



# **Estudio de Situación y Prospectiva en las áreas de Biotecnología en Ciencias de la Salud y Materiales Avanzados**

**Departamento de Ciencia, Tecnología y Universidad**

**Dirección General de Investigación, Innovación y Desarrollo**

Zaragoza, febrero de 2006

# Tabla de Contenido

1. Área de Biotecnología .....	3
1.1. Introducción .....	3
1.2. Alcance del Estudio .....	6
1.3. Metodología del Estudio .....	7
1.3.1. Elección del Sistema de Medida: El uso de Tecnologías Críticas. ....	7
1.3.2. Trabajo de Campo .....	9
1.4. Situación de la Biotecnología en Aragón. Comparación con otras Comunidades Autónomas....	11
1.4.1. Grupos entrevistados.....	11
1.4.2. El Centro de Investigación y Tecnología Agroalimentaria (C.I.T.A) .....	23
1.4.3. Estado de situación de la Biotecnología en la Comunidad Autónoma de Aragón en relación al resto de Comunidades Autónomas .....	26
1.5. Presente y Futuro en la utilización de Tecnologías Críticas en Biotecnología.....	37
1.5.1. Análisis de las Tecnologías.....	39
2. Área de Materiales Avanzados.....	41
2.1. Introducción .....	41
2.2. Conceptos Esenciales .....	43
2.2.1. Los Biomateriales .....	43
2.2.2. Tecnologías de Modificación y Tratamiento .....	44
2.3. Situación de la Investigación en Materiales Avanzados en Aragón. Comparación con otras Comunidades Autónomas .....	50
2.3.1. Grupos Entrevistados .....	50
2.3.2. Estado de situación de los Biomateriales en la Comunidad Autónoma de Aragón en relación al resto de Comunidades Autónomas .....	52
2.3.3. Situación en España .....	57
2.3.4. Escenarios de Futuro .....	63
2.4. Aplicaciones específicas de los materiales avanzados a la Biotecnología.....	65
2.5. La transferencia de Tecnología. La OTRI de la Universidad .....	67
2.6. Las iniciativas de Apoyo a la creación de Empresas.....	69
2.7. Propuestas agrupadas de los informantes clave. Biotecnología.....	70
2.8. Propuestas agrupadas de los informantes clave. Biomateriales.....	72
3. Conclusiones y Recomendaciones.....	74
3.1. Conclusiones .....	74
3.2. Recomendaciones .....	76

# 1. Área de Biotecnología

## 1.1. Introducción

Desde el comienzo de las investigaciones sobre el genoma humano, el gran objetivo ha sido que las nuevas tecnologías y los resultados provenientes de su aplicación se encuentren disponibles rápidamente para la comunidad científica, en beneficio de las personas. Es decir, servir al interés público a través del conocimiento de la biología humana.

El desarrollo de estas nuevas tecnologías lleva consigo el declive en ciertos sectores productivos y el nacimiento impetuoso de nuevas áreas de actividad industrial y de prestación de servicios sociales. En estos momentos se producen descubrimientos científicos constantemente y rápidamente aparecen innovaciones en procesos o productos basados en el mismo.

En determinadas áreas prioritarias todo esto obliga a intensificar los esfuerzos encaminados a la generación de tecnologías innovadoras, favoreciendo los sistemas ciencia-tecnología-industria. Una relación estrecha y fluida entre los sistemas gubernamentales de investigación, las universidades y las empresas es condición necesaria para el funcionamiento de los sistemas de innovación.

El diccionario en Internet EURODIC AUTOM (OCDE 2001) define la Biotecnología como *“toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos para usos específicos”*.

Actualmente, las áreas de mayor relevancia en Biotecnología en el sector de ciencias de la salud son las llamadas tendencias tecnológicas y se han clasificado en cuatro grupos atendiendo a su objetivo final:

1. Diagnóstico molecular y pronóstico de enfermedades
2. Desarrollo de fármacos
3. Terapia celular e ingeniería genética de tejidos
4. Terapia génica y vacunas genéticas

### **Diagnóstico molecular y pronóstico de enfermedades**

El concepto de enfermedad está cambiando y hoy en día constituye el conjunto de afecciones sobre un tejido o un órgano. En el futuro esa definición no representará más que un conjunto de síntomas, caracterizando la enfermedad por el fenotipo molecular de la célula. o lo que es lo mismo, las enfermedades se clasificarán basándose en la expresión génica anormal que se produzca en las células afectadas.

El diagnóstico clínico de una enfermedad se realiza en base a una precisa anamnesis de la persona, una exploración clínica y una serie de pruebas complementarias. El diagnóstico molecular nos puede permitir realizar un diagnóstico “subclínico” de la enfermedad cogiendo la enfermedad en un estado más precoz e incluso en una fase previa a la aparición de las alteraciones clínicas o las modificaciones bioquímicas que suelen indicar el inicio de una enfermedad.

Actualmente las técnicas moleculares son una herramienta imprescindible para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas así como para el estudio epidemiológico. La valoración y uso de estas nuevas técnicas en diagnóstico y epidemiología molecular permite el solucionar problemas de Salud Pública que en algunos casos causan una enorme alarma social.

La detección de anomalías genéticas características de una enfermedad puede afectar a tres niveles:

- Alteraciones en el DNA (modificaciones del genoma)
- Alteraciones en la transcripción del ARNm (modificaciones del transcriptoma)
- Alteraciones en la constitución de las proteínas (modificaciones del proteoma)

Para realizar el diagnóstico molecular de una determinada enfermedad se suelen utilizar técnicas como la PCR (Polimerase Chain Reaction), Southern Blot, Northern Blot, secuenciación, etc... que nos pueden dar una información precisa sobre un determinado gen. Pero en los últimos años todas estas técnicas de diagnóstico están siendo relegadas por los microarrays de DNA y Biochips que pueden analizar con gran precisión miles de genes en un solo ensayo.

### **Desarrollo de fármacos**

El primer paso para la elaboración de un fármaco nuevo es saber elegir correctamente una diana apropiada frente a la que dirigir el nuevo medicamento. Después de ello hay que localizar un candidato entre todos compuestos naturales y sintéticos disponibles, para lo cual hay que realizar un correcto cribado entre ellos atendiendo a criterios bioquímicos y celulares. Aquellos fármacos que dan una respuesta positiva en la primera ronda de cribado son los llamados "hit" primarios. Estas moléculas son sometidas a varias pruebas farmacológicas y fisicoquímicas y si pasan este filtro, un "hit" se convierte en un "lead" o compuesto cabeza de serie. Estos posibles fármacos después de una serie de pruebas biológicas, pasan a la fase de ensayo clínico. De todos ellos, algunos superan esta fase y después de aproximadamente 12 años desde que se creó el "lead" este se convierte en fármaco. El principal reto de la industria farmacéutica es aumentar el número de "lead" anuales y disminuir el ciclo de I+D de 12 a 7 años aproximadamente. Para ello es fundamental conocer las bases moleculares de las enfermedades humanas más prevalentes, identificando las dianas moleculares críticas en las rutas que controlan los procesos biológicos que están alterados. La actividad de estas dianas puede, en principio, modularse por inhibición o estimulación en el caso de un enzima, o mediante antagonistas o agonistas en el caso de un receptor, según lo requiera la ruta de que se trate.

Para acelerar el proceso de validación de dianas, se han desarrollado métodos, que en conjunto se conocen como genómica funcional. Entre estos métodos está la tecnología de "arrays", en la que una gran cantidad de oligonucleótidos representando secuencias de genes diferentes se movilizan sobre un soporte y se utilizan para identificar cDNA o RNAm en determinadas muestras patológicas. Otras técnicas implican el bloqueo o eliminación de genes ("knocking out"), mediante métodos antisentido, interferencia de RNA (siRNA), y animales transgénicos, para ver el efecto que produce su pérdida; o la utilización de ribozimas marcadores que permiten la monitorización de las interacciones proteína-ácido nucleico o proteína-proteína, facilitando la rápida identificación de inhibidores para su uso en descubrimiento de fármacos.

Otra estrategia terapéutica muy importante y con un gran futuro es el uso de anticuerpos monoclonales terapéuticos que se están utilizando en enfermedades como el cáncer, enfermedades autoinmunes, asma, enfermedades bacterianas.... Cabe destacar un ejemplo muy prometedor; Herceptin es un anticuerpo que se une a la proteína producida por el gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER-2), el cual se expresa en el 30% de los cánceres de mama y tiene un peor pronóstico. Los ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento con herceptin, solo o combinado, da una mayor supervivencia e incluso en algunos casos da lugar a la remisión total del cáncer.

## **Terapia celular e ingeniería de tejidos**

El desarrollo de órganos conduce inevitablemente al uso de células madre o pluripotenciales. Este tipo de células puede provenir de embriones no viables para fertilización in vitro o tejidos fetales adultos, y se denominan células madre embrionarias, o bien de tejidos adultos, y se denominan células madre adultas o somáticas.

Hasta la fecha parece claro que existen células madre adultas en más tejidos (sangre, cerebro, músculo, intestino, piel...) de lo que en un principio se pensaba. Las células madre ya están teniendo asombrosos resultados en la regeneración de tejido en el corazón infartado, y en los próximos años asistiremos a otros importantes avances en la recuperación de tejido nerviosos, muscular, dérmico y otros.

También hayamos células pluripotenciales o madre en tejido fetal y en embriones humanos (blastocitos), que normalmente son criopreservados o desechados en las prácticas de infertilización in vitro. Estas células pluripotenciales se denominan embrionarias y disponen de una gran capacidad de regeneración, si bien su uso con fines terapéuticos no está permitido en muchos países. En la actualidad, Reino Unido, que permite la investigación de células madre con fines terapéuticos, está creando el primer banco de líneas celulares embrionarias, para su uso en la llamada medicina regenerativa.

Dentro de esta área, se están realizando importantes desarrollos en el campo de la ingeniería de órganos y tejidos normalmente de constitución híbrida (material de soporte inerte y material activo biológico a base de células, factores de crecimiento u otros) o biomecánica.

## **Terapia génica**

La terapia génica es una estrategia terapéutica basada en la modificación del repertorio genético de células somáticas mediante la administración de ácido nucleicos y destinada a curar tanto enfermedades de origen hereditario como adquirido.

Es, sin duda, la gran promesa de la medicina del futuro, pues permite la introducción e material genético en las células somáticas para combatir o prevenir ciertas enfermedades, si bien todavía quedan demasiados interrogantes al respecto como para considerar la utilización de esta terapia a corto plazo.

Hasta la fecha, y a lo largo de los últimos diez años se han realizado mas de 400 ensayos clínicos de fase I y fase II, utilizando terapia génica en el tratamiento de cáncer y otras enfermedades de base genética. Especial mención merecen las vacunas genéticas preventivas y terapéuticas, que ya se están ensayando en VIH, y que en los años venideros se desarrollarán contra malaria, tuberculosis, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurológicas.

Los vectores han de ser optimizados para conseguir una mayor especificidad celular y tisular y una expresión duradera y controlable del gen terapéutico. Los vectores más clásicos han sido los virales (adenovirus y retrovirus), pero además de estos hay otras formas de introducir material génico en las células (microinyección, electroporación, liposomas, polímeros catiónicos....)

## 1.2. Alcance del Estudio

A pesar de que el objetivo inicial intenta hacer una distinción entre situación actual y el estudio de prospectiva, resulta extraordinariamente difícil tratar separadamente presente y futuro en esta área del conocimiento, por cuanto éste es un proceso sin solución de continuidad en el que es difícil imaginar escenarios de futuro que no se asienten sobre nuestra realidad actual. En este contexto el identificar escenarios posibles, con sus oportunidades, es en nuestra opinión tratar de dar una orientación estratégica global al panorama de la biotecnología en las ciencias de la Salud

Para ello será preciso integrar acciones para coordinar y mejorar las actuales líneas de investigación y su aprovechamiento por el sistema público de salud, a la vez que se articulan medidas para animar el desarrollo de empresas en el sector de la biotecnología, sobre la base de facilitar la implantación y los nexos de unión entre los investigadores y la empresa.

La información se ha recogido a partir de entrevistas en profundidad con la mayor parte de los directores de los grupos de investigación clasificados en grupos de excelencia. Posteriormente hemos procurado validar los contenidos de éste informe con el envío de un borrador a cada uno de los interesados y posterior recogida de sus correcciones y sugerencias, por lo que consideramos que los contenidos del mismo se ajustan globalmente a la opinión de sus autores.

## 1.3. Metodología del Estudio

### 1.3.1. Elección del Sistema de Medida: El uso de Tecnologías Críticas.

Para el correcto desarrollo de todas tendencias descritas en la introducción es necesario aplicar tecnologías innovadoras que nos ayuden a conseguir los objetivos propuestos. Estas técnicas han sido denominadas tecnologías críticas y han sido identificadas mediante un estudio realizado por GENOMA ESPAÑA y el OPTI (Observatorio de Prospectiva Tecnológica Industrial): “Primer Informe de Prospectiva Tecnológica”, cuyo objetivo era identificar y valorar las tendencias de investigación y desarrollo tecnológico en biomedicina. Para este estudio se partió de un exhaustivo estudio de documentos internacionales, a partir de los cuales se seleccionaron 30 tecnologías, cuya relevancia para nuestro país fue analizado en el panel de 12 expertos <sup>(1)</sup>, que las redujo a 16 tecnologías críticas. Estas fueron analizadas por 111 investigadores y expertos, tanto de centros públicos como privados. Las 10 tecnologías identificadas como más relevantes son las denominadas tecnologías críticas y son las siguientes:

1. **Automatización de la separación e identificación de proteínas, mediante cromatografía multidimensional combinado con el uso de espectrómetros de masas y herramientas eficientes para el análisis de datos:** Para el estudio del proteoma humano, es decir, del conjunto de proteínas que se expresan en una célula o tejido en un momento dado, las técnicas más adecuadas son la cromatografía multidimensional y la espectrometría de masas. LC-MS/MS (Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry) conjuga ambas técnicas: la muestra a analizar se digiere con una proteasa, los fragmentos originados se separan por Cromatografía y finalmente se identifican por Espectrometría de masas.
2. **Establecimiento de la estructura terciaria de proteínas por métodos de alto rendimiento en cristalización y difracción y obtención de modelos de predicción de estructura terciaria de proteínas, a partir de la secuencia:** La estructura terciaria de una proteína es la conformación de la misma en el espacio. Esto nos puede ayudar a comprender la interacción entre proteínas y entre proteínas y moléculas, facilitando la identificación de fármacos y la comprensión de un mecanismo de acción en un estado fisiológico o patológico. Para conocer esta estructura se requiere la cristalización de la proteína pura y su posterior análisis por difracción de rayos X o RMN. A veces conseguir cristalizar una proteína pura es imposible, pero hoy en día existen herramientas bioinformáticas muy potentes que identifican con gran precisión la estructura de una proteína a partir de estructuras ya resueltas y de la secuencia de aminoácidos que componen la estructura primaria.
3. **Utilización de métodos masivos para el análisis de las interacciones entre proteína-proteína y proteína-librería combinatoria:** Las interacciones entre proteínas, e incluso las interacciones entre los dominios de una misma proteína, son determinantes para procesos celulares tan importantes como el ciclo celular, el correcto desencadenamiento de una cascada de señales o la adecuada interacción de los enzimas encargados de la transcripción del DNA. Un fallo en las interacciones entre proteínas, puede provocar tumores o muertes celulares prematuras. Es necesario el desarrollo y el uso de herramientas que permitan estudiar dichas interacciones de forma masiva. Entre estas destacan los arrays de proteínas y los sistemas two-hybrids (de doble cebo) de alto rendimiento.
4. **Desarrollo de tecnologías de alta velocidad para el análisis genómico: ultrasecuenciación. Determinación rápida y a bajo coste de la secuencia genética de un individuo, incluido**

**SNPs, para su aplicación en prevención, diagnóstico y terapia personalizada:** El genoma de una persona a otra varía muy poco (<0.1%). Las variaciones interindividuales se deben a SNPs (Polimorfismos de un único nucleótido), microsatélites (repeticiones múltiples en tandem de una secuencia) o polimorfismos de inserción/delección variaciones por pérdida o introducción de un fragmento de DNA). El desarrollo y automatización de tecnologías que permiten estudiar de manera ultrarrápida el genoma de una persona pueden tener aplicaciones en el diagnóstico predictivo (predisposición de una persona a desarrollar una enfermedad), farmacogenética (estudiar respuesta individual a cada fármaco), estudios sobre enfermedades genéticas y microorganismos, estudios forenses y estudios sobre evolución.

5. **Desarrollo de tecnologías de alta velocidad para farmacogenética: caracterización molecular de subtipos de enfermedades para predicción de terapia óptima y reducción de efectos secundarios (toxicogenómica):** La farmacogenética estudia las bases genéticas que influyen en la respuesta individual a los fármacos. Existen actualmente ya bases de datos farmacogenéticos para una gran cantidad de fármacos que en muchos países son una herramienta básica de trabajo de los clínicos, y se están diseñando planes para la llamada “medicina a la carta” en distintos sistemas de salud, sobre todo para enfermedades psiquiátricas y cáncer que, poco a poco, se extenderán al resto de las especialidades médicas. El desarrollo de los métodos de análisis masivos de SNPs (polimorfismos nucleotídicos simples) permitirá asignar a cada individuo un “perfil de SNPs” que recoja información sobre diversas áreas del genoma relacionadas con la eficacia y la tolerancia a diversos agentes terapéuticos. Además, está permitiendo el descubrimiento de genes relacionados con las diferencias de respuesta frente a los fármacos.
6. **Métodos de alto rendimiento para la generación y análisis de modelos animales modificados genéticamente (Knock-out, knock-in): Utilización de forma masiva y sistemática para la validación de dianas y el desarrollo de sistemas modelo en el proceso de “drug discovery”.** Un animal transgénico es aquel al que se le ha insertado material genético foráneo o al que se le ha silenciado algún gen mediante manipulación genética y que es capaz de transmitir dichos cambios a sus descendientes. Esta técnica permite disponer de modelos animales de enfermedades humanas, que podrán emplearse en el estudio básico de enfermedades, validación de dianas terapéuticas y desarrollo de nuevos fármacos.
7. **Desarrollo de quimioterapéuticos y anticuerpos monoclonales contra “enfermedades no conquistadas” y modulación de respuesta inmune (disminución de rechazo de trasplantes):** Posiblemente el estudio del sistema inmune sea uno de los más atractivos y a la vez más complejo para los científicos. Para ayudar al sistema inmune en su lucha contra las enfermedades (tanto endógenas como exógenas) existen dos tecnologías fundamentales: los quimioterapéuticos y los anticuerpos monoclonales: el desarrollo de anticuerpos monoclonales tiene como objetivo estimular el sistema inmune del paciente para contrarrestar la enfermedad o infección. El desarrollo de nuevos quimioterapéuticos ayuda a combatir ciertas enfermedades y para paliar los efectos secundarios de otros tratamientos.
8. **Diferenciación controlada y transdiferenciación de células pluripotenciales para su uso in vivo en diferentes terapias: Estas son células indiferenciadas que son capaces de diferenciarse en distintos tejidos.** Existen células pluripotenciales o madre en animales adultos (medula ósea, intestino, hígado, sistema nervioso..) y en tejido fetal o embriones (blastocitos). Las aplicaciones más importantes de estas células serán la creación de tejidos u órganos completos para trasplantes y conseguir células para la restauración de tejidos dañados. Esta es sin duda una tecnología que va a cambiar el mundo de la medicina pero falta mucho que investigar en los factores y las condiciones para desarrollar in vitro estas células y diferenciarlas en los distintos tejidos.

9. **Vectores de terapia génica con mayor especificidad de tejido y promotores adecuados para regulación y control de la transgénesis, en especial dirigida al desarrollo de vacunas génicas:** La terapia génica se define como la inserción de material genético dentro de una célula para la corrección de un fallo en su propio genoma. Este material genético debe ser introducido mediante el uso de vectores y dependiendo del tipo de vector usado se puede conseguir una expresión permanente o transitoria. Esta terapia puede llegar a tener aplicaciones tan importantes como la curación de enfermedades genéticas o cáncer y el desarrollo de vacunas de DNA.
10. **Plataformas de diagnóstico molecular y génica, basadas en oligos o cDNAs y proteínas o anticuerpos monoclonales para diagnóstico clínico y predictivo:** los arrays de cDNA o de proteínas son matrices bidimensionales donde se ha inmovilizado material genético para la realización de multiensayos. Permiten la determinación de patrones de expresión en ciertas células y la realización de inmunoensayos masivos miniaturizados. Los Biochips serán la herramienta clave en el desarrollo y generalización del diagnóstico mucho más preciso e individualizado, basado en perfiles.

(1) **El panel de expertos lo componían:**

- Emilio Rodríguez Cerezo: IPTS Comisión Europea (Sevilla)
- Eduardo Gomez Acebo: Zeltia, S.A. (Madrid)
- Fernando Royo Gómez: Genzyme, S.L. (Madrid)
- Eugenio Miguel Santos de Dios: CSIC-USAL (Salamanca)
- Jose Lopez Barneo: Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)
- Jose G. Gavilanes: UCM (Madrid)
- Jesús Avila de Grado: CBM-CSIC (Madrid)
- Francisco Sanchez Madrid: Hospital de la Princesa (Madrid)
- Elías Campo: Hospital Clínico de Barcelona (Barcelona)
- Fátima Bosch Tubert: UAB (Barcelona)
- Mariano Barbacid: CNIO (Madrid)
- Juan Antonio Cabrera Jiménez: CIEMAT (Madrid)
- Jose Luis Jorcano Noval: Genoma España (Madrid)
- Fernando Garcés Toledano: Genoma España (Madrid)
- Miguel Vega García (Coordinador técnico). Genoma España (Madrid)

### 1.3.2. Trabajo de Campo

La estrategia general para desarrollar el presente trabajo ha consistido en identificar previamente aquellas tecnologías consideradas críticas por los científicos más relevantes del conjunto del Estado y hacer una valoración de la situación en la Comunidad Autónoma de Aragón respecto a la utilización de dichas tecnologías.

Además de recabar la información respecto a la importancia que los científicos dan a cada una de esas tecnologías y el uso que de ellas hacen en los proyectos de investigación, la metodología se complementa con la realización de entrevistas clave a los investigadores pertenecientes a los grupos de

investigación más relevantes, que tienen un prestigio reconocido en nuestra Comunidad Autónoma y que trabajan en líneas de investigación relacionadas con esas tecnologías identificadas como críticas.

Además de eso, se han realizado visitas a dos de las cinco empresas de biotecnología existentes en nuestra comunidad autónoma, que son las consideradas de más tradición.

En cuanto los informantes clave, hemos elegido a 10 responsables de grupos de investigación en el área de la biotecnología a los que se han realizado entrevistas en profundidad con cuestionario semiestructurado para conocer su opinión sobre el presente y futuro de las principales tecnologías y sobre la estrategia a seguir para fortalecer el desarrollo de la ciencia.

## 1.4. Situación de la Biotecnología en Aragón. Comparación con otras Comunidades Autónomas

Presentamos aquí el extracto de las entrevistas en profundidad mantenidas con los informantes clave. Dichos informantes son los líderes de los grupos de excelencia entrevistados

### 1.4.1. Grupos entrevistados

Nombre	<b>Luis Larrad</b>
Nombre del grupo	
Fecha de constitución	10 años
Líneas de investigación principales	Estudio de enfermedades autoinmunes (artritis, lupus..). Estudio de células dendríticas en sangre periférica. Estudio de células madre en sangre periférica (principal desde julio 2005)
Institución/Centro/Departamento:	HCU Lozano Blesa Servicio Inmunología
Recursos humanos	Científicos de plantilla: 3 Contratados o becarios postdoc: 1 Becarios predoctorales: 4 Técnicos: 0
Recursos materiales (aparataje, metros...)	Citometro Microscopio confocal, PCR a tiempo real, inyectores de genes, Electroforesis 2-d. 80 metros.
Producción científica	Publicaciones (5 años): 20-25 Tesis Doctorales (5 años): 6 Patentes (5 años): no
Financiación	Regional FIS
Grupos investigación con los que colabora	Digestivo Oncología Hematología, Centros de París

Nombre:	<b>Andres Piñero</b>
Nombre del grupo	
Fecha de constitución	1995
Líneas de investigación principales	“Apoptosis, Inmunidad y Cáncer”. Mecanismos de drogas citotóxicas en el cáncer. Proteínas de fase aguda. Estudios de granzimas y “balas”
Institución/Centro/Departamento:	Facultad de Ciencias. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Recursos humanos	Científicos de plantilla: 9 Contratados o becarios postdoc: 2 Becarios predoctorales: 8 Técnicos: 4 en todo el departamento
Recursos materiales (aparataje, metros...)	Aparataje de cultivos celulares Microscopio convocal Citómetro. 100 metros
Producción científica	Publicaciones (5 años): 30 Tesis (5 años): 6 Patentes (5 años): 2 explotadas con empresas no aragonesas (proinserga). Proteinas de fase aguda en el cero: ith4, apo a-1
Financiación	DGA Nacional, Europeo. Proinserga sigue financiándoles también
Grupos investigación con los que colabora	Grupos americanos, alemanes y franceses.

Nombre	<b>Julio Montoya</b>
Nombre del grupo	Biogénesis y Patología Mitocondrial
Fecha de constitución	1983
Líneas de investigación principales	Estudio de mutaciones en DNA Mitocondrial. Diagnostico y estudio de nuevas mutaciones. Estudio de mecanismo de patogeneidad.
Institución/Centro/Departamento:	Facultad de Veterinaria. Departamento de Bioquímica
Recursos humanos	Científicos de plantilla: 3 Contratados o becarios postdoc: 2 Becarios predoctorales: 6 Técnicos: 1
Recursos materiales (aparataje, metros...)	PCR cuantitativa, Estufa de hibridación Electroforesis,...
Producción científica	Publicaciones (5 años): 90 Tesis (5 años): 6 Patentes (5 años): 0
Financiación	DGA FIS MCYT. Europeo poco
Grupos investigación con los que colabora	Pertenece a red mitoEspaña y otra red europea de enfermedades mitocondriales. Colabora con grupos de Italia, Sudamérica, Alemania. Es el grupo de referencia nacional en enfermedades mitocondriales.

Nombre:	<b>Miguel Pocovi</b>
Nombre del grupo	Biogénesis y Patología Mitocondrial
Fecha de constitución	1985
Líneas de investigación principales	Dislipemias genéticas Enfermedades lisosomales.
Institución/Centro/Departamento:	Facultad de Ciencias. Departamento de Bioquímica
Recursos humanos	Científicos de plantilla: 3 Contratados o becarios postdoc: 5 Becarios predoctorales:4 Técnicos:2
Recursos materiales (aparataje, metros...)	Secuenciador PCR Electroforesis, Laboratorio de cultivos
Producción científica	Publicaciones (5 años): 45 Tesis (5 años): 10 Patentes (5 años): 4, 3 con Microarray de diagnóstico de hipercolesterolemia y 1 con microarray de expresión en procesos neoplásicos.
Financiación	Redes más importantes FIS PROFIT Empresas
Grupos investigación con los que colabora	USA, Holanda, Dinamarca, Santander, Barcelona
Empresas con las que colabora:	Progenie (País vasco) Millenium Pharmaceutical Incorporation (USA), Unilever.

Nombre	<b>Javier Sancho</b>
Nombre del grupo	
Fecha de constitución	1995
Líneas de investigación principales	Estabilidad y plegamiento de proteínas. Diseño e identificación de moléculas activas (inhibidores, farmachaperones..). Enfermedades conformacionales de las proteínas
Institución/Centro/Departamento:	Facultad de Ciencias. Departamento de Bioquímica
Recursos humanos	Científicos de plantilla: 1 Contratados o becarios postdoc: 1 Becarios predoctorales: 5 Técnicos: 1
Recursos materiales (aparataje, metros...)	Laboratorio de cribado molecular, de espectroscopia de proteínas y cristalización (próximamente)
Producción científica	Publicaciones (5 años): 30 Tesis (5 años): 4 Patentes (5 años): 0
Financiación	Nacional (MCYT). De la DGA algo. A través del BIFI bastante. Tuvo un proyecto con Operon
Grupos investigación con los que colabora	Grupos aragoneses, nacionales (CSIC, concretamente Rocasolano) e internacionales (EEUU, Francia, Noruega).
Empresas con las que colabora:	Operon

Nombre	<b>José Manuel Sarasa</b>
Nombre del grupo	Laboratorio de Neurobiología
Fecha de constitución	1990. Como grupo 6 años
Líneas de investigación principales	Diagnostico Bioquimico de la enfermedad de Alzheimer. Terapia y ensayos en Alzheimer (principal). Diagnostico bioquímico para fibromialgia.
Institución/Centro/Departamento	Facultad de veterinaria. Departamento de Anatomía
Recursos humanos	Científicos de plantilla: 4 Contratados o becarios postdoc: 5 Becarios predoctorales: 4 Técnicos: 0
Recursos materiales (aparataje, metros...)	Ultracentrifuga, Lector de ELISA, Microscopios PCR. 400 metros
Producción científica	Publicaciones (5 años): 8 Tesis (5 años): 3 Patentes (5 años): 4 (relacionadas con el diagnostico mediante anticuerpos del Alzheimer y distintos métodos contra esta enfermedad)
Financiación	Nacional sobre todo (MCYT) FIS algo DGA algo (lo valora bastante)
Grupos investigación con los que colabora	:Neurólogos y psiquiatras locales Investigadores del País vasco y Barcelona. También con grupo mejicano.
Empresas con las que colabora	Ha creado con sus investigaciones Araclon Biotech (diagnostico alzheimer) y colabora con Zeu-Inmunotech. En el futuro con Operon.

Nombre	<b>Ángel Lanas</b>
Nombre del grupo	
Fecha de constitución	1992
Líneas de investigación principales	Estudio de enfermedades relacionadas con el ácido: helicobacter pylori y evaluación y mecanismos de dianas terapéuticas en enfermedades preneoplásicas
Institución/Centro/Departamento	Unidad Mixta de Investigación. Grupo de Digestivo
Recursos humanos	Científicos de plantilla: 8 Contratados o becarios postdoc: 3 Nº de becarios predoctorales:3 Nº de técnicos:2
Recursos materiales (aparataje, metros...)	HPLC PCR Secuenciador, Microcopio de disección láser Laboratorio de cultivos
Producción científica	Publicaciones (5 años): 50 Tesis (5 años): 25 Patentes (5 años): 1 en colaboración con cirujanos para el tratamiento de metastasis hepáticas
Financiación	FIS Empresas farmacéuticas
Grupos investigación con los que colabora	Oncología HCU, Barcelona, Holanda, USA.
Empresas con las que colabora	Progenik (País vasco) para la elaboración de Biochip.

Nombre	<b>Carlos Martin</b>
Nombre del grupo	Genética de Micobacterias (B25)
Fecha de constitución	1992
Líneas de investigación principales	Tuberculosis: nuevas vacunas, epidemiología molecular, mecanismos de resistencia y división celular. Biología molecular de enfermedades infecciosas.
Institución/Centro/Departamento	Facultad de Medicina. Departamento de Microbiología
Recursos humanos	Científicos de plantilla: 3 Contratados o becarios postdoc: 2 Becarios predoctorales: 9 Técnicos: 4 (financiados con contratos temporales asociados a proyectos)
Recursos materiales (aparataje, metros...)	Laboratorio de seguridad biológica nivel 3 PCR Electroforesis campo pulsado.
Producción científica	Publicaciones (5 años): más de 40 Tesis (5 años): 10 Patentes (5 años): 1 (vacuna contra TBC. Aprobada desde 2001)
Financiación	Unión europea (50%) DGA (10%) Nacional (40%). La empresa Glaxo un poco también
Grupos investigación con los que colabora	En red con 30 grupos internacionales Con Instituto Pasteur Latinoamérica. Red nacional que ellos coordinan (Madrid, Barcelona...)
Empresas con las que colabora	Contrato de investigación para el estudio de nuevas moléculas con Glaxo

Nombre	<b>Pilar Zaragoza</b>
Nombre del grupo	Laboratorio de Genética Bioquímica INGEN
Fecha de constitución	1990
Líneas de investigación principales	Terapia Génica de ELA Medicina Regenerativa Biodiversidad Genes de importancia económica
Institución/Centro/Departamento	Facultad de Veterinaria. I3A
Recursos humanos	Científicos de plantilla: 7 Contratados o becarios postdoc: 2 Becarios predoctorales:5 Técnicos:3
Recursos materiales (aparataje, metros...)	Microscopio con focal, secuenciador automático, PCR en tiempo real, banco de ADN. Laboratorio de 300 m2
Producción científica	Publicaciones (5 años): 30 (90% en índice de impacto). Tesis (5 años): 6 Patentes (5 años): 2 propias y 1 compartida con el Instituto Pasteur.
Financiación	Europa, regional del Gobierno de Aragón Empresas de porcino a través de convenio. Gobiernos autónomos (Cantabria, baleares, Navarra).
Grupos investigación con los que colabora	Con el grupo del Dr Badiola y con el grupo del GEMM
Empresas con las que colabora	:Instrumentación y Componentes Euribrid Virgen de la Fuente, Asociaciones como Araparda, ASAP

Nombre	<b>Juan Pie</b>
Nombre del grupo	Genética Clínica y Genómica Funcional
Fecha de constitución	2000
Líneas de investigación principales	<p>Diagnostico clinico y genético de síndromes polimalformativos y síndromes que cursan con retraso mental y deficiencias enzimáticas que afectan a la síntesis de cuerpos cetónicos.</p> <p>Estudio molecular de los genes HMGCL, HMGCS2, CPT1 y NIPBL a nivel de DNA, RNA y de la proteína</p>
Institución/Centro/Departamento	Facultad de Medicina. Farmacología y Fisiología
Recursos humanos	<p>Científicos de plantilla: 3</p> <p>Contratados o becarios postdoc: 1</p> <p>Becarios predoctorales: 7</p> <p>Técnicos: 1</p>
Recursos materiales (aparataje, metros...)	Laboratorio de cultivos, PCR, electroforesis
Producción científica	<p>Publicaciones (5 años): 17</p> <p>Tesis (5 años): 2</p> <p>Patentes (5 años): 0</p>
Financiación	<p>DGA</p> <p>FIS</p> <p>Redes</p>
Grupos investigación con los que colabora	HCU, Barcelona, Madrid, USA

Nombre	<b>Operon</b>
Nombre del grupo	
Fecha de constitución	1973
Líneas de investigación principales	Fabricación e I+D para diagnóstico in-vitro (recientemente ha salido ley europea que regula este tipo de empresas) Tecnología basada en reacciones inmunológicas y próximamente diagnóstico molecular: anticuerpos monoclonales, latex aglutinación, inmunocromatografía, ELISA (kit instrumentales), biología molecular para diagnóstico trombosis.
Institución/Centro/Departamento:	Facultad de Ciencias. Departamento de Bioquímica
Recursos humanos	Personas en plantilla: 42 Licenciados: 7
Recursos materiales (aparataje, metros...)	Birreactores, Fermentadores PCR..
Producción científica	Publicaciones (5 años): alguna Tesis (5 años): Patentes (5 años): Próximamente una para el test de celiaquía
Financiación	DGA poco Europeo poco Algún PROFIT
Grupos investigación con los que colabora	Bioquímica Zaragoza, CNB (celiaquía), ISCI (malaria)
Empresas con las que colabora:	Inmunotech Ingenasa (Madrid)

Nombre:	<b>CAGT. CITOGEN</b>
Nombre del grupo	
Fecha de constitución	1994
Líneas de investigación principales	Diagnóstico genético humano. Genética Forense. Apoyo a la Investigación.
Institución/Centro/Departamento:	Facultad de Ciencias. Departamento de Bioquímica
Recursos humanos	Personas en plantilla: 11 Licenciados: 6
Recursos materiales (aparataje, metros...)	Secuenciador automático Microscopio de fluorescencia, Extractor de DNA, PCR Electroforesis
Producción científica	Publicaciones (5 años): hacen comunicaciones y ponencias a congresos y ferias. Tesis (5 años): 2 Patentes (5 años): 0
Financiación	Préstamo ICO y en colaboración con la Universidad algún PROFIT
Grupos investigación con los que colabora	Universidad de Zaragoza Universidad de Navarra.
Empresas con las que colabora:	Operon

## 1.4.2. El Centro de Investigación y Tecnología Agroalimentaria (C.I.T.A)

El CITA es un organismo público de investigación creado por la Ley 2/2003, de 21 de enero adscrito al departamento de Ciencia, Tecnología y Universidad del Gobierno de Aragón. Su objetivo final es conseguir, mediante la investigación, el desarrollo tecnológico, la formación y la transferencia, que las explotaciones agrarias y las empresas agroindustriales innoven continuamente y con ello alcanzar que la población activa agraria, y el resto de la población rural, obtenga una mayor rentabilidad económica y, como consecuencia, una mejor calidad de vida.

Son fines generales del Centro, a) Impulsar la investigación científica en materia agroalimentaria y su desarrollo tecnológico; b) Integrar esta contribución al progreso de la ciencia en el sistema de relaciones de colaboración y cooperación propio de la actividad investigadora y c) Impulsar la transferencia tecnológica, la innovación y la formación en el sector agroalimentario aragonés.

El ámbito de actuación del CITA es el agroalimentario, entendiéndose como tal tanto los aspectos relacionados con las producciones agrarias e industrias agroalimentarias como los referentes a los aspectos forestales y de desarrollo rural, por constituir el conjunto de todos ellos un sistema específico e íntimamente relacionado en lo económico, en lo social y en lo medioambiental.

### **Líneas de Investigación en Biotecnología en el CITA**

#### **Líneas en Biotecnología Vegetal**

##### ***Unidad de Fruticultura***

1. Desarrollo y aplicación de marcadores moleculares en la mejora de frutales. Caracterización molecular de variedades frutales, e introducción de nuevas fuentes de auto-compatibilidad en cerezo.
2. Mecanismos de selección precoz en frutales. Estudio de proteínas implicadas en el desarrollo de injerto y mecanismos de reconocimiento celular.
3. Biología molecular asociada a la mejora de patrones frutales: selección asistida por marcadores e identificación de genes responsables de la tolerancia a estreses abióticos.
4. Diagnóstico molecular de enfermedades producidas por virus, viroides y fitoplasmas en frutales.
5. Biología molecular en la mejora del almendro: incompatibilidad polen-estilo, identificación varietal.
6. Biología floral en peral y especies diploides de *Fragaria*. Estudio de la interacción polen-pistilo mediante técnicas histológicas y moleculares.

##### ***Unidad de Tecnología en Producción Vegetal***

1. Desarrollo y aplicación de marcadores moleculares a la mejora genética de especies hortícolas. En pimiento se trabaja en marcadores ligados a genes de resistencia a potyvirus y en melón en la búsqueda de marcadores ligados a genes de resistencia frente a fusariosis.
2. Estudio a nivel molecular de la producción de los capsicinoides (compuestos responsables del carácter picante del pimiento): estudio de las enzimas involucradas en su ruta biosintética, tanto a nivel de ADN como de expresión diferencial.

### **Unidad de Sanidad Vegetal**

Caracterización genética de aislados de virus de plantas que causan enfermedad en cultivos extensivos y en cultivos hortícolas. Identificación de diferencias genéticas en un conjunto representativo de las poblaciones de campo de un virus: Estudio de la epidemiología sobre la forma de transmisión del virus y su flujo genético en la naturaleza; planteamiento de estrategias de control eficaces y razonables desde un punto de vista medioambiental. Se trabaja con el Virus del mosaico de la alfalfa (AMV) y el Virus del marchitamiento del haba (BBWV1).

### **Líneas en Biotecnología Animal**

#### **Unidad de Sanidad animal**

1. Diagnóstico mediante PCR de las diferentes especies de Brucella, a partir de diferentes muestras.
2. Estudio de los reservorios en especies salvajes de Brucella mediante VNTR.
3. Tipificación molecular y diagnóstico de enfermedades animales: Maedi-Visna, Scrapie, etc.
4. Evaluación in vivo de los genes implicados en la virulencia de Brucella mediante un modelo murino.
5. Evaluación de la resistencia a antihelmínticos mediante PCR a tiempo real.

#### **Unidad de Producción animal**

1. Estudios de trazabilidad mediante marcadores genéticos en alimentos.
2. Estudios de conservación de la diversidad genética y filiación mediante marcadores genéticos en diferentes razas animales.
3. Estudios de genes implicados en la calidad de la carne y de la leche.
4. Estudios de expresión génica y análisis de proteínas en placentas de rumiantes.
5. Biotecnología de la carne: Productos funcionales.
6. Adecuación y aplicación de las técnicas de reproducción animal asistida.
7. Clonación por transferencia celular en caprino.

### **TÉCNICAS UTILIZADAS:**

#### **Biotecnología vegetal**

- Extracción y manejo de ADN y ARN
- Aislado, clonado y secuenciación de ADN y cDNA
- PCR, PCR a Tiempo Real, RT-PCR
- Construcción e hibridación de genotecas
- Marcadores moleculares: microsatélites, AFLPs, PCR-RFLP, RAPDs, SCARs, CAPs, SNPs
- Ensayo de protección frente a ribonucleasa (RPA)
- Microscopia de fluorescencia
- HPLC
- Espectrometría de masas
- SDS-PAGE
- Cromatografía de intercambio iónico

#### **Biotecnología Animal**

1. Técnicas básicas de Genómica y Proteómica:
  - Extracción de ADN, y ARN.
  - PCR, RACE-PCR, RT-PCR, DOT-PCR, PCR a tiempo real, SSCPs.

- Tipificación de microsátélites, mediante electroforesis capilar en Secuenciador automático y de SNPs mediante PCR a tiempo real y RFLPs.
  - Aislamiento, clonación y subclonación de fragmentos de ADN específicos de genes.
  - Southern y Northern blot.
  - Western blot.
  - Cromatografía de afinidad.
2. Técnicas de biotecnología de la reproducción:
- Producción in vitro de embriones ovinos (FIV), cultivo y congelación.
  - Recuperación mediante ovum pick-up por vía laparoscópica (OPU; foliculocentesis ovárica; recuperación intrafolicular de oocitos bajo anestesia) y transferencia de oocitos y embriones ovinos y caprinos.
  - Biopsia embrionaria para diagnóstico genético preimplantacional (PGD); sexado de embriones ovinos.
  - Crioconservación del semen ovino.
  - Determinaciones hormonales por Radioinmunoanálisis (RIA).
- Ensayos de citotoxicidad en células mediante determinación del Factor de Necrosis Tumoral en sobrenadantes celulares.
  - Mantenimiento y criopreservación de líneas celulares de ratón y de ovino.
  - Cultivos celulares: Infección de células con bacterias para el estudio de la fagocitosis y supervivencia celular de dichas bacterias en macrófagos.
  - Cromatografía para la caracterización de ácidos grasos.
  - NIRSS (espectrofotometría en el infrarrojo próximo).

### 1.4.3. Estado de situación de la Biotecnología en la Comunidad Autónoma de Aragón en relación al resto de Comunidades Autónomas

#### Indicadores utilizados

- Personal total en I+D por CCAA (1999-2003)
- Personal investigador por CCAA (1999-2002)
- Producción científica por CCAA en revistas internacionales (2002)
- Patentes y modelos de utilidad por CCAA (2003)
- Publicaciones en Aragón en Biomedicina y Medicina Clínica (1994-2002)
- Gasto en I+D por CCAA (1999-2003).
- Distribución porcentual del destino de la subvención pública total en I+D en biotecnología por CCAA (2000-2002)
- Empresas dedicadas a la biotecnología por CCAA en el año 2005. Se pueden desglosar por empresas completamente dedicadas a la biotecnología (ECDB), empresas parcialmente dedicadas a la biotecnología (EPDB), empresas usuarias de la biotecnología (EUB) y empresas de servicios de la industria biotecnológica (ESIB).

- Tablas 1-4: Aragón invierte cada vez más en I+D pero está muy debajo de la media española (0.74% frente al 1%) (Tabla 1). Además ha pasado de tener el 2.7% del peso total en el gasto en I+D en 1999 al 2.1% en el 2003 (Tabla 3). En cambio, en lo que se refiere a personal en I+D ha pasado del 2.5% en 1999 al 3% en 2003 y en personal investigador ha pasado del 2.7% al 3.2% (Tabla 1 y 4).
- Tablas 5-7: Aragón es la 5ª comunidad española que más publica en revistas internacionales, pero en el área de biomedicina y ciencias de la salud pasa a ser la 8ª. Además estas publicaciones reciben menos citas de media que la media española (share español 0.80).
- Tabla 8: Aragón es la comunidad que más patentes solicita por habitante, aunque solamente tiene un peso del 3.6% en el total de patentes concedidas.
- Tabla 9: Aragón tiene muy pocas empresas que se dedican o que se aprovechan de la biotecnología en el área de ciencias de la salud con 11 empresas, siendo la 9ª comunidad en el ranking nacional.

**Gasto en I+D por Comunidades Autónomas en porcentaje del PIB regional. Tabla 1**

	<b>Año 2001</b>	<b>Año 2002</b>	<b>Año 2003</b>
Andalucía	0.61	0.62	0.89
Aragón	0.69	0.75	0.74
Asturias	0.67	0.65	0.70
Baleares	0.25	0.26	0.25
Canarias	0.53	0.60	0.55
Cantabria	0.55	0.55	0.47
Castilla y León	0.80	0.81	0.88
Castilla La Mancha	0.32	0.44	0.44
Cataluña	1.10	1.28	1.38
Comunidad Valenciana	0.70	0.81	0.87
Extremadura	0.59	0.60	0.63
Galicia	0.70	0.79	0.86
Madrid	1.75	1.80	1.81
Murcia	0.65	0.57	0.73
Navarra	1.03	1.11	1.41
País Vasco	1.38	1.32	1.42
Rioja	0.49	0.57	0.66
<b>Media Española</b>	<b>0.96</b>	<b>1.03</b>	<b>1.10</b>

Fuente: "Estadística sobre las actividades en Investigación y Desarrollo Tecnológico (I+D). Indicadores básicos 2003". INE 2005.

Personal total en I+D por CC.AA. Personal contabilizado equivalente a jornada completa. Tabla 2

	1999		2000		2001		2002		2003	
	Personal	% Total								
<b>TOTAL</b>	<b>102.238</b>	<b>100</b>	<b>120.618</b>	<b>100</b>	<b>125.750</b>	<b>100</b>	<b>134.258</b>	<b>100</b>	<b>151.487</b>	<b>100</b>
Andalucía	12.002	11,7	13.457	11,2	14.785	11,8	14.003	10,4	16.660	11,0
Aragón	2.553	2,5	3.273	2,7	3.466	2,8	3.949	2,9	4.520	3,0
Asturias (Principado)	1.556	1,5	2.889	2,4	2.561	2,0	2.974	2,2	2.175	1,4
Baleares (Islas)	550	0,5	571	0,5	760	0,6	705	0,5	816	0,5
Canarias	2.484	2,4	3.043	2,5	3.337	2,7	4.004	3,0	3.609	2,4
Cantabria	720	0,7	812	0,7	991	0,8	852	0,6	739	0,5
Castilla y León	4.962	4,9	5.475	4,5	6.535	5,2	6.968	5,2	7.580	5,0
Castilla - La Mancha	1.507	1,5	1.973	1,6	1.534	1,2	1.798	1,3	2059	1,4
Cataluña	21.896	21,4	25.107	20,8	26.037	20,7	28.034	20,9	33.411	22,1
Comunidad Valenciana	7.049	6,9	10.224	8,5	9.962	7,9	11.842	8,8	13.610	9,0
Extremadura	1.080	1,1	1.521	1,3	1.400	1,1	1.302	1,0	1.653	1,1
Galicia	4.535	4,4	5.667	4,7	5.937	4,7	6.225	4,6	7.412	4,9
Madrid (Comunidad)	30.032	29,4	33.766	28,0	33.369	26,5	35.686	26,6	37.905	25,0
Murcia (Región de)	1.731	1,7	1.875	1,6	2.352	1,9	2.147	1,6	3.111	2,1
Navarra	2.136	2,1	2.063	1,7	2.557	2,0	2.900	2,2	3.920	2,6
País Vasco	6.997	6,8	8.354	6,9	9.560	7,6	10.187	7,6	11.441	7,6
Rioja (La)	450	0,4	549	0,5	608	0,5	678	0,5	822	0,5
Ceuta y Melilla	..		..		..		5	0,0	44	0,0

Fuente: INE. Estadísticas de I+D.

**Gasto interno en I+D por CCAA. Tabla 3**

	1999		2000		2001		2002		2003	
	Meuros	% Total								
<b>TOTAL</b>	<b>4.995,36</b>	<b>100</b>	<b>5.718,99</b>	<b>100</b>	<b>6.227,16</b>	<b>100</b>	<b>7.193,54</b>	<b>100</b>	<b>8.213,04</b>	<b>100</b>
Andalucía	474,73	9,5	542,15	9,5	538,33	8,6	585,67	8,1	903,15	11
Aragón	134,17	2,7	134,17	2,3	139,58	2,2	160,35	2,2	169,09	2,1
Asturias	74,44	1,5	114,58	2,0	99,02	1,6	98,93	1,4	113,28	1,4
Baleares	32,89	0,7	34,85	0,6	38,40	0,6	45,27	0,6	46,32	0,6
Canarias	104,79	2,1	119,43	2,1	136,69	2,2	173,09	2,4	168,45	2,1
Cantabria	42,08	0,8	35,94	0,6	46,31	0,7	48,35	0,7	43,75	0,5
Castilla y León	201,99	4,0	222,81	3,9	295,94	4,8	317,67	4,4	366,73	4,5
Castilla - La Mancha	65,10	1,3	118,58	2,1	72,21	1,2	105,30	1,5	110,91	1,4
Cataluña	1.129,76	22,6	1.262,17	22,1	1.333,90	21,4	1.628,04	22,6	1.875,86	22,8
Comunidad Valenciana	332,19	6,6	430,52	7,5	446,57	7,2	547,94	7,6	631,99	7,7
Extremadura	38,68	0,8	56,54	1,0	66,30	1,1	71,38	1,0	80,85	1
Galicia	165,09	3,3	209,46	3,7	240,27	3,9	293,19	4,1	338,45	4,1
Madrid	1.589,41	31,8	1.751,98	30,6	1.974,21	31,7	2.277,82	31,7	2.346,29	28,6
Murcia	84,51	1,7	104,22	1,8	100,99	1,6	97,63	1,4	134,40	1,6
Navarra	91,15	1,8	94,59	1,7	114,07	1,8	130,88	1,8	177,91	2,2
País Vasco	414,09	8,3	459,62	8,0	561,10	9,0	581,74	8,1	667,28	8,1
Rioja	20,30	0,4	27,38	0,5	23,27	0,4	29,49	0,4	36,69	0,4
No regionalizado	0,00		0,00		0,00		0,79	0,0	1,66	0

Fuente: INE. Estadísticas de I+D. 2004

Este indicador desglosa el gasto total en I+D por las distintas CC.AA. Recoge tanto el gasto en Meuros (millones de euros), como el porcentaje sobre el gasto total.

La fuente principal es el INE. EUROSTAT también recoge datos por regiones y en el caso español aunque agrupa las CC.AA. en regiones (Noroeste, noreste, Madrid, centro, este, sur, Canarias y no regionalizado), da datos individualizados y, salvo pequeñas diferencias, los datos coinciden.

**Personal Investigador por CC.AA. Personal contabilizado como EJC (Equivalente a Jornada Completa). Tabla 4**

	1999		2000		2001		2002		2003	
	Personal	% Total								
<b>TOTAL</b>	<b>61.568</b>	<b>100</b>	<b>76.670</b>	<b>100</b>	<b>80.081</b>	<b>100</b>	<b>83.318</b>	<b>100</b>	<b>92.523</b>	<b>100</b>
Andalucía	8.660	14,1	9.210	12,0	10.817	13,5	9.522	11,4	11.090	12,0
Aragón	1.638	2,7	1.948	2,5	2.096	2,6	2.460	3,0	2.937	3,2
Asturias (Principado)	1.072	1,7	2.106	2,7	2.037	2,5	2.268	2,7	1.586	1,7
Baleares (Islas)	394	0,6	439	0,6	566	0,7	463	0,6	612	0,7
Canarias	1.785	2,9	2.380	3,1	2.766	3,5	3.255	3,9	2.861	3,1
Cantabria	472	0,8	570	0,7	715	0,9	555	0,7	465	0,5
Castilla y León	3.409	5,5	3.992	5,2	4.988	6,2	4.919	5,9	5.228	5,7
Castilla - La Mancha	773	1,3	1.070	1,4	953	1,2	951	1,1	1.258	1,4
Cataluña	11.844	19,2	14.812	19,3	14.654	18,3	15.457	18,6	18.387	19,9
Comunidad Valenciana	4.070	6,6	6.122	8,0	6.264	7,8	7.318	8,8	8.339	9,0
Extremadura	774	1,3	1.163	1,5	1.137	1,4	1.079	1,3	1.199	1,3
Galicia	3.304	5,4	3.982	5,2	4.254	5,3	3.914	4,7	4.836	5,2
Madrid (Comunidad de)	16.812	27,3	20.715	27,0	19.775	24,7	21.095	25,3	21.624	23,4
Murcia (Región de)	1.066	1,7	1.185	1,5	1.443	1,8	1.283	1,5	2.001	2,2
Navarra	1.423	2,3	1.601	2,1	1.656	2,1	1.928	2,3	2.591	2,8
País Vasco	3.790	6,2	5.039	6,6	5.563	6,9	6.476	7,8	7.020	7,6
Rioja (La)	282	0,5	337	0,4	399	0,5	373	0,4	448	0,5
Ceuta y Melilla	..		..		..		3	0,0	41	0,0

Fuente: INE. Estadísticas de I+D.

Publicaciones científicas en revistas internacionales: (SCI). Tabla 5

	Nº documentos 2002	Nº habitantes 2002	Nº doc por 10000 habitantes y año
<b>Andalucía</b>	9227	7403968	4.15
<b>Aragón</b>	2221	1199753	6.17
<b>Asturias</b>	1905	1075329	5.91
<b>Baleares</b>	826	878627	3.13
<b>Canarias</b>	2048	1781366	3.83
<b>Cantabria</b>	1061	537606	6.58
<b>Castilla y León</b>	3108	2479425	4.18
<b>Castilla - La Mancha</b>	889	1755053	1.69
<b>Cataluña</b>	15960	6361365	8.36
<b>Comunidad Valenciana</b>	6938	4202608	5.50
<b>Extremadura</b>	855	1073381	2.66
<b>Galicia</b>	4177	2732926	5.09
<b>Madrid</b>	19412	5372433	12.04
<b>Murcia</b>	1674	1190378	4.69
<b>Navarra</b>	1460	556263	8.75
<b>País Vasco</b>	2561	2101478	4.06
<b>Rioja</b>	215	270400	2.65

Fuente: Ministerio de Ciencia y Tecnología

Producción científica por CCAA en Biomedicina (tramo 1994-2002). Tabla 6

Comunidad	Docs	Citas	CD	% NC	Share Esp	Share int	Col. Reg (%)	Col.Int (%)
Andalucía	9894	61394	6.21	32	0.86	0.69	19	24
Aragón	1913	11274	5.89	37	0.80	0.72	30	23
Asturias	2162	16340	7.56	32	0.94	0.72	25	23
Baleares	747	5462	7.31	29	1.03	0.79	38	23
Canarias	1879	10517	5.60	36	0.84	0.64	31	23
Cantabria	1394	10730	7.70	29	0.99	0.76	30	18
Castilla y León	3838	25445	6.63	32	0.83	0.71	31	21
Castilla La Mancha	899	7710	8.67	36	0.93	0.89	55	14
Cataluña	20664	183359	8.87	27	1.21	1.01	13	27
Comunidad Valenciana	7451	52419	7.04	32	0.98	0.78	21	24
Extremadura	1007	6504	6.46	34	0.97	0.74	30	24
Galicia	4121	22151	5.38	34	0.85	0.67	21	22
Madrid	23995	213390	8.89	28	1.12	0.87	19	25
Murcia	2156	15425	7.15	29	0.93	0.71	24	20
Navarra	2099	13539	6.45	33	0.96	0.77	27	23
País Vasco	2928	18747	6.40	33	0.84	0.64	32	23
Rioja	139	610	4.39	36	0.67	0.57	53	7
Ceuta	3	2	0.67	33	0.30	0.22	67	0
Melilla	4	13	3.25	25	0.26	0.26	75	50
<b>Total</b>	<b>77263</b>	<b>586999</b>	<b>7.60</b>	<b>30</b>	<b>1.00</b>	<b>0.81</b>	<b>20</b>	<b>25</b>

<b>Docs:</b>	Documentos citables en biomedicina española entre 1994 y 2002.
<b>Citas:</b>	citas recibidas por los documentos hasta el 2002.
<b>CD</b>	Citas por documento: promedio de citas recibidas cada documento.
<b>%NC</b>	Porcentaje de no citación: proporción de documentos sin citas.
<b>Share Esp</b>	Share español: proporción de citas recibidas respecto a la media española.
<b>Share Int</b>	Share internacional: proporción de citas recibidas respecto a la media internacional.
<b>Col. Reg</b>	Colaboración regional: proporción de documentos realizados entre 2 o más CCAAs.
<b>Col. Int</b>	Colaboración internacional: proporción de documentos realizados con algún centro extranjero.

Fuente: Cami J., Suñen-Piñol E. y Mendez-Vasquez RI. Mapa Bibliométrico 1994-2002. Biomedicina y Ciencias de la Salud. Med. Cli, 2005 (124) 93-101.

**Producción en Biomedicina por habitante. Tabla 7**

	<b>Nº documentos 1994-2002</b>	<b>Nº habitantes 2002</b>	<b>Nº doc por 10000 habitantes y año</b>
<b>Andalucía</b>	9894	7403968	1.48
<b>Aragón</b>	1913	1199753	1.77
<b>Asturias</b>	2162	1075329	2.23
<b>Baleares</b>	747	878627	0.94
<b>Canarias</b>	1879	1781366	1.17
<b>Cantabria</b>	1394	537606	2.88
<b>Castilla y León</b>	3838	2479425	1.72
<b>Castilla - La Mancha</b>	899	1755053	0.57
<b>Cataluña</b>	20664	6361365	3.61
<b>Comunidad Valenciana</b>	7451	4202608	1.97
<b>Extremadura</b>	1007	1073381	1.04
<b>Galicia</b>	4121	2732926	1.67
<b>Madrid</b>	23995	5372433	4.96
<b>Murcia</b>	2156	1190378	2.01
<b>Navarra</b>	2099	556263	4.2
<b>País Vasco</b>	2928	2101478	1.54
<b>Rioja</b>	139	270400	0.57

Fuente: Cami J., Suñen-Piñol E. y Mendez-Vasquez RI. Mapa Bibliométrico 1994-2002. Biomedicina y Ciencias de la Salud. Med. Cli, 2005 (124) 93-101.

**Solicitudes y concesiones de patentes por vía nacional a residentes en España, por Comunidades Autónomas, en relación con el número de habitantes (año 2003). Tabla 8**

Comunidad Autónoma	Patentes solicitadas	Solicitudes/millón hab.	Patentes concedidas	Patentes concedidas en % del total nacional
Andalucía	267	36	112	7.0
Aragón	166	138	58	3.6
Asturias	41	39	16	1.0
Baleares	58	69	19	1.2
Canarias	41	24	18	0.9
Cantabria	15	28	9	0.6
Castilla y León	79	32	46	2.9
Castilla - La Mancha	63	36	29	1.8
Cataluña	713	112	514	32.1
Comunidad Valenciana	391	94	225	14.1
Extremadura	36	34	14	0.9
Galicia	106	39	46	2.9
Madrid	518	96	302	18.9
Murcia	55	46	31	1.9
Navarra	65	117	36	2.2
País Vasco	168	81	108	6.8
Rioja	19	69	5	0.3
Ceuta y Melilla	0	0	0	0
No consta	3		14	0.9
<b>Total</b>	<b>2804</b>		<b>1599</b>	<b>100</b>

Fuente: Oficina Española de Patentes y Marcas.

**Empresas de Biotecnología en el año 2005. Tabla 9**

<b>Comunidad Autónoma</b>	<b>Nº empresas</b>
Andalucía	50
Aragón	11
Asturias	6
Baleares	2
Canarias	3
Cantabria	2
Castilla y León	28
Castilla - La Mancha	3
Cataluña	138
Comunidad Valenciana	36
Extremadura	4
Galicia	24
Madrid	140
Murcia	19
Navarra	7
País Vasco	36
Rioja	5
<b>Total</b>	<b>514</b>

Fuente: Genoma España 2005

Están incluidas las empresas completamente dedicadas a la Biotecnología (ECDB), empresas parcialmente dedicadas a la Biotecnología (EPDB), empresas usuarias de la Biotecnología (EUB) y empresas de servicios de la industria Biotecnológica (ESIB).

## **El Parque Científico-Tecnológico del Campus de Aula Dei**

Actualmente se encuentra en fase de desarrollo, coordinado por el CITA y copatrocinado por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas y el Departamento de Ciencia, Tecnología y Universidad del Gobierno de Aragón. El Parque Científico Tecnológico del Campus de Aula Dei surge de las sinergias entre los distintos organismos que se encuentran ubicados en el Campus de Aula Dei: el Centro de Investigación y Tecnología Agroalimentaria de Aragón; la Estación Experimental de Aula Dei y el Instituto Pirenaico de Ecología ambos pertenecientes al CSIC; el Centro de Protección Vegetal, el Laboratorio Agroalimentario y el Centro de Transferencia Agroalimentaria del Departamento de Agricultura del Gobierno de Aragón y el Instituto Agronómico Mediterráneo perteneciente al Centro Internacional de Altos Estudios Agronómicos Mediterráneo. Para el diseño general y organizativo del Parque y el establecimiento de su cartera de servicios, se cuenta además con la colaboración permanente de la Universidad de Zaragoza.

Con el desarrollo del Parque CT del Campus de Aula Dei se pretende potenciar el sector agroalimentario y medioambiental aragonés promoviendo una cultura de innovación y de competitividad entre las empresas e instituciones generadoras de saber instaladas en el parque o asociadas a él. Así los objetivos estratégicos de este Parque son:

- Focalizar y canalizar la actual investigación y los recursos invertidos en I+D+I por los Organismos Públicos de Investigación hacia la demanda de las empresas del sector agroalimentario y medioambiental,
- favorecer y apoyar el arranque e incubación de empresas de base tecnológica,
- dinamizar el entorno agroalimentario y medioambiental incrementando el valor añadido aportado por el tejido empresarial
- y difundir y transferir la tecnología y el conocimiento concentrados en el entorno del Campus de Aula Dei.

## 1.5. Presente y Futuro en la utilización de Tecnologías Críticas en Biotecnología

A continuación presentamos en la tabla 10 el grado de prioridad que los diferentes grupos investigadores han dado a las 10 tecnologías críticas seleccionadas, con independencia de su utilización por cada uno de los grupos. Se muestra el nivel de importancia atribuido a cada una de ellas por las personas entrevistadas

En la tabla 11 presentamos de forma gráfica el uso de cada una de las tecnologías por los diferentes grupos de investigación. Cuando una tecnología es utilizada por un grupo, figura señalada con un asterisco.

### Informantes Clave

**Grupo 1: Andrés Piñeiro. Grupo 2: Luis Larrad. Grupo 3: Julio Montoya. Grupo 4: Javier Sancho. Grupo 5: Operon. Grupo 6: José Manuel Sarasa. Grupo 7: Carlos Martín. Grupo 8: Miguel Pocovi. Grupo 9: Ángel Lanas. Grupo 10: Juan Pie. Grupo 11: Pilar Zaragoza. Grupo 12: CAGT CITOGEN**

### Tecnologías críticas

1. **Automatización de la separación e identificación de proteínas mediante cromatografía multidimensional combinado con el uso de espectrómetros de masas y herramientas eficientes para el análisis de datos**
2. **Establecimiento de la estructura terciaria de proteínas por métodos de alto rendimiento en cristalización y difracción, y obtención de modelos de predicción de estructura terciaria de proteínas a partir de la secuencia**
3. **Utilización de métodos masivos para el análisis de las interacciones entre proteína-proteína y proteína-librería combinatoria**
4. **Desarrollo de tecnologías de alta velocidad para el análisis genómico: ultrasecuenciación. Determinación rápida y a bajo coste de la secuencia genética de un individuo, incluido SNPs, para su aplicación en prevención, diagnóstico y terapia personalizada**
5. **Desarrollo de tecnologías de alta velocidad para farmacogenética: caracterización molecular de subtipos de enfermedades para predicción de terapia óptima y reducción de efectos secundarios (toxicogenómica)**
6. **Métodos de alto rendimiento para la generación y análisis de modelos animales modificados genéticamente (Knock-out, knock-in): Utilización de forma masiva y sistemática para la validación de dianas y el desarrollo de sistemas modelo en el proceso de “drug discovery”.**
7. **Desarrollo de quimioterapéuticos y anticuerpos monoclonales contra “enfermedades no conquistadas” y modulación de respuesta inmune (disminución de rechazo de transplantes)**
8. **Diferenciación controlada y transdiferenciación de células pluripotenciales para su uso in vivo en diferentes terapias; es decir, células indiferenciadas capaces de diferenciarse en distintos tejidos.**
9. **Vectores de terapia génica con mayor especificidad de tejido y promotores adecuados para regulación y control de la transgénesis, en especial dirigida al desarrollo de vacunas génicas**
10. **Plataformas de diagnóstico molecular y génica, basadas en oligos o cDNAs y proteínas o anticuerpos monoclonales para diagnóstico clínico y predictivo**

	Tec 1	Tec 2	Tec 3	Tec 4	Tec 5	Tec 6	Tec 7	Tec 8	Tec 9	Tec 10
Grupo 1	Muy alta	Media	Alta	Alta	Media		Muy alta		Alta	Muy alta
Grupo 2	Muy alta	Media	Alta	Muy alta	Media	Muy alta	Muy alta	Muy alta	Media	Muy alta
Grupo 3	Muy alta	Alta								
Grupo 4	Alta	Muy alta	Muy alta	Alta	Alta	Media	Alta	Muy alta	Media	Alta
Grupo 5	Muy alta	Alta	Alta	Alta	Muy alta	Alta	Muy alta	Muy alta	Alta	Muy alta
Grupo 6	Muy alta	Alta	Alta	Muy alta	Muy alta	Muy alta	Muy alta	Alta	Alta	Media
Grupo 7	Muy alta	Alta	Alta	Muy alta	Alta	Alta	Muy alta	Muy alta	Muy alta	Muy alta
Grupo 8	Muy alta	Alta	Muy alta	Muy alta	Muy alta	Alta	Muy alta	Muy alta	Alta	Muy alta
Grupo 9	Alta	Alta	Alta	Muy alta	Muy alta	Alta	Muy alta	Muy alta	Muy alta	Muy alta
Grupo 10	Muy alta									
Grupo 11	Alta		Alta	Muy alta	Alta	Muy alta	Alta	Muy alta	Muy alta	Muy alta
Grupo 12	Muy alta	Alta	Alta	Alta	Muy alta	Muy alta	Alta	Muy alta	Media	Muy alta

Tabla 10. Grado de **valoración** concedido a las distintas tecnologías según el grupo de investigación  
**Las tecnologías más valoradas por los grupos aragoneses son la 1, 4, 7, 8 y 10**

	Tec 1	Tec 2	Tec 3	Tec 4	Tec 5	Tec 6	Tec 7	Tec 8	Tec 9	Tec 10
Grupo 1	*						*			
Grupo 2	*			*			*	*		
Grupo 3	*			*		*	*			
Grupo 4	*	*	*							
Grupo 5	*						*			*
Grupo 6	*			*		*	*			
Grupo 7	*			*						*
Grupo 8	*	*		*	*					*
Grupo 9	*				*	*				*
Grupo 10		*	*	*						*
Grupo 11				*		*		*	*	*
Grupo 12				*						*

Tabla 11. Tecnologías **utilizadas** por los grupos de investigación  
**Las tecnologías más utilizadas por los grupos aragoneses son la 1, 4, y 10**

## 1.5.1. Análisis de las Tecnologías

### Tecnología 1

Es una de las tecnologías señalada como más importante. Muchos grupos de investigación dependen ya de esta tecnología y deben enviar muestras fuera de Aragón para ser analizadas por esta técnica. Muchos otros grupos van a trabajar con esta tecnología en un futuro próximo. Hay un claro consenso entre los investigadores de que Aragón tiene que incorporar en un tiempo breve un Espectro de Masas para el estudio de proteínas. Este debería ser usado solo por personal experimentado y los investigadores serían usuarios de esta tecnología.

### Tecnología 2

Entre los investigadores entrevistados, aun siendo una tecnología importante no es esencial para alguno de ellos. Aragón cuenta con grupos muy fuertes en esta materia y deben ser aprovechados. Ha de ser utilizada para resolver problemas concretos y no a gran escala. Alguna empresa ha contado con los servicios de estos grupos para el diseño de nuevos productos.

### Tecnología 3

Es una tecnología muy importante para el estudio de muchas enfermedades. Al igual que en la anterior tecnología, Aragón posee grupos relevantes en esta materia. Además se tiene el BIFI donde parte de la investigación allí desarrollada esta relacionada con esta tecnología. Se debe apoyar y vigilar este instituto.

### Tecnología 4

Es una de las más importantes. Va a ser esencial para el diagnóstico clínico, para algunos investigadores a corto plazo y para otros mas a medio plazo. Es suficiente la infraestructura relativa a esta tecnología, aunque haría falta tecnología de apoyo. Se están creando empresas al amparo de esta tecnología con gran posibilidad de desarrollo. En los hospitales se esta implantando poco a poco. En un futuro será necesaria la creación de centros de genotipación molecular rápido.

### Tecnología 5

Es esencial para el desarrollo de nuevos fármacos y así lo corroboran los investigadores. Debe haber ensayos clínicos a nivel hospitalario con esta metodología, de hecho en otras comunidades ya los hay. Tiene gran interés industrial, sobre todo para las empresas farmacéuticas y ya existen fármacos desarrollados con esta metodología. El problema es que en Aragón no hay empresas de este tipo, por lo que para algún investigador es un poco pretencioso desarrollar esta metodología en Aragón.

### Tecnología 6

Consideran que es importante esta tecnología pero creen que es algo pobre y que hay que seguir buscando modelos animales de enfermedades humanas mas fiables de los que hay, ya que estos no han dado hasta el momento muy buenos resultados. La UMI (Unidad Mixta de Investigación) posee instalaciones que permiten estudios de modelos animales en enfermedades humanas pero es necesario un aporte de materiales y de personas altamente especializadas para generación de ratones transgénicos.

### Tecnología 7

Es una de las tecnologías más destacadas por los investigadores. Es una metodología que no necesita grandes inversiones. Lo importante de esta tecnología es escoger una buena diana y para ello poseemos varios grupos de investigación con renombre en este campo capaces de realizar buenos proyectos. Además es una tecnología con gran aplicación industrial, y más en nuestra Comunidad donde el mayor porcentaje de empresas biotecnológicas tienen base inmunológica. Además estas señalan esta tecnología como la base de los nuevos productos que saldrán al mercado en los próximos años.

### Tecnología 8

Es una tecnología muy importante, pero los investigadores entrevistados en su gran mayoría se muestran en desacuerdo a que se haya iniciado la carrera en células madre en Aragón y mucho menos a ese nivel. Creen que hace falta mucha investigación básica y que para ello es necesario el incorporar expertos en el tema ya que aquí en Aragón no los hay. Es un proyecto interdisciplinar en el que hay involucrada mucha gente de muchas especialidades, pero sin potenciar la investigación básica no se cree que se vaya a conseguir nada.

### **Tecnología 9**

La mayoría coinciden en que esta tecnología ha sido un fracaso y que se han cometido fallos estrepitosos, pero también dicen que hay que seguir investigando en campos básicos debido a que el tratamiento de algunas enfermedades genéticas, sobre todo las monogénicas, precisa de la modificación de genes específicos. Es necesaria la producción de vectores de naturaleza no viral o delimitar más los riesgos de los virales para que la terapia génica pueda llegar a tener un futuro como tal.

### **Tecnología 10**

Tecnología imprescindible a medio plazo. Dentro de unos años muchas enfermedades serán diagnosticadas y estudiadas en base a esta tecnología. Tiene una gran aplicación industrial. Hay grupos aragoneses que han patentado microarrays relacionados con diversas patologías y estas patentes han sido explotadas por empresas de fuera de Aragón debido a la falta de interés que hubo en nuestra comunidad por parte de la Administración. Muchos grupos están trabajando en esto y es importante el involucrar a la empresa aragonesa con estos investigadores.

***Las tecnologías más valoradas son la 1, 4, 7 8 y 10 relacionadas con la proteómica, secuenciación genómica, biochips, inmunología y células pluripotenciales.***

Los investigadores creen que todas estas tecnologías deben estar agrupadas en determinados centros de investigación o Institutos y deben ser utilizadas solo por personal cualificado, siendo los científicos solamente usuarios de las mismas. Deberían priorizarse un número reducido de centros de recursos científicos y desarrollo tecnológico evitando redundancias.

Las personas entrevistada, en general, coinciden en la gran importancia de las técnicas seleccionadas, aunque algunos de ellos echan de menos una tecnología que consideran que va a ser fundamental en un futuro no muy lejano, siRNA (Small Interferente RNA) par análisis funcional y validación de dianas terapéuticas: Los siRNA son pequeños fragmentos de oligonucleótidos de doble cadena (de entre 20 a 25 nucleótidos) capaces de interceptar a los mRNA (RNA mensajero) antes de que éste se traduzca en proteína, evitándose así la expresión de dicho gen. La interferencia por RNA es, por tanto, un proceso de silenciamiento de genes. Se utiliza para estudiar el papel de los mismos en metabolismo celular, vías de señalización intra y extracelular, estudios sobre proteínas estructurales y procesos patológicos por mutaciones en proteínas implicadas en los anteriores.

## 2. Área de Materiales Avanzados

### 2.1. Introducción

La ciencia y tecnología de nuevos materiales tiene como uno de sus objetivos diseñar y preparar componentes nuevos que, una vez procesados, presenten propiedades que los hagan aptos para aplicaciones de interés. Es, por lo tanto, una disciplina compleja que implica conocimientos básicos y aplicados de muy diversa índole, y siempre en conexión con los respectivos sectores productivos de la sociedad, que son los que marcan los nuevos retos y necesidades a los que la investigación debe responder.

La necesidad de ofrecer una mejor calidad de vida a personas que sufren ciertos padecimientos crónicos sin solución médica, ha llevado a la búsqueda de materiales que puedan sustituir las diferentes partes del cuerpo humano. La investigación y desarrollo de los materiales de "repuesto" para nuestro organismo ha permitido que hoy se puedan reemplazar numerosos órganos y tejidos con resultados satisfactorios.

Los materiales que se emplean para la fabricación de implantes son de naturaleza diversa; pueden elaborarse con tejidos de los mismos pacientes (implantes autógenos o autoinjerto), con tejidos de algún donante humano (homoinjerto) o de otras especies (heteroinjerto), así como a partir de materiales hechos por el propio hombre (aloinjertos); a estos últimos se les conoce como biomateriales, y pueden ser de origen sintético o natural (pero modificados por el hombre). Éstos se utilizan en la fabricación de dispositivos médicos capaces de desempeñar diferentes funciones en el organismo humano.

En las últimas décadas, las investigaciones sobre biomateriales han tenido resultados espectaculares en el campo de implantes. De hecho, casi cualquier parte del organismo humano puede ser reemplazada por algún dispositivo de plástico o combinación de plástico con metales o cerámicas.

En el campo de los biomateriales, los mayores avances se han producido en los países desarrollados como consecuencia de la necesidad de tratar clínicamente a un gran número de pacientes. El aumento de la expectativa de vida y la obligación de asegurar a los ciudadanos una cierta calidad de vida han sido factores claves. Por ejemplo, la búsqueda de posibles soluciones a los problemas de tejidos óseos hace que se produzca una gran demanda de materiales para sustituir o reparar artificialmente los huesos.

Por otra parte, la mejora de las técnicas quirúrgicas ha hecho crecer de forma acelerada la demanda de prótesis, implantes y sistemas y aparatos médicos que deben trabajar en contacto con los tejidos del organismo. Pero no sólo tejidos duros, también la sustitución de tejidos blandos ha dado lugar al desarrollo de un número importante de biomateriales. Más de cincuenta millones de personas en todo el mundo tienen implantado algún tipo de prótesis.

Un aspecto importante a destacar es que los biomateriales en los años 70, eran materiales industriales a los que se les pedía que cumplieran con ciertos requisitos de aceptabilidad biológica. En la actualidad, sin embargo, se diseñan, fabrican y procesan muchos biomateriales con el único fin de que tengan una aplicación en el campo médico.

Es fácil comprender que el paciente, como usuario final, o el cirujano como utilizador, no necesitan biomateriales, sino componentes, piezas o aparatos y sistemas médicos fabricados con biomateriales. De hecho, los biomateriales se sintetizan y elaboran específicamente para cada sistema o aparato médico. Ésta es una aproximación radicalmente diferente a la adoptada tradicionalmente en el campo de los Materiales, donde todavía hoy es posible encontrar materiales desarrollados en el laboratorio en busca de aplicación industrial. Esta situación tiene profundas implicaciones puesto que el proceso de fabricación

industrial está muy ligado al desarrollo científico del material. Así mismo, la optimización de cada pieza o componente en función del biomaterial utilizado requiere un adecuado diseño biomecánico y geométrico que necesariamente debe ir unido a un procesado que permita, no sólo las mejores prestaciones de la pieza, sino su reproductividad y fiabilidad en toda la cadena de producción. Estos hechos, que no son nuevos en ingeniería, le dan una enorme versatilidad e interés al campo de los biomateriales. Todo este campo, en constante evolución, ofrece excelentes oportunidades para el desarrollo de nuevos sistemas y la expansión de las aplicaciones actuales. Sin embargo, esto requiere estudios de investigación avanzados para definir los verdaderos límites o las propiedades necesarias para la sustitución de tejidos con fiabilidad a largo plazo.

La enorme variedad del campo de los biomateriales se hace patente cuando tratamos de enumerar algunas de sus áreas de actualidad y con proyección de futuro tales como materiales bioactivos y biodegradables, materiales "casi" bioinertes, dosificación controlada de fármacos, retirada de implantes, materiales inteligentes, dispositivos de invasión mínima, modulación de la regeneración tisular, materiales naturales e híbridos, nuevos métodos de evaluación, superficies e interfaces, materiales biomagnéticos, dispositivos electrónicos...

El que los biomateriales sean tales, implica una composición adecuada no sólo del material implantado, sino también de las partículas liberadas de cualquier implante, como consecuencia de su desgaste y de los productos de degradación a que pueda dar lugar. Pero tanto tolerancia como toxicidad de cualquier sustancia, dependen de la concentración en la que ésta se encuentra presente en el organismo humano.

Los materiales de uso biomédico pueden tener origen artificial o biológico. Atendiendo a la naturaleza del material con el que se fabrica el implante, los biomateriales artificiales, se pueden clasificar en materiales metálicos, poliméricos, cerámicos o materiales compuestos.

El mundo de los biomateriales debe recorrer un largo camino, formado por muchas etapas, que se inicia cuando surge la idea de qué prótesis implantable fabricar, y finaliza cuando se coloca en el paciente. Y durante ese largo camino deben intervenir muy diversos expertos, como corresponde a un campo multidisciplinar.

Teniendo en cuenta que discapacidad física y edad están estrechamente relacionadas, podemos entender que si durante los primeros años de vida del ser humano la necesidad de sustituir partes dañadas del cuerpo es escasa, cuando se alcanzan los 90 años, es muy posible necesitar porcentajes muy elevados de recambio. Este final no quiere ser alarmista, todo lo contrario, esperanzador, en la dirección que el trabajo en biomateriales es una necesidad real en los tiempos actuales, y que su éxito puede ayudarnos a vivir mejor los últimos años de nuestra vida.

Por otra parte, están los biomateriales implantados con los tejidos, cuyos efectos son un aspecto determinante en cualquier diseño de nuevo material y dispositivo. En cualquier aplicación y centro de investigación futuro en Biomateriales en Medicina es imprescindible la incorporación del comportamiento a nivel tisular y biológico y su interacción con estos materiales. Entre otras cosas porque los biomateriales del futuro no sólo modificarán o sustituirán sino que inducirán comportamientos biológicos específicos.  
(Doblaré)

## 2.2. Conceptos Esenciales

### 2.2.1. Los Biomateriales

Biomaterial es un material no biológico usado en un dispositivo médico, destinado a interactuar con sistemas biológicos.

*(Revista de Divulgación Científica y Tecnológica)*

También se define como biomateriales a aquellos productos empleados para reproducir la función de tejidos vivos en los sistemas biológicos, que son temporal o permanentemente implantados en el cuerpo, que tratan de restaurar el defecto existente y, en algún caso, conseguir la regeneración tisular”.

*(María Antonia Lizarbe Iracheta UCM)*

El término biomaterial designa a los materiales sintéticos utilizados en la fabricación de dispositivos que interactúan con sistemas biológicos y que se aplican en diversas ramas de la medicina para tratar, aumentar, completar o reemplazar un órgano o un tejido vivo. Inicialmente, la búsqueda de biomateriales adecuados se realizó mediante procedimientos puramente empíricos. Esto ha cambiado profundamente y en la actualidad, pueden definirse la ciencia y la ingeniería de los biomateriales como actividades multidisciplinarias de investigación y desarrollo que ocupan a un número creciente de personas altamente capacitadas.

El biomaterial en contacto con tejidos vivos no debe producir en ellos ningún tipo de alteración, lo que limita las materias primas con las que se puede abordar su diseño. A pesar de ello existe una gran diversidad de biomateriales, entre ellos metales, cerámicas, vidrios, acero y otras aleaciones, polímeros sintéticos de múltiples clases, polímeros naturales y tejidos biológicos modificados. Junto a esta diversidad estructural existe otra funcional, ya que los biomateriales utilizados en cirugía cardiovascular son diferentes de los que se aplican en cirugía ortopédica, odontológica u oftalmológica y, a su vez, son distintos de los utilizados como suturas biodegradables o soportes de medicamentos.

#### **Características de los biomateriales**

Sobre la base de la duración y la forma de contacto que se establece con el organismo, los Biomateriales suelen clasificarse como de uso temporal o permanente y de localización intra o extracorpórea. Desde el punto de vista de su función, se pueden distinguir los dispositivos destinados al soporte, al diagnóstico o al tratamiento. Asimismo, algunos materiales contienen drogas y son considerados como medicamentos, otros pueden incluir células vivas y constituir los llamados Biomateriales híbridos, y los hay que son capaces de responder a señales provenientes del medio biológico que se denominan materiales inteligentes.

Actualmente, se investiga en el desarrollo de los Biomateriales denominados de “tercera generación”, en los que los propios genes del cuerpo controlarían la reparación de los tejidos, lo que supondría la existencia de Biomateriales personalizados para cada paciente y activados por sus propios genes.

Los requisitos que debe cumplir un biomaterial son:

1. Ser biocompatible, es decir, debe ser aceptado por el organismo, no provocar que éste desarrolle sistemas de rechazo ante la presencia del biomaterial.
2. No ser tóxico, ni carcinógeno.
3. Ser químicamente estable (no presentar degradación en el tiempo) e inerte, salvo en el caso de que el objetivo sea alcanzar la biodegradabilidad.

4. Tener una resistencia mecánica adecuada.
5. Tener una resistencia a la fatiga adecuada.
6. Tener una densidad y peso adecuados.
7. Tener un diseño de ingeniería perfecto; esto es, el tamaño y la forma del implante deben ser los adecuados.
8. Ser relativamente económico, reproducible y fácil de fabricar y procesar para su producción en gran escala.

Para garantizar que un material cumple estos requisitos debe hacerse una serie de pruebas, tanto fisicoquímicas como medicobiológicas. Las pruebas fisicoquímicas permiten conocer perfectamente el material, su estructura atómica y molecular, sus propiedades mecánicas, eléctricas, magnéticas, térmicas, etc. Las pruebas medicobiológicas implican pruebas *in vitro* y pruebas *in vivo*. Las primeras son citotoxicidad y genotoxicidad, que se realizan en cultivos celulares preparados con aquellas células humanas con las que se espera que el material esté en contacto cuando se encuentre en el organismo. Las pruebas *in vivo* se realizan en animales a los que se les implanta el material y en cuyos organismos se estudian las consecuencias del implante, cabe aclarar que primero se usan muestras pequeñas y con geometrías simples, sin bordes para no causar molestias, y más tarde se implantan en la forma y sitio para los que está pensada la aplicación del biomaterial.

Las ventajas de contar con implantes obtenidos a partir de biomateriales y no con implantes naturales (como podrían ser hueso, corazón o mano) son fundamentalmente tres: son totalmente biocompatibles con el paciente, se encuentran disponibles en el momento en que se requieren y en la cantidad necesaria.

*(Fuentes: Fundación Observatorio de Prospectiva Tecnológica Industrial (OPTI), Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria. (FENIN) y Revista Materiales Avanzados nº 3 del Instituto de Investigación en Materiales perteneciente a la Universidad Nacional Autónoma de México.)*

## 2.2.2. Tecnologías de Modificación y Tratamiento

La mayoría de los materiales utilizados actualmente en dispositivos médicos constituyen materias primas estándar que se usan no sólo en medicina sino en otras y muy variadas áreas de la producción industrial. De entre ellas es posible señalar unas veinte formulaciones básicas que se aplican en biomateriales, catorce de ellas son poliméricas, cuatro metálicas y dos cerámicas.

En la siguiente tabla, publicada en el artículo “La ciencia y la ingeniería de los biomateriales, un desafío interdisciplinario” de la Revista de Divulgación Científica y Tecnológica de la Asociación Ciencia Hoy, se mencionan algunos materiales y el tipo de tejido o función que sustituyen. Los materiales son de grado médico (alta pureza) y se encuentran en la forma apropiada para su uso.

Localización	Dispositivo	Etiología	Materiales
Ojo	Lente intraocular	Cataratas	Acrílico silicona, hidrogeles Silicona-acrilatos Colágeno
	Lentes de contacto	Problemas de la visión	
	Vendaje corneal		
Piso orbital	Piso orbital	Fractura del orbital que conduce a visión doble	PTFE, silicona, PE, Ti(malla)
	Banda escleral	Desprendimiento de retina	Silicona
	Ojo artificial	Remoción por traumatismo o enfermedad	Acrílico
Oído	Marco oído externo	Pérdida congénita o traumática del oído externo	Silicona, PE, PVC
	Tubo de ventilación	Infección del oído medio, oclusión del tubo de Eustaquio	PE, silicona, acero inoxidable
	Prótesis de estribo	Estribotomía	Acero inoxidable, PTFE
	Timpanoplastia	Reconstrucción del oído medio	Acero inoxidable, PTFE
Nariz	Rinoplastia	Nariz congénita en silla	Silicona
Barbilla	Prótesis de barbilla	Barbilla recesiva	Silicona
Boca	Prótesis mandibular	Traumatismo, anquilosis	Proplast™
	Implantes dentales	Traumatismo, enfermedad	Acrílico, epoxi, UHMWPE, titanio y sus aleaciones, alúmina, acero inoxidable
Cara	Prótesis facial	Traumatismo	Acrílico, PVC, poliuretanos
Cuello	"Stents" traquiales	Reconstrucción traquial	Silicona
	Caja de voz	Pérdida de la voz por laringectomía	Silicona, acetales, Acero inoxidable
Corazón y sistema vascular	Marcapasos cardíaco	Arritmia, bloqueo cardíaco	Epoxi, Silicona, PTFE, Acero inoxidable, Ti
	Prótesis valvulares	Enfermedades valvulares	Carbón pirolítico, Ti, PTFE, silicona, tejido reprocessado
	Bombas intra-aórticas	Pacientes con necesidad de asistencia cardíaca	Poliuretanos segmentados, copolímeros uretano-silicona
	Oxigenadores sanguíneos	Cirugía a corazón abierto	PC, cauchos de silicona, poliacetales
	Vasos sanguíneos y "stents"	Traumatismo, enfermedad	PVC, poliéster (dacrón, mylar) Aleaciones superelásticas de Ni-Ti
	Almacenado de sangre y sistemas de liberación	Traumatismo, cirugía, enfermedades	Vinilos, poliacetales
	Prótesis arteriales	Arteriosclerosis, aneurismas	Tejido de poliéster o PTFE
	Suturas biodegradables	Traumatismo	PU, polilactidas
Sistema digestivo	Segmentos gastrointestinales	Traumatismo o enfermedad	Silicona, PVC, nylon, poliácilatos
	Segmentos de esófago	Traumatismo o enfermedad	PE, PP, PVC

<b>Sistema urinario</b>	"Stent" de uretra	Bloqueo de uretra por enfermedad	Silicona, PE
	Esfínter urinario	Incontinencia urinaria	Silicona
	Membranas de hemodiálisis	Fallas de riñón	Nylon, silicona, celulosa, PU, poliacrilonitrilo, cuprophane
<b>Órganos sexuales</b>	Prótesis mamarias	Mastectomía subcutánea, subdesarrollo o asimetría de mamas	Silicona
	"Stent" vaginal	Reconstrucción por enfermedad o ausencia congénita	Silicona, PE
	Implante	Trompas de Falopio	Silicona
	Implante de pene	Impotencia eréctil	Silicona, PE
	Implante testicular	Orquidectomía	Silicona
<b>Esqueleto</b>	Placa craneal	Traumatismo	Acrílico, Ti (malla)
	Articulaciones de rodilla, dedos y otras	Artritis, traumatismo	Compuestos PE-fibra de carbono, PU, silicona
	Placas de fijación de fracturas		Aceros, aleaciones Ti-Al-V, acrílicos, PE ultra densidad, dacrón
	Reparación de huesos		Hidroxiapatita, acrílico
	Tendones artificiales	Tendinitis, traumatismo	Silicona, poliéster
	Músculo artificial pasivo	Atrofia muscular, traumatismo	Silicona, poliéster

Leyenda de la simbología utilizada:

<b>PTFE:</b>	politetrafluoretileno (teflón)
<b>PE:</b>	polietileno
<b>PVC:</b>	polivinilo de cloruro
<b>PC:</b>	policarbonato
<b>PU:</b>	poliuretano
<b>PP:</b>	polipropileno
<b>UHMWPE:</b>	polietileno de alto peso molecular
<b>Acrílico:</b>	polimetilmetacrilato
<b>Ti:</b>	titanio
<b>Ni:</b>	níquel
<b>Al:</b>	aluminio
<b>V:</b>	vanadio

### **Biomateriales metálicos**

En términos generales cabría señalar que el número de elementos metálicos que se utilizan en la fabricación de implantes es muy limitado, si tenemos en cuenta que más de tres cuartas partes del sistema periódico son elementos metálicos y que de todos ellos, solo del orden de una docena se pueden utilizar en aplicaciones médicas.

El primer requisito para su utilización en implantes es su tolerancia por parte el organismo, por lo que es muy importante la dosis que puedan aportar a los tejidos vivos. Otro requisito también imprescindible es que tengan una buena resistencia a la corrosión. Todo químico conoce bien que la corrosión es un problema general de los metales, más aún si están inmersos en un medio hostil como es el organismo humano, y a temperaturas del orden de 37°C. Sin embargo, algunos metales se escapan, por lo menos

en principio, a este problema, como son los metales preciosos. Otros como el titanio, al formar una capa de óxido en su superficie, la pasivan protegiendo el interior del metal, evitando el avance de la corrosión. En cualquier caso, los metales se utilizan con éxito en diversos implantes, en particular cuando es imprescindible soportar carga, como ocurre en la prótesis de cadera, donde se utilizan aleaciones de base cobalto y el titanio y sus aleaciones. Pese a los problemas que puedan originar, como metalosis, hoy por hoy no tienen sustitutivos en implantes que deban soportar carga.

(Fuente: Biomateriales: aquí y ahora. Autores: María Vallet Regí y Luis Munuera Editorial: Dykinson, 2000)

### **Biomateriales poliméricos**

Ampliamente utilizados en medicina, deben su éxito a las enormes posibilidades que presentan, tanto en variedad de compuestos, como en la posibilidad de fabricarlos de muy distintas maneras, con características bien determinadas, y con facilidad de conformarlos en fibras, tejidos, partículas o bloques.

Pueden ser tanto naturales como sintéticos, y en cualquier caso se pueden encontrar formulaciones bioestables, esto es, con carácter permanente, particularmente útiles para sustituir parcial o totalmente tejidos u órganos lesionados o destruidos, y biodegradables, esto es, con carácter temporal, por tanto con una funcionalidad adecuada durante un tiempo limitado, el necesario mientras el problema subsista.

Tanto en implantes quirúrgicos, como en membranas protectoras o en sistemas de dosificación de fármacos existen aplicaciones de este tipo de materiales y particular importancia tienen los cementos óseos acrílicos, que han encontrado importantes campos de aplicación, en particular en odontología y traumatología, dadas las importantes ventajas que presentan frente a otros cementos, tales como su fácil aplicación y su rápida polimerización. Sin embargo, por desgracia presentan algunos problemas, tales como el calor que se desprende durante la polimerización, que conduce en muchos casos a complicaciones de citotoxicidad, y a la contracción que sufre una vez endurecido, lo que origina micromovilidad de la prótesis fijada, y frecuentemente conduce a problemas de osteolisis y/o desgaste del cemento. Sin embargo, pese a estos problemas, su utilización hoy por hoy es prácticamente insustituible.

(Fuente: Biomateriales: aquí y ahora Autores: María Vallet Regí y Luis Munuera Editorial: Dykinson, 2000)

### **Biomateriales cerámicos**

Se introducen en una época (década de los 70) en la que comenzaban a detectarse fracasos en los biomateriales utilizados hasta ese momento, como eran el acero, aleaciones de cobalto y polimetil metacrilato. El fracaso se debía, entre otras razones, a la encapsulación de estos materiales, lo que hizo dirigir la mirada hacia las cerámicas, en un intento de buscar una buena oseointegración.

Sin embargo, la fragilidad de las biocerámicas restringe mucho su campo de aplicación, ya que hay que elegir aquellas funciones que no requieran elevadas prestaciones mecánicas. Una excepción la constituyen el  $Al_2O_3$  y el  $ZrO_2$ , que se emplean en articulaciones de cadera. De las biocerámicas, su principal ventaja a resaltar podría ser su baja reactividad química, lo que las hace casi inertes, y por tanto, biocompatibles. Pero no todas las biocerámicas son inertes, y de hecho, los materiales cerámicos que se utilizan en cirugía reconstructiva pueden ser tanto bioinertes como bioactivos. Recogiendo la definición de bioactividad de S. Fd. Hulbert, *material bioactivo es el que posibilita una respuesta biológica específica en su interfaz de manera que favorece la formación de un enlace entre los tejidos y dicho material*, podemos entender el significado de las cerámicas bioactivas.

Desde el descubrimiento del Bioglass por el Prof. L. Hench, se han desarrollado varias clases de biovidrios, biovitrocerámicas y cerámicas bioactivas. Para alcanzar el éxito clínico con un material bioactivo es necesario que simultáneamente se forme una interfaz estable con el tejido conectivo y que el comportamiento mecánico sea semejante al del tejido a reemplazar. En cualquier caso, las biocerámicas

permiten fabricar biomateriales con una buena biocompatibilidad y oseointegración y además son materiales muy parecidos al componente mineral del hueso. Cuando se piensa en reparar una parte del esqueleto, a priori podrían existir dos posibilidades muy distintas, en función de reemplazar la parte dañada lo que en lenguaje vulgar podríamos entender como “apuntalar”, o sustituirla regenerando el hueso, lo que ocurriría en caso de utilizar cerámicas bioactivas, esto es, que después de un cierto tiempo, el organismo no distinguiera la procedencia del material sustituido, porque de hecho, habría dado lugar a un material absolutamente equivalente al reparado.

(Fuente: *Biomateriales: aquí y ahora* Autores: María Vallet Regí y Luis Munuera Editorial: Dykinson, 2000)

## Los materiales a escala nanométrica

La Nanociencia se dedica al estudio de las propiedades de los objetos y fenómenos a escala nanométrica mientras que la Nanotecnología se ocuparía de la manipulación “controlada” y producción de objetos materiales, instrumentos, estructuras y sistemas a dicha escala. Una definición más amplia de la nanotecnología sería el estudio, diseño, creación, síntesis, manipulación y aplicación de materiales, aparatos y sistemas funcionales a través del control de la materia a nanoescala.

Fuente: José Manuel de Cózar Escalante. Revista iberoamericana de ciencia, tecnología, sociedad e innovación.2003

Conceptualmente, la nanotecnología se refiere a las actividades científicas y tecnológicas llevadas a cabo a escala atómica y molecular, y a los principios científicos y nuevas propiedades que pueden ser comprendidos y controlados cuando se interviene a dicha escala. Estas propiedades pueden ser observadas y explotadas tanto a escala microscópica como macroscópica, por ejemplo, para el desarrollo de materiales e instrumentos con nuevas funciones y prestaciones.

Sin embargo, la separación entre una ciencia pura que sólo persigue un mejor conocimiento de lo inmensamente pequeño y lo que serían sus aplicaciones tecnológicas no es ni mucho menos tan nítida como esa distinción aparenta. Por ello se utiliza también el término nanotecnociencia para referirnos a la investigación y desarrollo a escala nanométrica, independientemente de que sea conducida por científicos, ingenieros o tecnólogos. En efecto, la nanotecnociencia requiere la colaboración en conocimientos y habilidades de distintas especialidades científicas y técnicas, como la física cuántica, la microelectrónica y la ingeniería de materiales. Asimismo, debido a la escala a la que se trabaja, se difuminan hasta cierto punto las barreras que separaban la investigación sobre la materia viva y la inerte, de modo que es concebible una convergencia de las nanotecnologías con otras tecnologías, en especial la ingeniería genética, la robótica y la inteligencia artificial (o incluso la ciencia cognitiva).

Estas nuevas técnicas permiten trabajar y manipular las estructuras moleculares y sus átomos, lo que nos lleva a la posibilidad de fabricar materiales y máquinas a partir del reordenamiento de átomos y moléculas. El motivo de tanto interés no es extraño. La nanotecnología tiene potencial para cambiarlo todo: las medicinas y la cirugía, la potencia de la informática, los suministros de energía, los alimentos, los vehículos, las técnicas de construcción de edificios y la manufactura de tejidos.

Según un informe de *un grupo de investigadores de la Universidad de Toronto, en Canadá*, las diez aplicaciones más prometedoras de la nanotecnología son:

- Almacenamiento, producción y conversión de energía
- Mejoras en la productividad agrícola
- Tratamiento y depuración de aguas
- Diagnóstico y cribaje de enfermedades
- Sistemas de administración de fármacos
- Procesamiento de alimentos
- Remediación de la contaminación atmosférica
- Construcción

- Monitorización de la salud
- Detección y control de plagas

Uno de los descubrimientos más importantes relacionados con la nanotecnología y la nanociencia es el nanotubo de carbono, descubierto a principio de la década de los noventa. Estos nanotubos se componen de una o varias láminas de grafito u otro material enrolladas sobre sí mismas. Los nanotubos tienen un diámetro de algunos nanómetros pero su longitud puede llegar a ser hasta de un milímetro, por lo que dispone de una relación longitud-anchura tremendamente alta y hasta ahora sin precedentes. El descubrimiento de estas partículas es fundamental para el desarrollo de la nanotecnología ya que tienen una serie de propiedades que hacen que puedan ser usados en numerosas aplicaciones tecnológicas. Son sistemas ligeros, huecos y porosos que tienen alta resistencia mecánica, y por tanto, interesantes para el reforzamiento estructural de materiales y formación de composites de bajo peso, alta resistencia a la tracción y enorme elasticidad. Un solo nanotubo perfecto es de 10 a 100 veces más fuerte que el acero por peso de unidad y poseen propiedades eléctricas muy interesantes, conduciendo la corriente eléctrica cientos de veces más eficazmente que los tradicionales cables de cobre. Además son 40 veces más fuertes que las fibras de grafito y son excelentes conductores de calor.

## 2.3. Situación de la Investigación en Materiales Avanzados en Aragón. Comparación con otras Comunidades Autónomas

### 2.3.1. Grupos Entrevistados

Nombre:	<b>Manuel Doblaré Castellano</b>
Nombre del grupo	Grupo de mecánica estructural y modelado de materiales (GEMM)
Fecha de constitución	Mayo 2002
Líneas de investigación principales	Mecánica Ósea y Mecanobiología computacional. - Tejido músculo-esquelético: tejido óseo, cartílagos articulares y ligamentos. - Cardiovascular: vasos sanguíneos y corazón. - Ingeniería tisular: procesos celulares asociados a cada entorno.
Institución/Centro/Departamento:	Centro Politécnico Superior. I3A
Recursos humanos	Licenciados: 1 Catedrático 5 Profesores titulares 7 Profesores Ayudantes 1 Contratado
Recursos materiales (aparataje, metros...)	
Producción científica (2002-2005)	Artículos JCR: 47 Otras Publicaciones: 55 Congresos: 160
Financiación	Regional y Privado
Grupos investigación con los que colabora	Servicio de Traumatología del Hospital Clínico de Zaragoza, Facultad de Veterinaria, Escuela de Estomatología de Oviedo, área de Hematología del Hospital Miguel Servet de Zaragoza, Hospital San Pau de Barcelona, Universidad de Keele (Inglaterra)
Empresas con las que colabora:	

Nombre:	<b>Fernando Palacio Parada</b>
Nombre del grupo	TERMOMAG
Fecha de constitución	1985
Líneas de investigación principales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Materiales moleculares magnéticos</li> <li>- Propiedades Térmicas de Materiales</li> </ul>
Institución/Centro/Departamento:	Facultad de Ciencias. ICMA
Recursos humanos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Profesores de investigación: 2</li> <li>- Científicos Ramón y Cajal: 1</li> <li>- Profesores titulares: 2</li> <li>- Estudiantes predoctorales: 5</li> <li>- Científicos: 3</li> <li>- I3P contratados: 1</li> <li>- Titulados superiores: 1</li> </ul>
Producción científica (2002-2005)	Artículos 118
Financiación	Regional, Nacional, Europea y Privada
Grupos investigación con los que colabora	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dr. Jeremy Rawson. Depto. de Química, The University of Cambridge, UK.</li> <li>• Dr Peter J Skabara. School of Chemistry. University of Manchester, UK.</li> <li>• Prof. Dante Gatteschi. Depto. de Química. Universidad de Florencia. Italia.</li> <li>• Prof. Ulrich Schubert. Vienna University of Technology. Austria.</li> <li>• Prof. Paul Lahti. Depto. de Química, University of Massachusetts at Amherst, EEUU.</li> <li>• Prof. Joel Miller, Depto. de Ciencia de Materiales. University of Utah. EEUU.</li> <li>• Prof. Jack Passmore. Depto. de Química. University of New Brunswick, Canadá.</li> <li>• Prof. Robin Hicks, Depto. de Química. University of Victoria, Canadá.</li> <li>• Prof. Katsuya Inoue, Institute for Molecular Science, Okazaki, Japón.</li> <li>• Dr. Masaki Mito, Depto. de Electrónica. Kyushu Institute of Technology. Japón.</li> <li>• Prof. Virginie Serin CEMES-CNRS. Toulouse, Francia</li> <li>• Dr. Etienne Snoeck, CEMES-CNRS. Toulouse, Francia.</li> <li>• Prof. Jaume Veciana. ICMAB. Barcelona</li> <li>• Prof. Eugenio Coronado ICMol. Valencia.</li> <li>• Dr. Daniel Ruiz ICMAB. Barcelona</li> <li>• Prof. Rodolfo Miranda. UAM. Madrid</li> </ul>

Nombre:	<b>José Antonio Puértolas Rrafales</b>
Nombre del grupo	Grupo de Biomateriales (GBM)
Fecha de constitución	2002
Líneas de investigación principales	Investigación en biomateriales, el polietileno de ultra alto peso molecular y la aleación biocompatible de memoria de forma níquel-titanio.
Institución/Centro/Departamento:	Centro Politécnico Superior I3A
Recursos humanos	Grupo multidisciplinar formado por físicos, químicos, ingenieros y médicos.
Financiación	Gobierno de Aragón, Ministerio de Ciencia y Tecnología e Instituto de Salud Carlos III
Grupos investigación con los que colabora .	Grupos nacionales e internacionales de investigación.

Nombre:	<b>Francisco José Lázaro Osoro</b>
Nombre del grupo	Especiación del hierro biológico
Fecha de constitución	1999
Líneas de investigación principales	Caracterización de materiales magnéticos nanoparticulados a problemas biomédicos
Institución/Centro/Departamento:	CPS, Facultades de Veterinaria y Medicina, INA
Recursos humanos	Grupo multidisciplinar formado por 4 investigadores y un becario predoctoral
Financiación	Gobierno de Aragón, Ministerio de Educación y Ciencia
Grupos investigación con los que colabora .	Grupos nacionales e internacionales de investigación. Clínica Quirón

### 2.3.2. Estado de situación de los Biomateriales en la Comunidad Autónoma de Aragón en relación al resto de Comunidades Autónomas

#### Grupo GEMM

El GEMM puede catalogarse como un grupo especializado en Mecánica Computacional con aplicaciones en varias áreas pero con una dedicación preferente en los últimos cinco años en Biomecánica y Mecanobiología computacionales.

En la orientación de biomecánica computacional, las dos revistas de referencia mundial son el *Journal of Biomechanics* y el *ASME Journal on Biomechanical Engineering*. La primera de ellas situada en estos

últimos años siempre en el primer cuartil de la disciplina de Engineering/Biomedical con las siguientes posiciones de 2000 a 2003 (15/41, 5/39, 8/40 y 7/42). La segunda asimismo situada en el primer cuartil de la misma disciplina con las siguientes posiciones de 2000 a 2003 (10/41, 8/39, 14/40 y 9/42). En estas revistas el grupo ha publicado 5 artículos en los cinco últimos años, siendo el grupo español con mayor producción y presencia internacional en este ámbito, y ello, a pesar de haberse incorporado a la misma hace tan sólo 5 años.

En particular, en modelado musculoesquelético (tejido óseo, ligamentos, cartílago) el GEMM está a nivel de los grupos más conocidos en Europa. Para avalar esta información es conveniente comentar los siguientes aspectos: la invitación específica del editor general de la revista *Engineering Fracture Mechanics* a presentar el artículo de revisión en la misma titulado "Modelling bone tissue fracture and healing: a review".

En la misma dirección, José Manuel García Aznar ha sido elegido miembro de la Comisión ejecutiva de la European Society of Biomechanics. También se organizó en Zaragoza por éste grupo el primer congreso internacional ICCB'2003 sobre Bioingeniería Computacional. Como grupo o personalmente son habitualmente invitados a participar en redes, proyectos nacionales y europeos (actualmente vigente el proyecto DISHEART e invitado expresamente al proyecto europeo a solicitar para incorporar la simulación mediante elementos naturales en la simulación de la rodilla) y a impartir cursos y conferencias en distintas universidades y congresos internacionales.

Es interesante destacar la invitación como ponente en el Workshop restringido sobre "Propuestas de financiación a la Comisión Europea en el área de Materiales" realizado en Gesthaacht (Alemania) en Mayo de 2002 con tan sólo 12 ponentes invitados y donde Manuel Doblaré fue el ponente sobre Materiales Biológicos y Biomateriales, o la invitación a impartir un curso de doctorado sobre Materiales Biológicos en el programa de doctorado de excelencia entre los tres politécnicos italianos en Octubre de 2004, o su participación en el symposium especial de la IUTAM sobre modelado de tejidos blandos en Graz con 42 ponentes de los cinco continentes todos especialmente invitados y conocidos a nivel internacional a, o la invitación como ponente al curso sobre Bone Mechanics dentro de los cursos de la Escuela Europea de Udine (Italia) para 2007 donde aparecen sólo investigadores mundialmente conocidos en esta área.

Habla también en esta dirección el ser uno de los grupos participantes del único programa en "Ingeniería Biomédica" con mención de calidad, en cooperación con la Universidad Politécnica de Cataluña.

Quisiéramos destacar finalmente el esfuerzo hecho en tan sólo cinco años en un área nueva de fuerte carácter multidisciplinar y en la que se ha conformado un grupo competitivo a nivel internacional con colaboración con distintos hospitales españoles y departamentos de Medicina y Biología internacionales y que consideramos de primer orden de prioridad en Aragón, España y Europa. Además, en estos siete últimos años el esfuerzo realizado en producción de tesis doctorales, estabilización de profesorado (hasta 4 nuevos profesores permanentes) y captación de personal extranjero y nacional han hecho que se pueda considerar al GEMM como de referencia internacional en Mecánica Ósea y Mecanobiología computacional.

### **Grupo TERMOMAG**

Dentro del ICMA, uno de los grupos directamente relacionados con la investigación en nanobiomateriales es el Grupo del departamento de Propiedades Térmicas y Magnetismo Molecular (TERMOMAG).

El grupo TERMOMAG es una referencia nacional en el uso de técnicas neutrónicas para el estudio de propiedades de materiales y goza de una gran proyección internacional, siendo el que más tiempo invierte en España en el campo del magnetismo molecular y el estudio de imanes moleculares.

La actividad investigadora del grupo gira en torno a las dos líneas de investigación que se detallan más adelante: Materiales moleculares magnéticos y Propiedades Térmicas de Materiales. Estas dos líneas, con amplios puntos de conexión entre sí, configuran también los objetivos de atención preferente del grupo. En concreto se pueden definir los objetivos generales siguientes:

En primer lugar, el grupo está interesado en el estudio térmico, estructural y magnético de materiales no convencionales. Por tales se entienden materiales moleculares, entre los que son ejemplos representativos los imanes orgánicos, que carecen de elementos metálicos, los llamados “single molecule magnets”, que son moléculas de alto espín y alta anisotropía con propiedades magnéticas únicas, o materiales metal-orgánicos con una bi-estabilidad debido a un equilibrio entre estados de spin; materiales intermetálicos, que muestran un alto efecto magneto-calórico de gran interés para usos de refrigeración magnética, o materiales magnéticos diluidos, donde pequeñas concentraciones de iones magnéticos sustituyendo iones no magnéticos en una red semiconductor tiene efectos notables en las propiedades físicas del material. Este tipo de estudios se llevan a cabo caracterizando el comportamiento térmico, mediante la medida de capacidad calorífica; estructural, mediante determinación de la estructura cristalina del material y en ocasiones su comportamiento en función de la temperatura, y magnético, mediante medidas de susceptibilidad e imanación. El entendimiento de estas propiedades y la interacción con los grupos que preparan los materiales proporciona un apoyo único para avanzar en la mejora de los mismos encaminándolos a ser susceptibles de aplicaciones de interés industrial.

En segundo lugar, la naturaleza intrínsecamente nueva de muchos de los materiales en estudio conduce al uso y desarrollo de técnicas físicas avanzadas para el estudio de sus propiedades físicas. Estas técnicas no sólo incluyen el uso de grandes instalaciones para abordar medidas de la dispersión de neutrones, tanto elástica como inelástica, o la implantación de muones en el material para posteriormente estudiar los efectos de rotación o de relajación del spin muónico, sino que también incluyen el desarrollo de instrumentación en el Instituto.

De esta manera en los últimos años se han incorporado, desarrollado y puesto a punto técnicas como: calorimetría ac con campos magnéticos de hasta 5T, calorimetría de estados fotoexcitados, conductividad térmica, medidas magnéticas bajo presión de hasta 10 kbar, medidas magnéticas de estados fotoexcitados y está en desarrollo la magnetometría mediante rotación de Faraday.

Por último, el grupo tiene un marcado interés en la preparación y estudio de materiales nanoscópicos magnéticos de interés aplicado. Algunos de éstos consisten en materiales compuestos de nanopartículas magnéticas en una matriz polimérica que prepara siguiendo técnicas propias en proceso de patente. Las propiedades de interés dependen estrechamente del tipo de partícula magnética y de la matriz que las contiene.

Así, en colaboración con una industria aragonesa se está investigando en el desarrollo de electrodispositivos, y en colaboración con otra empresa aragonesa y un grupo pluridisciplinar de investigadores de la Universidad de Zaragoza que incorpora físicos, químicos, biólogos moleculares, toxicólogos, hematólogos, cirujanos e ingenieros, están estudiando las posibilidades de nanopartículas preparadas con los métodos del grupo en el transporte de fármacos por el flujo sanguíneo y en la implantación de partículas magnéticas en tumores para tratamientos de hipertermia.

### **Grupo de Biomateriales (GBM)**

El grupo de Biomateriales (GBM) realiza un trabajo de investigación aplicada en el campo de los biomateriales con el fin de dar respuesta a necesidades concretas del ámbito médico. El grupo está formado por físicos, químicos, ingenieros y médicos, de manera que su integración no es meramente académica, sino fruto del reconocimiento de que la interdisciplinaridad es condición necesaria cuando entre los objetivos figura la investigación sobre dispositivos médicos. En el grupo de “Biomateriales”, los médicos indican los objetivos finales a partir de su experiencia clínica y conocimientos del campo, los

físicos e ingenieros de materiales estudian las propiedades y caracterizan los materiales que van a formar parte del dispositivo, el diseño y la simulación de comportamiento la realizan los ingenieros y en el proceso de optimización intervienen todos los miembros. Por tanto, dentro del grupo se diseñan, fabrican y se prueban "in vitro" y con experimentación animal los dispositivos que inicialmente fueron propuestos por los médicos. Este modo de actuación es el estándar internacional de los grupos cuya investigación trasciende únicamente los aspectos básicos, aunque éstos no sean tampoco ajenos a la actividad del grupo.

Con esta filosofía, el grupo ha abordado hasta la fecha dos biomateriales, el polietileno de ultra alto peso molecular utilizado en prótesis articulare de cadera y rodilla y la aleación biocompatible de memoria de forma níquel-titanio aprobada por la FDA.

En la aleación de NiTi, el grupo ha diseñado, fabricado y ensayado con experimentación animal stents para colon y también anclajes óseos para tejidos blandos. En la actualidad y como consecuencia de proyectos del Fondo de Investigación Sanitaria, está trabajando en tallos endomedulares y en ortésis o ferulajes para articulaciones. Para abordar estos dispositivos el grupo previamente ha profundizado en aspectos básicos relacionados con el comportamiento termomecánico de la aleación y ha abierto una línea de simulación por elementos finitos de este material, que no aparece en las librerías de los programas de simulación más potentes que en la actualidad manejan los ingenieros y calculistas. Estos aspectos permiten atacar el problema conociendo el comportamiento de biocompatibilidad y estructural del dispositivo.

La otra línea de investigación está relacionada con la mejora del polietileno citado para superar las limitaciones que implica el desgaste del polietileno después de su implantación, que conlleva una fuerte incidencia en aspectos humanos, sociales y económicos. La limitación del polietileno proviene básicamente de su desgaste frente al metal en las prótesis articulares. El grupo de "Biomateriales" no sólo ha abordado el grado de eficacia de algunas de las soluciones que la comunidad científica ha propuesto últimamente, sino que también ha planteado nuevas propuestas a partir de la experiencia adquirida en los últimos cinco años con la financiación de la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología. El conocimiento adquirido sobre el polietileno y los otros materiales que forman las prótesis articulares, y el carácter interdisciplinar del grupo ha permitido abordar en la actualidad el desarrollo de una nueva prótesis con una empresa nacional del sector, siguiendo el método que siempre han aplicado en la génesis y desarrollo de prototipos médicos basados en la aleación de NiTi.

### **Grupo de Especiación del hierro biológico**

El grupo posee una composición multidisciplinar *per se* y se crea con el objeto de aplicar una experiencia previa en caracterización de materiales magnéticos nanoparticulados a problemas biomédicos.

La aplicación de técnicas de caracterización típicas de la Ciencia de Materiales a la experimentación con tejidos biológicos *reales* está muy poco explorada. Un caso particular en este sentido lo constituye la presencia en el organismo del elemento hierro, el cual incidentalmente posee un magnetismo paradigmático. El interés que tiene esta investigación radica en conocer las propiedades específicas que poseen los tejidos biológicos, y su correlación con diferentes patologías, y en las cuales están basadas técnicas totalmente no invasivas de diagnóstico y tratamiento, como la Imagen por Resonancia Magnética o la Biosusceptometría, las cuales directa o indirectamente están fundamentadas en el magnetismo.

El grupo realiza experimentación animal con el objeto de contribuir al desarrollo de las técnicas antes expuestas, especialmente en lo referente a la asociación entre depósitos anómalos de hierro en el organismo, en el marco de patologías de sobrecarga de hierro así como de tipo neurodegenerativo.

## **El Instituto de Nanociencia de Aragón**

El Instituto de Nanociencia de Aragón tiene un programa que pretende desarrollar procesos de micro y nanofabricación basados en técnicas "Top Down" y obtención de nanomateriales con distintas nacionalidades (Bottom-Up) con el fin último, que supongan un avance significativo en aplicaciones biomédicas. En concreto se desarrollan nanotecnologías aplicadas el suministro local de fármacos, mejora del diagnóstico "in vivo" mediante la vehiculización de los agentes de contraste en MRI (Imagen de la Resonancia Magnética) e "in vitro" mediante el diseño de biosensores y de plataformas multisensoras (lab-on chip) que puedan detectar enfermedades en puntos de atención sanitaria primaria. Se desarrollan una investigación a nivel básico y aplicado que permita un avance en el conocimiento e innovación tecnológica. El Instituto tiene un fuerte componente multidisciplinar de científicos que provienen de la física, química, ingeniería, bioquímica, farmacia y medicina y los cuales agrupados en torno a las líneas de investigación propuestas, redundará en un avance significativo de la investigación en este campo. Se pondrá especial énfasis en la formación de investigadores mediante programas de doctorado.

El Instituto de Nanociencia de Aragón tiene ocho grupos de investigadores que suponen un total de 45 doctores. Se proyecta a través de unas instalaciones de uso común con equipamientos de alta tecnología agrupados. La propuesta organizativa se desarrollará en un edificio actualmente en construcción, donde se agruparán todos los equipos de alta tecnología de los que dispone el instituto de Nanociencia de Aragón además del equipo de profesionales mencionado

Sus objetivos son:

- Investigación: excelencia científica
- Transferencia de tecnología
- Creación de empresas Spin off
- Formación de profesionales

Las Líneas de investigación del INA son las siguientes:

### **Nanomateriales.**

Capa delgada  
Membranas nanoestructuradas  
Sistemas moleculares nano y mesoscópicos  
Nanotubos de carbono  
Nanopartículas

### **Fabricación de Nanoestructuras**

Nanolitografía  
Litografía óptica  
Métodos de auto ensamblaje  
Manipulación atómica y molecular  
Imagen en radiodiagnóstico

### **Aplicaciones biomédicas**

Biosensores  
Administración local de fármacos  
Reconocimiento y separación de macro moléculas biológicas

### **Aplicaciones tecnológicas**

Spintronics  
Sensores y Actuators

Dados los elevados costes de los equipos, la propuesta organizativa prevé que el equipamiento sea rentabilizado al máximo, siendo puesto a disposición de las empresas al menos en un tercio de la jornada laboral.

### 2.3.3. Situación en España

#### **Biomateriales**

El sector de los Biomateriales es enormemente dinámico. La etapa inicial dominada por la eliminación de los tejidos u órganos dañados por la carencia de materiales adecuados, dio paso a una etapa mucho más fructífera dominada por la sustitución de los mismos. Las tendencias actuales tienden a la regeneración de los tejidos, lo que implica una revolución en el campo de los Biomateriales. En la ingeniería de tejidos, los Biomateriales tienen como función ser los soportes o matrices sobre los cuales se pueden desarrollar tejidos biológicos. Células y Biomateriales son los componentes principales de los materiales compuestos elaborados a partir de la ingeniería de tejidos. A más largo plazo, las tendencias apuntan al uso de la terapia génica para regenerar tejidos sin necesidad de utilizar matrices.

La industria española tiene, actualmente, una gran capacidad de investigación para el diseño y creación de nuevos productos encaminados a la obtención de biomateriales con estructuras controladas y procesos de mejora ante la corrosión y el desgaste de las prótesis metálicas; el uso de métodos computacionales para modificar el diseño de los implantes, o nuevos recubrimientos poliméricos con el fin de mejorar la Ingeniería Tissular.

Según los últimos estudios de la Comisión Europea, el crecimiento anual estimado para el sector de los biomateriales a nivel mundial, está fijado en torno a un 12%. De la globalidad del mercado, Estados Unidos cuenta aproximadamente con un 40% de la cifra total y un crecimiento estimado del 20%. Europa, situada como segunda potencia, cuenta con una cuota de mercado del 28% y basa sus principales esfuerzos en investigaciones en el campo de materiales e ingeniería de tejidos. No obstante, no hay que olvidar que mientras que la Unión Europea compite con Estados Unidos y Japón, donde actualmente los avances en el desarrollo de nuevas tecnologías para la creación de biomateriales es una prioridad, economías emergentes tales como Corea del Sur, Taiwán y China están introduciéndose rápidamente en este sector.

Desde otro punto de vista, los desarrollos en nuevos materiales pueden tener implicaciones a largo plazo para el sistema sanitario europeo. La mejora de la calidad de vida en los países desarrollados está conduciendo a un progresivo aumento de la esperanza de vida de la población. Según datos de la OMS, en el 2020 más de 1.000 millones de personas en el mundo superarán los 60 años y, de ellos, 710 millones vivirán en países desarrollados. Europa continuará siendo la región más “vieja” del mundo con aproximadamente 500 millones. Por ello, los posibles beneficios de los biomateriales en la reducción de la creciente carga de costes en el sistema sanitario actual es evidentemente primordial.

Este envejecimiento continuo de la población implica que muchas personas superarán la calidad de sus tejidos conectivos. Problemas como la osteoporosis, artritis, pérdida de densidad ósea o la obesidad, supondrán que una de cada dos mujeres y uno de cada cinco hombres mayores de 65 años sufrirá algún tipo de fractura, con lo que el mercado de productos para sustitución de articulaciones se

espera que crezca entre un 5 y un 10 por ciento anualmente en las próximas décadas. Éste es sólo un ejemplo del mercado potencial de la industria de Biomateriales en un futuro próximo.

España es un importante país receptor de biomateriales pero no fabricante de los mismos, siendo la mayoría de ellos importados de Estados Unidos, Suiza y Alemania. Este hecho es tanto más preocupante cuando se observa que lo que si existe en nuestro país es una posición moderadamente optimista en lo que se refiere a la capacidad de investigación y desarrollo tecnológico, que no llega a materializarse en la existencia de empresas españolas que absorban ese conocimiento.

Las razones de esta situación son de diversa índole. Por una parte, tanto el tiempo como el gasto económico que exige un desarrollo biomédico en España es el doble que el invertido en otros países como el Reino Unido. Una de las principales razones de este hecho se encuentra en la normativa que se exige para la puesta en el mercado de productos innovadores. Por tanto, una de las recomendaciones para impulsar el sector es articular medidas para racionalizar y agilizar la normativa, implicando al sector clínico.

Actualmente, algunas empresas que podríamos denominar como tradicionales dentro del sector de la salud están diversificando sus actividades hacia productos biotecnológicos, lo que supondrá a corto plazo un incremento de la facturación de dichos productos por encima de la media actual del sector de traumatología/ortopedia.

Con respecto al mercado, hay que tener en consideración que se trata de un mercado único bajo el control económico del Sistema de Salud. Este hecho condiciona el desarrollo empresarial desde su diseño hasta su posterior evolución pero, a la vez, puede ser también fácilmente estimulado y monitorizado desde el Salud mediante acciones específicas.

Por otro lado, como ejemplos de investigaciones que se están llevando a cabo actualmente en España, el Centro de Investigación en Ingeniería Biomédica de la UPC cuenta con dos líneas principales de trabajo. Por un lado, están llevando a cabo varios estudios en el campo de los materiales inteligentes, compuestos por plásticos y polímeros mezclados con proteínas para la liberación controlada de fármacos, y adicionalmente investigan, de manera activa, el desarrollo de materiales con memoria de forma (se trata de Biomateriales muy elásticos, que tienen la capacidad de cambiar de forma cuando varía la temperatura del ambiente).

Otro ejemplo de investigación aplicada es la actividad desarrollada por el Instituto de Biomecánica de Valencia en relación a los estudios llevados a cabo con proteínas morfogenéticas óseas en el tratamiento de fracturas y en los proyectos vinculados a prótesis articulares en los que se caracteriza el desgaste de los componentes protésicos que han sido fabricados con nuevos Biomateriales.

Por su parte, el Departamento de Física Aplicada de la Universidad de Vigo con sede en la E.T.S. de Ingenieros Industriales, investiga sobre materiales biomórficos que puedan estar dotados de bioactividad, tanto en su aplicación en implantes dentales y ortopédicos como en ingeniería de tejidos.

Actualmente, algunas empresas que podríamos denominar como tradicionales dentro del sector de la salud están diversificando sus actividades hacia productos biotecnológicos, lo que supondrá a corto plazo un incremento de la facturación de dichos productos por encima de la media actual del sector de Traumatología/Ortopedia.

## **Nanotecnología**

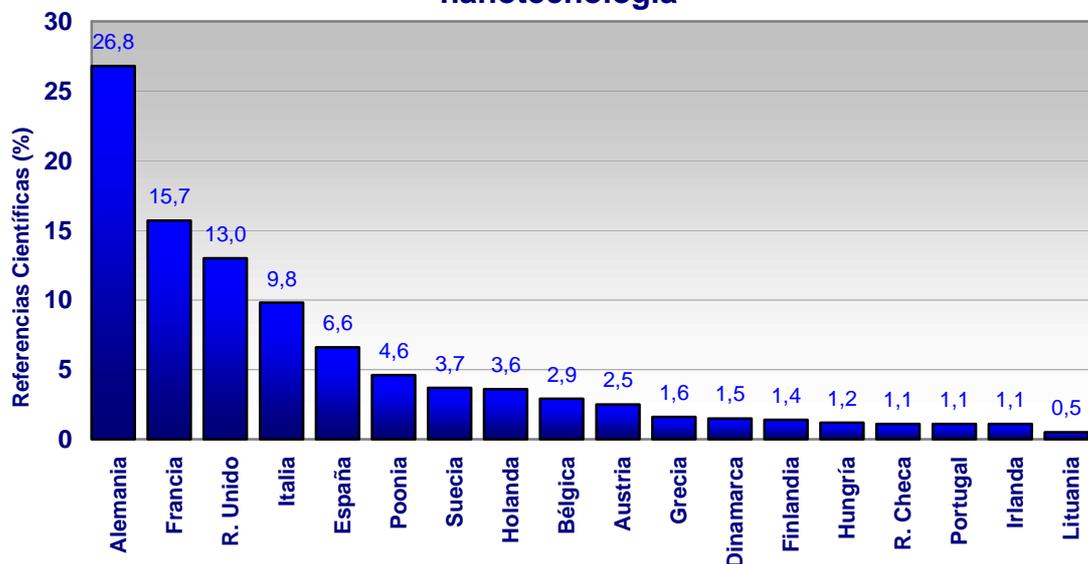
El gran interés y las expectativas que ha levantado la nanotecnología radica en que las previsiones apuntan a que será una ciencia que tendrá impacto en todos los sectores. Aquellos en los

que se espera que sea más importante son: la medicina (sistemas de diagnóstico, implantes, detección precoz de enfermedades, ingeniería de tejidos...), la construcción (hormigones reforzados, cementos de nuevas propiedades, asfaltos más duraderos, nuevos tratamientos para la corrosión, hormigones conductores de la electricidad, aislantes térmicos y acústicos...), la metalurgia (aceros de resistencia y flexibilidad mejorada, metales no conductores de la electricidad, superficies resistentes a la corrosión y el rallado...), el textil (tejidos antimanchas, antiarrugas, aislantes, protectores del agua y el frío, nuevos tintes, tejidos aislantes de agentes químicos...) las tecnologías de la información (almacenamiento de información, nuevas tecnologías de visualización, nuevos biochips y chips cuánticos...), la producción y el almacenamiento de energía (pilas de combustible, nuevas células solares de alta eficiencia, ahorro energético por mejora en aislamientos, iluminación...), la ciencia de los materiales (reforzamiento de materiales, cosméticos, superficies resistentes al rallado, hidrófugas, limpias o estériles, desarrollo de biosensores, nuevos pegamentos...), la alimentación y el medio ambiente (menor gasto de materias primas, medios para la detección de plagas, métodos de recuperación, ahorro energético...), la industria de la cerámica y el vidrio (nuevos cristales resistentes a altísimas temperaturas, cerámicas y vidrios que no se manchan, resistentes al rallado, cristales fotosensibles...), la seguridad (métodos de detección de agentes químicos, nano-etiquetado de billetes...) y así un largo etcétera.

Según un informe de la Comunidad Europea publicado en 2004 ("Hacia una estrategia europea para la nanotecnología"), la inversión de la Unión Europea en nanotecnología en ese año fue aproximadamente de 100 millones de euros y se estima que en 2015 supere los 1000 millones de euros.

De acuerdo con datos obtenidos de la base de datos INSPEC, Alemania es el país de la Unión Europea que más publicaciones científicas produce en nanotecnología. Le siguen Francia, Reino Unido, Italia. En el siguiente gráfico puede observarse la situación actual en lo que respecta al tema comentado anteriormente.

### Distribución de publicaciones europeas en nanotecnología



Gracias a un informe realizado conjuntamente por el Círculo de Innovación en Microsistemas y Nanotecnología (Instituto Nacional de Técnica Aeroespacial) y la Fundación para el Conocimiento Madri+d hemos podido obtener datos de los proyectos en nanotecnología con financiación europea coordinados desde España, lo que puede proporcionarnos una imagen de la situación de este campo en nuestro país en la actualidad. Este informe nos proporciona datos de quién dirige estos proyectos, las Universidades, el CSIC o las empresas privadas, y cuáles son las Universidades que coordinan más proyectos.

### Coordinadores españoles

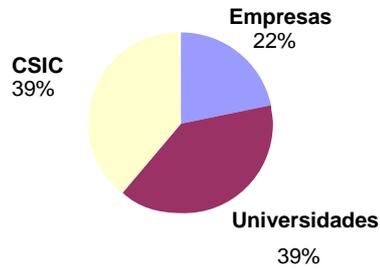


Gráfico 1

### Universidades

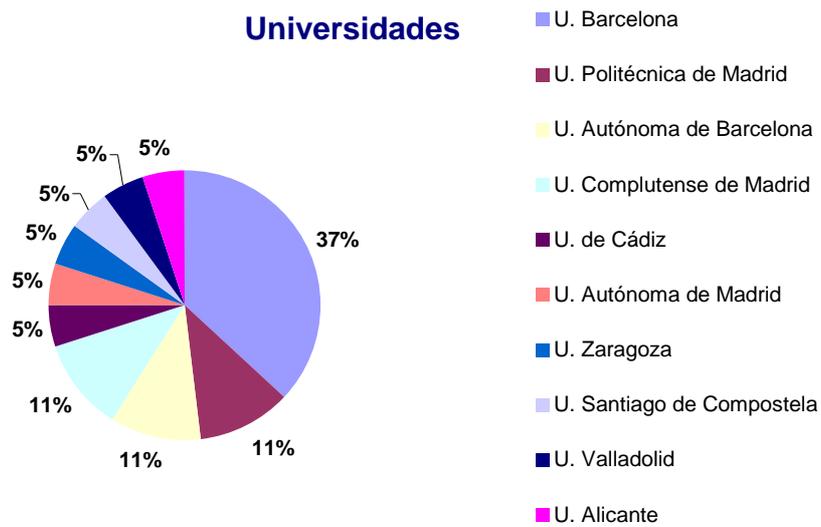


Gráfico 2

En dicho informe también aparecen datos de los proyectos europeos en nanotecnología con participación española, pero que no están dirigidos desde España. Igualmente se indica la entidad que participa en dichos proyectos así como la situación de las Universidades.

### Distribución de los proyectos de I+D entre las entidades españolas

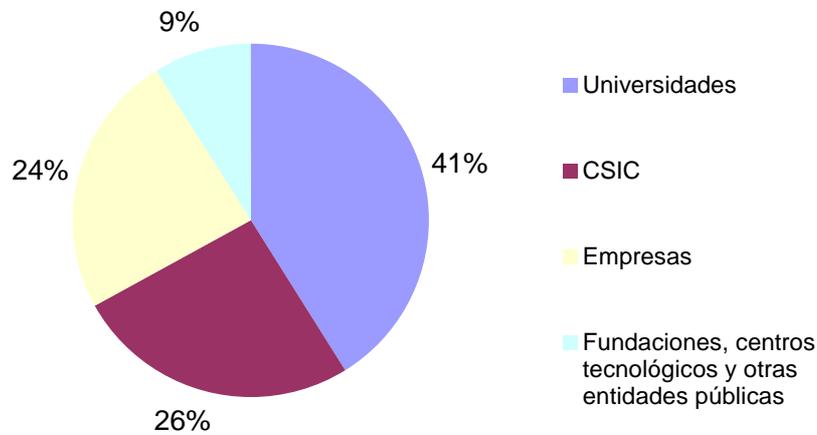


Gráfico 3

### Distribución proyectos I+D entre Universidades españolas

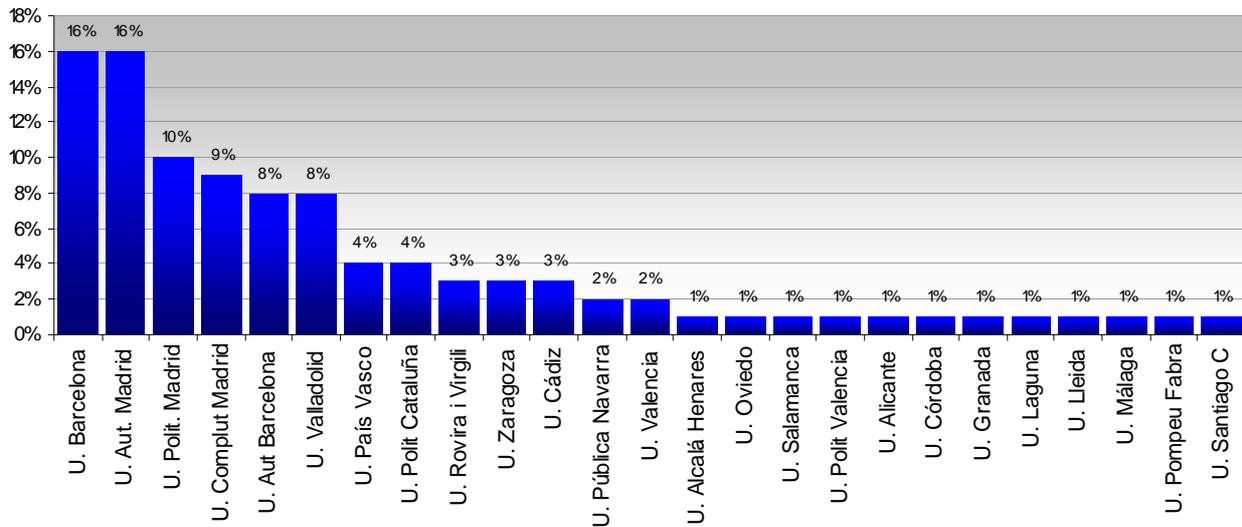


Gráfico 4

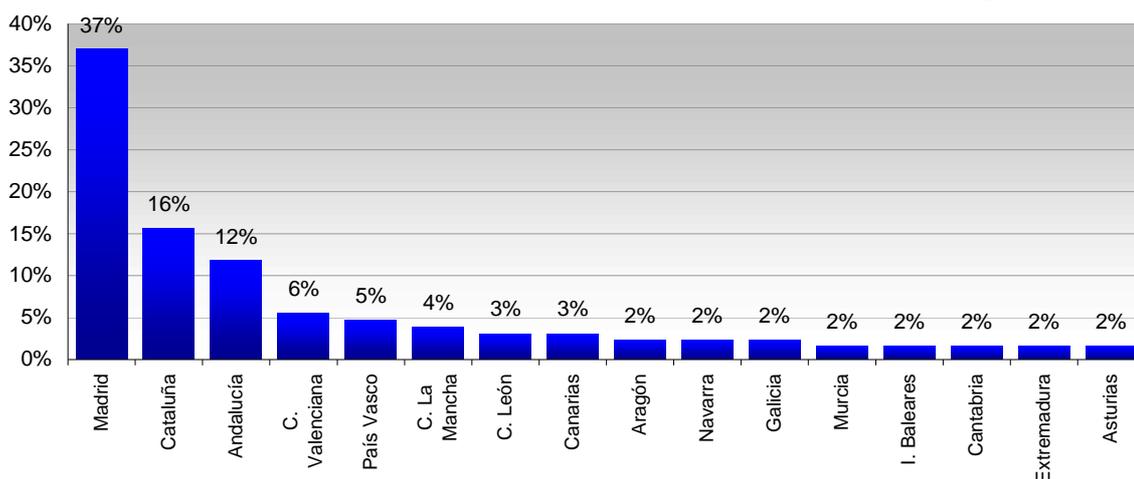
Si se comparan los gráficos 1 y 2 con los gráficos 3 y 4 (y los datos de los mismos) se observa que la mayoría de los centros de investigación, de las empresas y de los centros tecnológicos que participan o han participado en algún proyecto de investigación europeo en nanotecnología, nunca han asumido el papel de coordinador. Por ejemplo, tan sólo diez Universidades de las veinticinco que han participado en algún proyecto europeo en nanotecnología, han ejercido de coordinadores y ninguno de los centros tecnológicos que ha participado en proyectos sobre nanotecnología lo ha hecho como

coordinador. Este hecho se ve reforzado con el dato de que España coordina, únicamente, el 22% de los proyectos europeos en nanotecnología en los que participa.

De esta manera, la participación española se limita en ocasiones a propuestas preparadas y coordinadas por entidades e instituciones extranjeras. Éstas no siempre se ajustan de manera idónea a sus objetivos e intereses con el perjuicio que ello conlleva. Las causas que disuaden a los grupos y empresas españoles de asumir la responsabilidad de redactar y coordinar los proyectos en los que toman parte, son diversas. Entre otras se encuentran la inexperiencia “europea” de algunos grupos que provoca cierto recelo a acometer dicha tarea, el esfuerzo en tiempo, trabajo y dinero que supone y que, muchas veces, resulta excesivo para los pequeños grupos de trabajo o las PYMEs participante. A todo ello se une la falta de ayuda en algunas regiones de España, tanto económica como en forma de asesoría, recibida desde las instituciones públicas.

Otra forma de ver cómo está la situación de España en el campo de la nanotecnología, es estudiar la distribución geográfica de las instituciones españolas que desarrollan alguna actividad en nanotecnología. Esta nueva ciencia ha suscitado interés en la mayor parte de las comunidades autónomas, aunque en algunos casos la actividad detectada es mínima. De cualquier manera, se observa que se han encontrado instituciones trabajando en nanotecnología distribuidas en la práctica totalidad del país. En el gráfico y tabla siguientes pueden observarse estos datos:

### Distribucion autonómica de la actividad en nanotecnología



C. Autónoma	Número	%	C. Autónoma	Número	%
Madrid	47	37.0	Aragón	3	2.4
Cataluña	20	15.7	Galicia	3	2.4
Andalucía	15	11.8	Murcia	2	1.6
C. Valenciana	7	5.5	I. Baleares	2	1.6
País Vasco	6	4.7	Cantabria	2	1.6
Castilla La Mancha	5	3.9	Extremadura	2	1.6
Castilla León	4	3.1	Asturias	2	1.6
Canarias	4	3.1	La Rioja	0	0
Navarra	3	2.4			

La mayor concentración de instituciones detectada en Barcelona y, especialmente en Madrid, es debida a que muchos de los centros e institutos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas tienen sus sedes en estas provincias.

Por otra parte, se debe comentar que, aunque las instituciones implicadas en la nanotecnología en España se encuentran distribuidas por la práctica totalidad de las provincias españolas, en algunas regiones se ha producido un proceso de especialización, dándose una concentración más alta de lo habitual, de instituciones y centros de investigación y desarrollo, que trabajan en un determinado campo. Por ejemplo, en Cataluña y, especialmente en Barcelona, se encuentra un gran número de instituciones muy activas en el campo de lo “nano-bio”, como las aplicaciones nanotecnológicas de la biotecnología, la medicina y la farmacología. En Madrid, en cambio, se encuentran numerosos centros que trabajan en el campo de la Física de los Materiales y el Magnetismo Aplicado. En el norte de España, las tres provincias vascas y Navarra, debido a su tradición industrial, se han detectado numerosas instituciones más cercanas a la ingeniería de producción.

Con todos los datos expuestos anteriormente, se puede afirmar que en España cada vez se le da más importancia a todo lo relacionado con lo “nano”. Un ejemplo son las iniciativas que están surgiendo para apoyar el desarrollo de la nanociencia, así como las creaciones de varios institutos de nanotecnología en los distintos Parques Científicos de Cataluña, Aragón y Madrid.

Lo más importante es que no sean sólo las instituciones quienes empiezan a estar interesadas, también las empresas de capital riesgo se están posicionando y las grandes compañías comienzan a estar interesadas en algunos aspectos de la Nanotecnología, como los nanomateriales y en sus potenciales aplicaciones. Estas empresas provienen de distintos sectores que abarcan desde potenciales fabricantes de materias primas hasta los productores últimos de bienes de consumo. El mayor interés se ha detectado en los sectores de la automoción, la electrónica, los nuevos materiales, la defensa y el aeroespacial.

Esta actividad demuestra que la comunidad científica en su conjunto es consciente de la potencialidad de esta tecnología emergente. El mundo empresarial ha iniciado su incorporación a esta línea y, en promedio, puede considerarse que se encuentra inmerso en una fase exploratoria y analizando las potencialidades de la Nanotecnología.

Por último comentar que la situación de la I+D española en el ámbito de la nanotecnología, tanto mundialmente como dentro de Europa, se encuentra en niveles similares a los que ocupa en otras ramas de la ciencia y la tecnología. Además, España se ha incorporado con éxito al VI Programa Marco y ha incrementado recientemente su participación en las distintas actividades europeas, tales como los proyectos de investigación, las redes de excelencia, etc.

Uno de los grandes problemas para el correcto desarrollo de la nanotecnología en nuestro país, es que a pesar de la abundancia y de la excelencia de los grupos de investigación que trabajan en nanotecnología, se ha tardado mucho tiempo en diseñar una estrategia específica destinada a impulsar esta tecnología. La Acción Estratégica de Nanociencia y Nanotecnología dentro del Programa Nacional de Investigación y Desarrollo, aprobada el pasado 2004, busca aglutinar de forma constructiva los esfuerzos de todas las personas cualificadas y poder servir de referente a la industria que demande conocimientos en este novedoso tema.

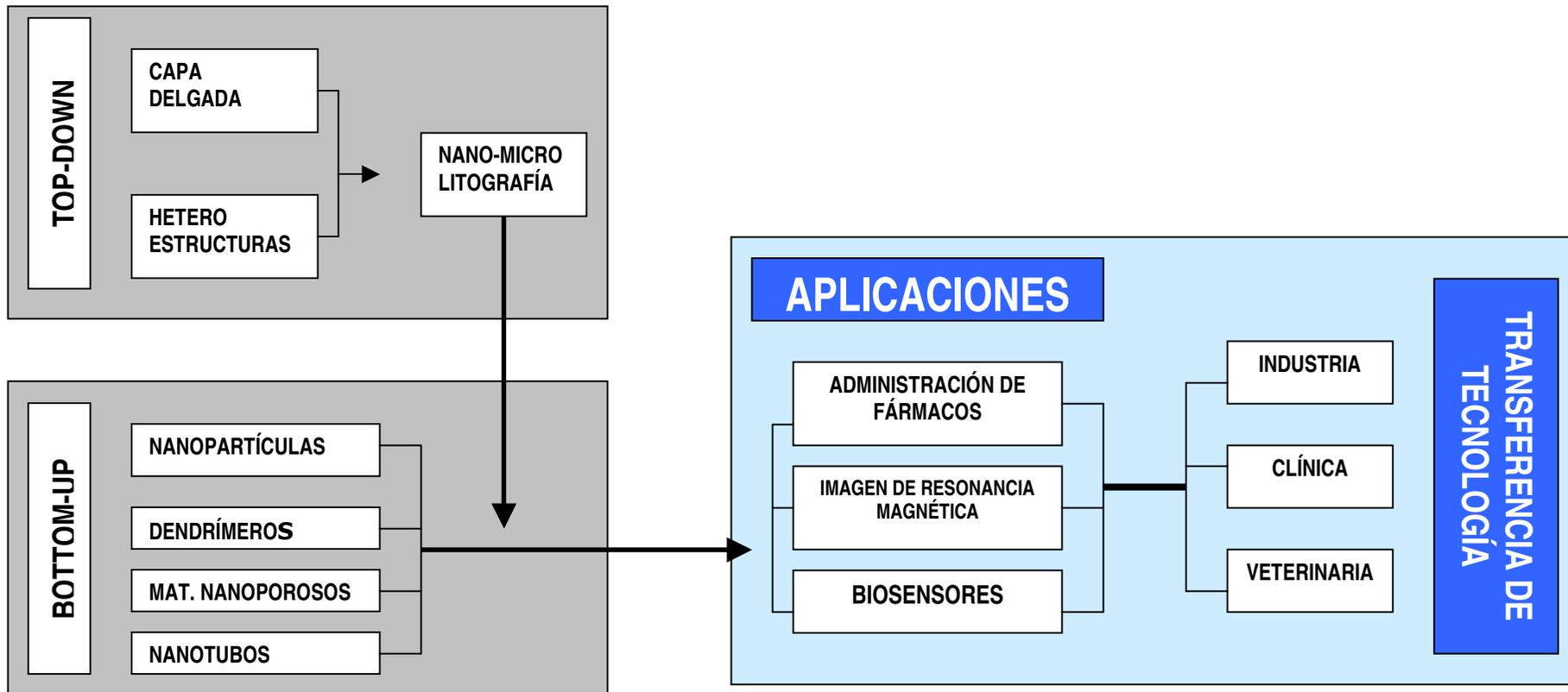
### **2.3.4 Escenarios de Futuro**

El Instituto de Ciencia de Materiales de Aragón ofrece interesantes oportunidades para el desarrollo del sector. Las partículas magnéticas tienen varias funcionalidades en biomedicina ya que son biocompatibles, característica fundamental ya que si no, carecen de interés, y propiamente magnéticas lo cual las hace funcionales para su utilización como agentes de contraste en imagen médica y agentes terapéuticos.

Esta técnica es una gran herramienta de diagnóstico y terapia. Como diagnóstico, ya que a través de ellas podemos observar únicamente las células enfermas, al realizar un escáner de resonancia magnética molecular, introduciendo en el organismo mediante dichas partículas magnéticas el anticuerpo adecuado para dirigir a éstas hasta la proteína que ha sido seleccionada. Con esta técnica, todavía en estudio, se facilita enormemente el diagnóstico ya que es muy superior a las actuales, pudiendo localizar tumores de tamaño de hasta diez veces menor que en la actualidad. Como terapia, ya que al aplicar un campo magnético alterno de una frecuencia aproximada de 100 kHz, la partícula cambia su magnetización a la vez que el campo, almacenando la energía debido al ciclo de histéresis que experimenta la partícula magnética, incrementándose así su temperatura. Al alcanzar la partícula los 47°C, destruye las células enfermas. Este proceso recibe el nombre de *hipertermia*. Actualmente la capacidad de las partículas magnéticas obtenidas en este laboratorio es de 150 W/g.

Con la utilización de la técnica de haz de neutrones se puede llegar a observar momentos magnéticos e inercias magnéticas de las partículas. La ventaja de las nanopartículas radica en que son monodominios magnéticos, lo que equivale a decir que poseen propiedades magnéticas sin necesidad de introducción en un campo magnético. El mayor inconveniente que tiene esta técnica es la escasez de obtención de neutrones en España.

## 2.4. Aplicaciones específicas de los materiales avanzados a la Biotecnología



Fuente: R. Ibarra. INA. 2006

En el esquema anterior, presentamos tres aplicaciones específicas de los biomateriales. En la administración de fármacos, la técnica se emplea en determinados tipos de tumores y consiste en implantar un imán en el tumor inyectándose a continuación partículas magnéticas, cuya atracción por el tumor va a permitir una acción terapéutica selectiva del medicamento asociado a dichas partículas magnéticas sobre el tumor en el que se ha implantado el imán. Con ello se evita la acción negativa del fármaco sobre células sanas, concentrándose el material terapéutico en las células neoplásicas.

La visibilidad de la imagen de la Resonancia Magnética se mejora por el aumento de visibilidad del contraste.

En cuanto a los biosensores de flujo lateral, permiten ser utilizados en kits para el diagnóstico o la detección de hormonas o sustancias químicas en líquidos orgánicos.

## 2.5. Transferencia de Tecnología. La OTRI de la Universidad de Zaragoza

La Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación (O.T.R.I.) es un órgano dependiente de la Universidad de Zaragoza, principal centro de investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón que, a través de sus diferentes departamentos, laboratorios, talleres y grupos de investigación de naturaleza interdisciplinar ubicados en los campus en Huesca, Teruel y Zaragoza, ha adquirido una infraestructura y tecnología del nivel de las principales universidades europeas.

### Misión

Creada en 1989, la OTRI tiene como misión promover, potenciar y difundir a la sociedad, los resultados de investigación transferibles generados por los grupos de investigación de la Universidad de Zaragoza, así como prestar apoyo tanto a empresas como a grupos de Investigación en la captación de fondos públicos y privados para el desarrollo de actividades de I+D+i.

De esta forma la OTRI se encarga de transmitir al entorno empresarial las capacidades de I+D de los grupos e Institutos de Investigación de la Universidad de Zaragoza, poniendo en contacto a investigadores con empresas, de manera que éstas puedan incorporar los avances científicos generados en la Universidad, a sus productos y procesos.

### Objetivos

La Oficina de Transferencia de Resultados de la Investigación de la Universidad de Zaragoza tiene como objetivos:

- Colaborar en la resolución de los problemas tecnológicos de las empresas
- Apoyo en la presentación de propuestas
- Búsquedas de financiación
- Transferencia de Resultados de Investigación de la Universidad de Zaragoza
- Gestión Económica y Administrativa de la actividad investigadora de la Universidad de Zaragoza

La OTRI de la Universidad de Zaragoza participa activamente en diversas redes y organizaciones nacionales e internacionales en el ámbito de la Transferencia de Tecnología y Gestión de la I+D+i.

La Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación atiende a las demandas de I+D+i de las empresas y de los investigadores prestándoles apoyo en:

#### *El Desarrollo de Proyectos I+D+i*

Apoya y asesora en la elaboración de proyectos conjuntos de Investigación, Desarrollo e Innovación entre empresas, instituciones y grupos de la Universidad de Zaragoza. Además identifica los resultados generados por los distintos grupos de investigación de la Universidad de Zaragoza, evalúa su potencial de transferencia y los difunde en el entorno productivo a nivel regional, nacional e internacional.

#### *La Búsqueda de Financiación*

Presta su apoyo en la búsqueda y difusión de oportunidades de financiación regional, nacional y europea de actividades de I+D+i para los grupos de investigación de la Universidad de Zaragoza así como las entidades que con ellos colaboren.

### *La Presentación de Propuestas a Programas de I+D+i*

Ayuda a las empresas y grupos de investigación en la presentación y seguimiento de proyectos a programas de financiación nacionales e internacionales de actividades de I+D+i. La OTRI colabora también en la búsqueda de socios tanto empresariales como de centros de investigación, para formar consorcios dentro del Espacio Europeo de Investigación (ERA).

### *La Gestión de Contratos de Investigación*

Asistencia en contratos de transferencia de tecnología: aspectos jurídicos y financieros. Facilita la ejecución de contratos de Investigación, Desarrollo e Innovación, con participación de jóvenes titulados universitarios.

### *La Protección de Resultados de I+D*

Ofrece a las empresas la compra o alquiler de patentes disponibles en la Universidad de Zaragoza, asesora a los investigadores sobre la posibilidad de patentar sus inventos y además, fomenta proyectos de investigación entre empresas y grupos de investigación de la Universidad.

### *La Vigilancia Tecnológica*

Facilitar la transferencia de los resultados de investigación de la Universidad a las empresas, posibilitando su correcta asimilación por la estructura productiva

### *Los Recursos Humanos y Técnicos*

Asesora sobre diferentes modalidades de contratación de personal para colaborar en proyectos. Así, facilita la incorporación de titulados universitarios y doctores en las empresas y el intercambio de personal investigador entre las Empresas y la Universidad de Zaragoza.

### *Servicio de Información*

Organiza numerosas jornadas técnicas de sensibilización sobre temas de innovación como programas Nacionales y Europeos, patentes, creación de Spin-off, además de congresos y foros de encuentro entre empresas e investigadores. (Información extraída de la WEB de la OTRI)

## 2.6. Las iniciativas de Apoyo a la creación de Empresas

### La Iniciativa SAVIA

Savia Capital Inversión es una sociedad anónima unipersonal creada por el Gobierno de Aragón, adscrita al Departamento de Economía, Hacienda y Empleo, con el objetivo de favorecer el desarrollo empresarial:

- Fortaleciendo la competitividad e impulsando la innovación y el crecimiento de las empresas de Aragón, particularmente en lo que se refiere a pequeña y mediana empresa y a la empresa familiar.
- Fomentando la diversificación sectorial hacia sectores de interés preferente, enunciados en el Decreto 22/2003 de 8 de abril, por el que se regulan las ayudas para diversificar la actividad económica y favorecer el desarrollo equilibrado del territorio.
- Modernizando los modelos de gestión, especialmente de las empresas de tamaño pequeño y mediano.
- Atrayendo actividad empresarial a Aragón, facilitando así la internacionalización de nuestra economía.
- Captando capitales de fuera de Aragón para financiar proyectos empresariales aragoneses.

La iniciativa Savia está formada por cuatro sociedades de capital riesgo participadas por Savia Capital Inversión S.A., Ibercaja, CAI, Cajalón, Telefónica Capital y Caja Rural de Teruel, manejando entre las cuatro sociedades de capital riesgo fondos por importe de 60 millones de euros.

SAVIA aborda todo tipo de proyectos, adaptándose especialmente a los promovidos por la pequeña y mediana empresa, utilizando criterios de rentabilidad y sostenibilidad económica, financiera y medio ambiental.

SAVIA pone el Capital Riesgo a disposición de las PYMES en Aragón

### El CEEI

CEEIARAGON es un Centro de Empresas dónde se encuentran instaladas algunas de las empresas tecnológicamente más punteras de la Comunidad Autónoma de Aragón.

CEEIARAGON apoya a los promotores con ideas de negocio innovadoras, tanto en el sector industrial como en el ámbito de servicios avanzados a empresas.

El CEEI funciona como una incubadora de empresas, ofreciendo apoyo y tutela a proyectos empresariales innovadores, y posibilitando el uso de locales para iniciar la actividad, gestión de subvenciones y una amplia gama de servicios para desarrollar una idea de negocio.

## 2.7. Propuestas agrupadas de los informantes clave. Biotecnología

### ***Partir de lo que se está haciendo***

Los entrevistados opinan que la investigación en el área de biotecnología en Ciencias de la Salud en Aragón ha de crecer sobre lo que ya tenemos instaurado y sobre lo que ya tiene tradición, no sobre proyectos nuevos que no puedan ser liderados por investigadores con la suficiente competencia y experiencia. Los proyectos son la base de la investigación y hay que saber distinguir aquellos que tienen opciones de futuro y sólidas bases científicas. Se tiene que identificar cuales son los grupos e investigadores más importantes y apoyarlos mas, sin dejar a un lado los grupos más pequeños.

### ***Continuidad en la Financiación y en la presencia de Recursos Humanos***

Una financiación continua a las líneas prioritarias de investigación biotecnológica de la Comunidad debe ser asegurada. Por otra parte, el otro aspecto, muy importante, son los recursos humanos. El mayor peso de la investigación en Aragón lo llevan los becarios. Las becas que en general son aceptables, no tienen continuidad y la mayoría de los investigadores una vez formados no disponen de contratos de investigación para poder seguir desempeñando su labor investigadora. Además, los grupos que han formado a estos profesionales deben volver a incorporar nuevos becarios y reiniciar el proceso de formación. Se debe potenciar la creación de contratos de investigador especializado sin que el grueso de la tarea recaiga sobre los becarios. También se tiene que potenciar y facilitar la figura del técnico de laboratorio.

### ***Concentrar los recursos***

Los investigadores consideran que hay que reunir toda la investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud en un solo centro que se encargue de coordinarla y de ayudarla solucionando los problemas de los investigadores. La dispersión es un factor negativo para lograr buenos resultados y todo debería pasar por un mismo punto. Ese punto puede ser el I+CS aunque muchos investigadores piensan que debe ser un Instituto más ágil de lo que es. Debe canalizar la información generada y la financiación disponible, además debe ayudar a los grupos en dos aspectos: en el aspecto burocrático ya que los investigadores pierden mucho tiempo en este tema debido a que se dispone de estructuras poco adecuadas para la gestión de proyectos y de una normativa administrativa muy compleja y muy poco flexible. También debe ayudárseles en la captación de recursos humanos.

### ***Potenciar prioritariamente la investigación básica***

La investigación básica en esta área biotecnológica es fundamental, y debe ser muy apoyada. Pero esta investigación tiene que derivar en investigación aplicada tanto en el campo de ciencias de la salud como en otros campos. Es muy importante la colaboración entre investigadores básicos y los que hacen investigación aplicada.

### ***Crear vínculos permanentes con la Empresa***

Además toda esta información que se obtiene con la investigación básica ha de repercutir de manera más directa en la creación y consolidación de empresas aragonesas. Hay que dar retorno a los recursos que se invierten en Aragón en investigación, y la forma es vender a través de la empresa el producto obtenido mediante la investigación. Existe una escasa presencia de la industria relacionada con la biomedicina en

Aragón. Las causas son la falta de mentalidad empresarial que hay, en general, en Aragón y la falta de financiación para la creación de nuevas empresas, aunque se valora muy positivamente la creación de empresas spin-off. De hecho, algún investigador ya ha creado, aprovechando sus descubrimientos, alguna empresa de este tipo.

En Aragón, las empresas biotecnológicas en el área de Ciencias de la Salud se dedican principalmente al diagnóstico molecular de enfermedades genéticas y al desarrollo de kits basados en anticuerpos para el diagnóstico bioquímico y microbiológico. Estas empresas han nacido en su mayoría en el seno de los grupos de investigación de nuestra comunidad. Aún así, tanto investigadores como empresarios constatan la poca interacción que existe entre ambos sectores. Se debe potenciar su relación, de la cual saldrán todos beneficiados (retorno investigación-empresa). Da la impresión de que se desaprovecha mucha información generada por los investigadores. Para potenciar ese diálogo se plantea la creación de foros, reuniones, jornadas,...en los que confluyan ambos sectores. Esa es una labor que deben llevar a cabo los Institutos dependientes de la DGA y la Universidad a través de la OTRI. Incluso se valora como opción el contratar empresas que promuevan esa interacción. Es importante enseñar al investigador a vender su producto. En el ámbito empresarial se debe potenciar el desarrollo del conocimiento.

### ***Aragón necesita potenciar su propuesta de Parques Tecnológicos***

El parque tecnológico es el lugar de encuentro entre la Administración, los investigadores y las empresas de varios sectores relacionados con la tecnología. Es el lugar adecuado donde pueden producirse las debidas sinergias entre unas y otros y donde se pueden compartir recursos, de otro modo inaccesibles.

La iniciativa del Parque Científico-Tecnológico del Campus de Aula Dei debería agrupar empresas de diferentes sectores y puede resultar una buena apuesta de futuro.

### ***¿Qué tipo de empresas del sector de la biotecnología tienen futuro en Aragón?***

Las nuevas empresas biotecnológicas en Aragón deben de estar relacionadas con el diagnóstico molecular, con la fabricación de vacunas y antivirales y con la microbiología industrial:

1. La demanda de diagnósticos genéticos está en claro aumento, sobre todo desde los hospitales. Los grupos de investigación también demandan cada vez más diagnósticos moleculares y si la Administración pública no es capaz de ofertarles esos diagnósticos deberán recurrir a empresas que si les oferten estos diagnósticos.
2. En Aragón se pueden potenciar las actividades de fabricar vacunas y antivirales. Estas empresas son cada vez más importantes ya que la demanda de estos productos es cada vez mayor. Se debería potenciar la creación de esas empresas y dotarlas con la tecnología adecuada y ayudarles a ser competitivas en el mercado. Esas empresas pueden desarrollarse en el seno de un Parque Tecnológico y para ello es muy importante la cantera de Bioquímicos que hay en Aragón. Supondría un gran beneficio económico y social para Aragón.
3. Cada vez es mayor el número de industrias cuya tecnología principal esta relacionada con la microbiología industrial. A medio plazo esta propuesta permitiría apoyar los procesos productivos y de industria del vino, cerveza, queso y en general cualquier proceso en el que intervienen la fermentación. Esto también permitiría asegurar la trazabilidad de los alimentos con denominación de origen.

### ***Apoyar la realización de patentes***

Se debe apoyar la realización y explotación de patentes. Algunas de las patentes creadas en Aragón han sido explotadas con gran éxito económico en otra comunidad autónoma. Para ello se propone crear

comités de expertos en los Institutos y Universidades que evalúen si cada una de las publicaciones que allí se realizan son patentables o no. Si lo fueran, se debería dialogar con las empresas aragonesas relacionadas con el tema y apoyar su explotación. Eso daría más prestigio a los investigadores, a las instituciones y a las empresas de Aragón.

### ***Vincular verdaderamente la labor de investigación al Sistema de Salud***

Los hospitales aragoneses no asumen prácticamente el desarrollo producido por los investigadores, sobre todo en el campo de las técnicas moleculares aplicadas al diagnóstico y epidemiología molecular de las enfermedades infecciosas así como el estudio epidemiológico del diagnóstico genético. Deberían incorporar personal preparado y con la formación adecuada para ser capaces de desarrollar estos diagnósticos, ya que las tecnologías utilizadas son modernas y en constante evolución. Además el SALUD tendría que estimular la contratación de los diagnósticos genéticos de enfermedades raras a los laboratorios de investigación de las universidades, acreditando de cierta manera a estos.

## **2.8. Propuestas agrupadas de los informantes clave. Biomateriales**

### ***Participación de las empresas desde el primer momento de la investigación aplicada***

Para que la investigación en este campo trascienda al carácter meramente académico y pueda incidir en la sanidad, se requieren empresas que participen directamente y desde el primer momento en la investigación aplicada. Cuando el sector de los productos médicos en el entorno autonómico no es nada significativo, el presente estudio preliminar y generalista sobre las potencialidades de la investigación en Biomateriales y Nanociencia debe completarse con estudios específicos que analicen la cadena comercial empresa biomédica-SALUD.

La generación de nuevas empresas en este campo, pasa por un conocimiento más detallado de este esquema, que incluya aspectos sobre la toma de decisiones para adquirir un nuevo producto, las implicaciones de las direcciones de los departamentos, la investigación, la participación de capital-riesgo, las subvenciones de la administración etc, que permitan unir necesidades médicas e investigación con un soporte político y económico adecuado.

### ***Creación de un Centro Nacional de Ingeniería Biomédica en red***

Una de las perspectivas de futuro, en la que está implicado el I3A, es la creación de un Centro Nacional de Ingeniería Biomédica en red, que incluiría las áreas departamentales de Bioingeniería, Biomateriales y Nanotecnología (nanomedicina). Este centro estará adscrito al Ministerio de Salud y estará compuesto por veinte grupos aproximadamente de primer nivel que deberán pasar una evaluación internacional.

El fin de dicho Centro es la obtención de fondos (alrededor de 5-10 millones de euros al año) para la realización de proyectos de gran envergadura que lleguen al mercado (empresas, sistema de salud).

### ***Divulgar los avances en investigación***

Se debería desarrollar la comunicación de los avances obtenidos en investigación con publicaciones como "Aragón investiga", "I+Dear", etc. ya que aunque el nivel académico de nuestra Comunidad

Autónoma es alto, la población es poco consciente de este hecho. Además, los miembros de los grupos de investigación deberían fomentar la participación en foros, conferencias científicas, cursos y seminarios dirigidos al público en general, haciendo así extensible la comunicación de proyectos de investigación que tienen, han tenido o tendrán lugar en la Comunidad.

### ***Fomentar el intercambio de ideas***

Mejorar el entorno científico con la creación de algún tipo de plataforma multidisciplinar y empresarial (club de reunión, actividades sociales...) para poder compartir opiniones e intercambiar conocimientos e ideas, ya que el mundo interdisciplinar conlleva avances disruptivos y la ampliación de contactos en otros ámbitos.

### ***Creación de un laboratorio de análisis de imagen médica “Labimed”***

El laboratorio de Análisis de Imagen Médica, Labimed, es una propuesta que realiza el Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A), para ser el laboratorio de referencia de la DGA en el ámbito del análisis de imágenes médicas. Este laboratorio nace con vocación de servicio al sistema sanitario, ya sea público o privado, y a la industria relacionada con la salud, ya sea en el campo de la farmacología como el campo de los equipos de adquisición de las diferentes modalidades de imagen médica. Pretende ser referencia en estudios cuantitativos sobre imagen basándonos en métodos científicos de procesado de señal e imagen.

## 3. Conclusiones y Recomendaciones

Para elaborar una estrategia que permita a la Comunidad Autónoma de Aragón posicionarse adecuadamente a nivel nacional e internacional, se han obtenido una serie de conclusiones y recomendaciones con el fin de paliar las debilidades y potenciar las fortalezas existentes en la actualidad.

### 3.1. Conclusiones

- El conocimiento científico y el nivel de la ciencia en Aragón en el área de la biotecnología aplicada a las ciencias de la salud es bueno. Hay investigadores que realizan una labor muy importante que podría ser más eficaz si se consolida una estrategia adecuada de apoyo a todos aquellos grupos que trabajan en líneas de investigación prioritarias.
- La investigación biomédica debe de ser contemplada como una tarea habitual y parte esencial de la buena práctica médica. La integración de la investigación con la práctica clínica garantiza una mayor calidad de los servicios de salud y una mejor implantación de los avances médicos en la prevención y tratamiento de las enfermedades y un cuidado más ético y eficiente de los pacientes. No es posible realizar investigación de calidad sin una práctica médica de excelencia, y dotada de las mayores garantías éticas y técnicas.
- La investigación se realiza de manera dispersa en cuanto a las líneas de investigación y en cuanto a la ubicación física, en diferentes centros y dependencias sin una estrategia común de objetivos y de utilización compartida de los recursos. De este modo se producen duplicidades innecesarias en la adquisición de recursos materiales y a veces una falta de disponibilidad de Recursos Humanos. En estas condiciones no existe la posibilidad de utilizar tecnologías que requieren equipamientos de alto coste, cuya adquisición sería rentable si los recursos estuviesen agrupados.
- Los investigadores se quejan de una excesiva carga burocrática o de gestión en sus proyectos y de un escaso apoyo administrativo para resolverlos.
- Hay unanimidad entre los entrevistados en manifestar su preocupación por la falta de continuidad de los contratos de investigación para los becarios.
- A pesar de estas circunstancias, el Departamento de Ciencia, Tecnología y Universidad ha realizado un esfuerzo importante en los últimos años para ordenar el sector, con iniciativas que han sido expuestas en este estudio.
- En la actualidad en Aragón solamente existen seis empresas (Operon, CAGT, Zeu-Inmunotech, Certest, Exopol y Araclon) dedicadas a la biotecnología en el área de Ciencias de la Salud.. Estas empresas venden la mayor parte de su producción fuera de Aragón, no siendo solicitadas habitualmente por ninguna institución aragonesa, que habitualmente suelen encargar sus pedidos a empresas de fuera, cuando podrían ser atendidos perfectamente por estas empresas aragonesas.
- Los apoyos reales para la creación de empresas en este sector han aumentado considerablemente en los últimos años. Además de las experiencias de incubación de empresas y del modelo de empresas Spin-off, existen iniciativas exitosas como Savia

capital- inversión, creadas y apoyadas por el Gobierno de Aragón para favorecer el desarrollo empresarial.

- Aragón es una Comunidad que patenta poco en Biomedicina. Los investigadores han puesto en evidencia reiteradamente que existe antagonismo entre publicar y patentar. En efecto, cuando se realiza una publicación, no es posible realizar posteriormente la patente de lo publicado. Hay desarrollos importantes como es el caso de la patente del lipochip que han salido fuera de Aragón a pesar de haber sido desarrollada en esta Comunidad.
- No existen mecanismos de interlocución reglada entre los investigadores y las empresas. Los investigadores se quejan de que tienen grandes dificultades para que las empresas conozcan sus líneas de trabajo y la aplicación de las mismas al mundo empresarial. No hay foros de comunicación y de intercambio de ideas.
- El Sistema de Salud se beneficia muy poco de la labor que realizan los diferentes grupos de investigación en nuestra Comunidad autónoma. A pesar de que hay iniciativas de colaboración, la realidad es que la organización del tiempo que tiene el personal facultativo en los hospitales imposibilita prácticamente el trabajo de estos en áreas de investigación multidisciplinarias. Sería conveniente establecer un mecanismo de articulación y de coordinación entre la labor de investigación que se realiza en las diferentes centros y en la Universidad con el sistema de salud, a través de un sistema de acreditación de los centros de investigación que permitiese al sistema de salud comprar servicios a los centros en que se realiza investigación, lo que contribuirá a la financiación de los mismos y a la vez el sistema de salud se beneficie de la interrelación con ellos.
- La bioingeniería tiene un enorme potencial de desarrollo en Aragón, ya que para alcanzar avances relevantes no es siempre necesario tener una posición tecnológica dominante pues, en muchos casos, la innovación está en la mejora e integración de tecnologías ya existentes. La Unión Europea considera la Bioingeniería como un área de investigación preferente, que debe impulsarse, ante el enorme desarrollo que está teniendo en Japón y Estados Unidos. Entre los campos con mayor potencial de desarrollo se encuentran los Biomateriales y Biomecánica, así como la Nano-biotecnología; Microsistemas y Micro robótica, Imágenes Biomédicas, Bioinformática, Instrumentación Médica y Telemedicina.
- Las aplicaciones clave de los materiales avanzados a la biotecnología se dan en la administración selectiva de fármacos, en la mejora del contraste para la Resonancia Magnética Nuclear y en la utilización de Biosensores de flujo lateral.
- El sector clínico se presenta como uno de los grandes impulsores y protagonistas del desarrollo del sector de Biomateriales. Para ello, el médico debería poder liberarse en alguna medida de sus actividades clínicas para implicarse más en la actividad empresarial y, de la mano de la empresa, solicitar el apoyo de investigadores y tecnólogos en aquellos campos de interés para las ciencias de la salud. De la misma manera, se deben poner en marcha acciones que faciliten una comunicación más fluida en centros de investigación y empresas del sector. En este sentido, se recomienda la creación de foros de encuentro a tres bandas —investigadores, clínicos y empresas— para debatir el presente y futuro de los Biomateriales.
- Con respecto al mercado, hay que tener en consideración que se trata de un mercado único bajo el control económico del Sistema de Salud. Este hecho condiciona el desarrollo empresarial desde su diseño hasta su posterior evolución pero, a la vez, puede ser también fácilmente estimulado y monitorizado desde el Sistema de Salud mediante acciones específicas.

- Un aspecto clave que condiciona la evolución del sector es la necesidad de formar equipos multidisciplinares. Ingenieros, biólogos, informáticos y médicos deben poner en común sus conocimientos para impulsar la investigación y el desarrollo en el sector de los Biomateriales. Por ello, deben eliminarse las trabas que existen actualmente en las escuelas técnicas a la hora de incorporar especialistas en ingeniería biomédica. Una medida propuesta es la creación de cátedras de patrocinio de Biomateriales para financiar proyectos de investigación.
- Respecto al modelo de negocio, los expertos opinan que existe una importante oportunidad para pequeñas y medianas empresas muy focalizadas en uno o dos desarrollos. Dichas empresas pueden ser spin-off creadas para productos de nicho. Éstas se especializarían en ser proveedoras de servicios de empresas mas grandes, así como en desarrollar nuevas líneas de I+D. Para todo ello es necesario incrementar las relaciones entre investigadores y empresas, y facilitar la movilidad y permeabilidad entre ambos ámbitos. Muchas de estas PYMEs surgirán como empresas concentradas en el desarrollo de una única tecnología que, con el paso del tiempo y buscando aumentar el flujo de caja, ampliaran la actividad hacia la oferta de servicios tecnológicos de alto valor añadido.

## 3.2. Recomendaciones

- Las tecnologías que se consideran más importantes en biotecnología y que se deberían apoyar preferentemente son la proteómica, la secuenciación genómica, biochips, la inmunología y las células pluripotenciales. Estas líneas son las que se considera que pueden abrir más expectativas y más vías al estudio y terapia de las enfermedades.
- En lo referente a la tecnología de células madre parece conveniente apoyar las líneas de investigación básica antes que el apoyo pluridisciplinar. No tiene sentido de momento el apoyo a las especialidades médicas puesto que su intervención en este tema no tendrá lugar hasta dentro de bastante tiempo
- Es importante intentar coordinar a los diferentes grupos que trabajan en las distintas líneas de investigación, en un único centro en el que se puedan compartir los recursos humanos y tecnológicos.
- Fomentar las patentes. Una propuesta interesante consiste en nombrar una comisión que evalúe las publicaciones de más interés para que, en el caso en que haya una idea patentable, se pongan en marcha los mecanismos administrativos necesarios para que se haga inmediatamente la patente y a continuación puede realizarse la publicación en un plazo no demasiado largo.
- Es preciso fomentar la implantación de empresas dedicadas a la biotecnología en Aragón. Tal y como ya se ha expresado en otro apartado de este informe, las empresas dedicadas a diagnóstico genético, a microbiología industrial y a la fabricación de sueros y vacunas podrían tener viabilidad si encuentran apoyos a su implantación. Un instrumento que puede facilitar de manera muy importante la instalación de empresas de biotecnología en todos sus campos, es la potenciación del futuro parque tecnológico de Aula Dei. En este sentido, se recomienda que se impulsen las medidas necesarias para acelerar el inicio de sus actividades.

- Parece imprescindible establecer un sistema reglado de intercambio de información entre investigadores y mundo empresarial y un foro aragonés que con carácter periódico permita reunirse a las empresas, a los investigadores y a la administración.
- El SALUD debe potenciar el uso de las nuevas tecnologías en el campo de las enfermedades infecciosas y del diagnóstico genético, bien contratando a profesionales suficientemente preparados, o bien contratando estos servicios a los laboratorios de investigación de la Universidad o a las empresas de diagnóstico genético en Aragón.
- El modelo de transferencia de tecnología existente (OTRIS) tiene un papel relevante en el cumplimiento de ese objetivo. Sin embargo, algunos investigadores consideran que la OTRIS, por exceso de demanda no responde a sus expectativas de apoyo, ya que la Oficina no asume el apoyo de los procesos en su totalidad. Algunos grupos de investigadores preferirían disponer de una pequeña estructura propia para realizar la gestión de transferencia.  
Probablemente la OTRIS acusa las limitaciones en la capacidad de gestión propias de la Institución de origen.  
En todo caso, la prestación de servicios en el proceso de transferencia requiere de un modelo organizativo flexible, más propio de la iniciativa privada que de las Instituciones públicas. En este sentido recomendamos se realice un estudio para crear o modificar los instrumentos que mejoren el proceso de transferencia.