La quimioterapia comenzó con el descubrimiento y el control terapéutico de organismos patógenos. Se desarrollaron vacunas contra la viruela bovina, el cólera, el tifo y la fiebre tifoidea.
- Síntesis *in vivo* y extracción de hormonas a partir de tejidos animales.
- Extractos de tiroides alivian la mixodemia; extractos adrenales incrementan la presión sanguínea.
- Tejidos vivos usados para monitorear actividad terapéutica, para control de calidad.
- 1895, descubrimiento de los rayos x por Roentgen, aplicados al diagnóstico.
- Experimentos en animales complementaron los estudios *in vitro* y estudios empíricos en pacientes humanos.
- A principios de los 1900 Emil Fischer (alemán) sintetizó péptidos de cadena larga hasta 18 aminoácidos.
- 1914, aislamiento de la tiroxina.
- 1921, en Toronto: aislamiento de la insulina a partir de islotes de Langerhans en páncreas porcino.
- Vacunación a gran escala en el Reino Unido contra difteria, tétano, fiebre amarilla y la viruela.
- 1900-1930s, adaptación a condiciones ecológicas por mutación en varios organismos.
- 1927, H.J. Mueller induce aceleración de mutaciones por irradiación con rayos X, rayos ultravioleta, y emanaciones radioactivas. Inducción de mutaciones por metil metano sulfonato.
- Duplicación de cromosomas en plantas por acción de la colchicina, un alcaloide extraído a partir de semillas y estolones del azafrán.
- 1929, Alexander Fleming descubre la penicilina accidentalmente (Los antropólogos describen mucho antes como los primitivos de la Micronesia frotaban hongos tomados de los árboles en sus heridas, para evitar infecciones.
- 1920s, colorantes como antimicrobianos.
- 1935, la compañía Farmacéutica Bayer (Alemania) desarrolla las Sulfas, diversificadas por May y Baker en el Reino Unido.
- 1939, aislamiento de la cortisona.
- 1939, Florey y Chain cultivan *Penicillium notatum* y aíslan la penicilina. Aislamiento de otros antibióticos eficientes contra Streptococci, Staphylococci, Meningococci, Gonococci y Pneumonococci patogénicos.
- 1930s/1940s, uso de pesticidas químicos para atacar los vectores de la malaria y del tifo.
- 1930s, Frederick Hopkins reporta las primeras vitaminas.
- 1955, desarrollo de la vacuna de Salk contra la polio.
- 1950-70s, cruce de especies sexualmente incompatibles por medio de hibridación somática (fusión de células totipotentes), rescate de embriones, cultivos celulares y tejidos.
- 1953, Watson y Crick proponen la estructura del ADN como una doble hélice.

Siglo XX:

- Reconocimiento de que la teoría de la herencia de Mendel, es aplicable en plantas y animales.
- Los cromosomas están compuestos de genes que controlan el sexo y los caracteres biológicos de los organismos. T.H. Morgan (estadounidense) dilucida la naturaleza y la función de los genes trabajando con *Drosophila* spp.
- Desde 1900 hasta hoy, se realizaron más progresos científicos en farmacología y biociencias que en los 5000 años anteriores.
- Los remedios simples fueron reemplazados por aislados purificados, derivados y fármacos sintéticos.

- 1973, primer gen clonado.
 - 1974, primer gen clonado, expresado en un sistema bacteriano foráneo. Primer hibridoma creado.
 - 1974, conferencia Asilomar estadounidense propone guías de seguridad en la investigación con ADN recombinante.
 - 1976, Genentech – primera compañía especializada en biociencias, en explotar la investigación con ADN recombinante.
 - 1978, el gobierno del Reino Unido crea el Grupo de Vigilancia en Manipulación Genética (GMAG).
 - 1978, creación de la Comisión Presidencial Estadounidense para Estudios de Ética en Medicina e Investigación Biomédica.
 - 1980, la Corte Suprema establece que los microorganismos podrían ser patentados bajo las leyes estadounidenses.
 - 1980, la venta pública de acciones de Genentech registró su precio más alto, en la bolsa de Nueva York. El precio cambió de 35 a 89 Dólares en 20 minutos.
 - 1980, primera vez que se usa el término genómica.
 - 1981, se crean ocho nuevas compañías especializadas en Biociencia y biotecnología en Estado Unidos.
 - 1980s/90s, la Institución Reckefeller y el Instituto Internacional para la Investigación en Arroz desarrollaron medio transgénicos para transferir resistencia entre *Oryza* silvestre y cultivado. También se crearon otros alimentos transgénicos.
 - 1982, se aprobó la primera vacuna de ADN recombinante para la colibacilosis en Europa y se aprobó también el uso de la insulina recombinante en Estados Unidos e Inglaterra.
 - 1992, el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos crea la oficina para medicinas alternativas.
 - 1994, el acta de educación en suplementos dietéticos, en Estados Unidos definió legalmente como suplementos alimentarios y medicinales a las vitaminas, los minerales, hierbas, aminoácidos, y otros metabolitos y extractos de origen vegetal.
 - Al final de los 90s. Se logró un mejor entendimiento de: 1) la genómica –para la clasificación molecular de las especies, 2) la bioinformática –con bancos de datos y su procesamiento para análisis genómicos, 3) transformaciones genéticas –varias técnicas de transferencia de genes entre especies no relacionadas, 4) cruzamiento molecular –para la identificación y translocación de propiedades biológicas útiles, por medio de marcadores, 5) identificación y diagnóstico – de agentes patógenos por asistida por marcadores, 6) se mejoraron las vacunas de ADN recombinante para humanos, animales, plantas y peces.
 - 1998, se aislaron por primera vez, células madres embrionarias de fetos abortados.
- Siglo XXI:
- 2000, se terminó la secuenciación del genoma humano.
 - 2001, el presidente de los Estados Unidos estableció el Consejo de Investigación en Células Madre. En este mismo año se estimó que un tercio de los estadounidenses compran remedios herbarios en lugar de drogas prescritas (para resfriados, influenza, disturbios gastrointestinales, artritis y osteoartritis, diabetes, hipertensión, aterosclerosis, asma, depresión, cáncer y VIH/SIDA). La dificultad de las medicinas herbarias es la inadecuada estandarización. Los nutraceuticos se definen como alimentos que contienen sustancias farmacológicamente benéficas. No existe en Estados Unidos una Ley que se refiera específicamente a remedios herbarios.

Referencias sobre tecnologías relacionadas

Biotechnología

Ernst & Young. Annual regional biotechnology reviews. Oxford, UK : Oxford Business Publications. Bioscience Engineering: BBSRC review of biochem eng. (1999) Swindon, UK: (British) Biotechnology & Biological Sciences Research Council.

Building long-term capability. (1996). Ottawa: Canadian Human Resources Study in Biotechnology Human Resources Development Canada.

Leading in the next millennium. (1998). Ottawa: Rept of the National Biotechnology Advisory Committee Industry Canada.

Annual reports of the NRC Biotech Research Inst. Ottawa: National Research Council of Canada.

Biotechnology: opportunities & constraints. (1985). Ottawa: Intl Devt Res Centre (IDRCMR 110e).

European Union Council Directives on biotechnology. Rue de la Loi 200, B-1049, Brussels: EU.

Good Manufacturing Practice, Position Statement on Genetic Modifications. British Inst of Food Sci and Tech, London: EU.

Ismael Seraglio & Persley G J. Promethean Science: Agriculture, Biotechnology, Environment. CGIAR, World Bank, Washington DC.

Ernst & Young. Focus on fundamentals: the biotechnology report. Ernst & Young L L P, NY.

European Commission. Life sciences and biotechnology: A strategy for Europe. E C Publications, Luxembourg.

Doyle, John J & Persley G J. Enabling safe use of biotechnology: ED S Series No 10. (1996). World Bank, Washington DC.

FAO/WHO. Strategies for assessing the safety of foods produced by biotechnology. (1991). FAO, Rome.

IFST(UK). Guide to food biotechnology. (1996). Inst Food Sci and Tech, UK.

J of Pharmagenomics. Advanster Communicatiosn. Edison, NJ.

Revistas de Biotechnología

Biotechnology & Bioengineering. NJ: John Wiley.

Enzyme & Microbiology Technology. Elsevier Press.

Trends in Biotechnology. Elsevier.

Biochemical Engineering Journal. John Wiley.

Journal of Chemical Technology & Biotechnology. Elsevier Science Press.

Food & Bioproducts Processing. Transactions of the Institute of Chemical Engineers UK.

J Biotechnology. Elsevier.

Bioprocess & Biosystems Engineering. Springer.

Biotechnology Progress. American Chemists' Society.

BioCanada 2000. Montreal: Montreal Business Magazines.

Históricas

Gribbin, J. (2002). Science: a history. Penguin Books, UK.

Mees, C.E.K. (1947). The path of science. New York: John Wiley.

Boorstin, D.J. (1998). The seekers. New York: Random House.

Boorstin, D.J. (1993). The creators. New York: Vintage Books, Random House.

Boorstin, D.J. (1985). The discoverers. New York: Vintage Books, Random House.

Rose, S. (1976). The chemistry of life. UK: Penguin Books.

Dixon, B. (1976). What is science for? UK: Penguin Books.

Jacob, H.E. (1954). Sechstausend Jahre Brot. Hamburg: Rowohit Verlag GMBH.

Corran, H.S. (1975). A history of brewing. London: David and Charles.

Walton, J., Barondess, J.A., & Lock, S. (Eds.). (1994). The Oxford medical companion. Oxford University Press.

Duffin, J. (1999). History of medicine. University of Toronto Press.

Porter, R.W. (1997). The greatest benefit to mankind: a medical history of humanity. New York: W.W. Norton & Co.

Bynum, W.F., & Porter, R. (Eds.). (1993). Companion encyclopaedia of the history of medicine. London: Routledge.

Sonnedecker, G. (Ed.). (1976). Kremers and Urdang's history of pharmacy Philadelphia: Lippincott.

De Burgh, W.G. (1947). The legacy of the ancient world. London: McDonalds & Evans.

Tacitus, Cornelius. (1956). The annals of Imperial Rome. Penguin Classics.

Livius, Titus. (1960). The early history of Rome. Penguin Classics.

Tannahill, Reay. (1973). Food in history. New York: Stein & Day.

Root, Waverly. (1980). Food. New York: Simon & Shuster.

Porter, R., & Teich, M. (Eds.). Drugs and narcotics in history.

Cambridge University Press.

Magner, L.N. (1994). A history of the life sciences. New York: M. Dekker.

Porkert, M., & Ullmann, C. Chinese medicine: its history, philosophy and practice. New York: W. Morrow.

Otros artículos de Joseph H. Hulse:

Science, Agriculture and Food Security. (1995). National Research Council of Canada.

Ethical issues in biotechnologies and international trade. (2002).

Journal of Chemistry, Technology and Biotechnology, 77, 607.

Opportunities for industrial bioengineers. (2001).

Food Science and Technology, 15, 34; Opportunities for industrial bioengineers. (2002). Food Science and Technology, 16, 34.

Biotechnologies: new homes for an old dilemma. (1984). Journal of the Canadian Institute of Food Science and Technology, 17(3), iii.