

DESARROLLO DE LA BIOTECNOLOGÍA EN ESPAÑA

Orígenes y desarrollo de la Biotecnología en León

Elías F. Rodríguez Ferri

El desarrollo alcanzado por la industria biotecnológica en León no se explicaría sin tener en cuenta el sustrato científico y empresarial sobre el que se ha asentado, integrado principalmente por una serie de empresas de índole químico-farmacéutica que contaban en León con una clara actividad industrial a mediados del siglo XX. Entre ellas ocupan un lugar destacado Laboratorios Abelló, Laboratorios Syva, Laboratorios Ovejero y Antibióticos S.A. Más adelante, en la década de los 80 y de los 90, se incorporaron el Instituto Biomar y Leonfarma, y más recientemente aún, ya en este siglo, DSM/Vitatene, Gadea Biofarma, Genhéliz y Laboratorios Calier.

Este desarrollo industrial ha estado acompañado por un impulso científico, en el que la institución universitaria leonesa (inicialmente formando parte de la Universidad de Oviedo, y desde 1979 como entidad independiente) ha jugado un papel muy destacado. La orientación biotecnológica de una buena parte de las áreas de conocimiento relacionadas con las Ciencias de la Vida de la ULE propició la implantación de la Licenciatura en Biotecnología hace ya diez años, así como la creación de una serie de institutos de investigación, entre los que destaca Inbiotec. Desde entonces la interacción de la Universidad de León con la industria químico-farmacéutica y biotecnológica no ha dejado de crecer y ha hecho de León un referente biotecnológico con reconocimiento nacional e internacional.

La Biotecnología: una Revolución biológica

Aunque el término Biotecnología fue utilizado por primera vez en 1919 por Karl Ereky para referir la obtención de productos desde diferentes materias primas con el concurso de organismos vivos, lo cierto es que su desarrollo se produjo (y de forma explosiva) cuando se incorporaron técnicas de Ingeniería Genética (tecnología del ADN recombinante) al trabajo con microorganismos (procariotas y eucariotas). La Ingeniería Genética hizo de la Biotecnología una ciencia principal desde el punto de vista científico, y las aplicaciones comerciales han representado, después, una nueva **Revolución Biológica**. Este año, 2014, ha sido declarado por el Parlamento Español el Año de la Biotecnología.

La Biotecnología supone así, el uso de organismos vivos, o compuestos obtenidos a partir de aquellos, con valor directo o indirecto para el ser humano. Es un enfoque multidisciplinar compuesto por variedad de técnicas derivadas de la investigación en química, biología molecular y celular, microbiología, inmunología y otras disciplinas afines, que pueden ser utilizadas donde quiera

Forma de mencionar este artículo: Ferry, E.F.R. 2014, Orígenes y desarrollo de la Biotecnología en León. AmbioCiencias, 12, 126-140. Revista de divulgación científica editada por la Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales de la Universidad de León, ISBN: 1998-3021 (edición digital), 2147-8942 (edición impresa). Depósito legal: LE-903-07.

que se utilicen microorganismos (bacterias, virus, hongos, protozoos, etc.) o células (vegetales o animales). La OCDE la define como '*la aplicación de principios científicos de la Química, Biología, Microbiología e Ingeniería, al procesamiento de materiales por agentes biológicos, para proveer bienes y servicios*'. El desarrollo más espectacular se produjo en la fabricación de nuevos medicamentos y vacunas y en la obtención de cultivos y animales modificados genéticamente, con el ánimo de producir alimentos (de origen vegetal y animal) para el consumo humano y animal.

Desde que se logró la síntesis biotecnológica de insulina en 1978 a partir de *Escherichia coli* por recombinación genética, se produjo una carrera por obtener nuevos productos. La lista de los disponibles hoy a partir de estos procedimientos es cada día más numerosa e incluye hormonas, proteínas útiles, antibióticos, antitumorales, antiparasitarios, anticuerpos monoclonales, etc. Se ha generado así, una pujante industria biotecnológica que representa ya un sector estratégico global. El último informe de ASEBIO (la asociación española de bioempresas) señala la existencia en España de un total de 3.070 empresas que realizan actividades relacionadas con la Biotecnología, de las que 102 tienen más de 250 empleados y 1.036 realizan actividades de I+D . El empleo total asciende a 202.976 empleados y la cifra de negocio supera los 80.000 M de euros. El número de personas en I+D en biotecnología asciende a 8.988. El 7% del total de empresas solicitaron 628 patentes biotecnológicas. En palabras de la Secretaria General de esta asociación, España es uno de los mercados biotecnológicos más activos de Europa y el impacto macroeconómico del sector asciende al 7,15% del PIB nacional (según el INE). En cualquier caso, existen numerosas empresas en todo el territorio nacional no incluidas en esta asociación.

En la actualidad, la Biotecnología, como la Informática, se ha diversificado tanto que se ha convertido en una herramienta imprescindible en innumerables campos científicos e industriales, lo que ha supuesto la necesidad de un sistema de clasificación de usos relacionado con sus características comunes o su utilidad final que confluyen en **cinco agrupaciones fundamentales**, que se identifican por un sistema de colores (<http://www.biotechspain.com>). La **Biotecnología Roja** agrupa los usos relacionados con la medicina (incluye antibióticos, vacunas, nuevos fármacos, técnicas y métodos moleculares relacionados con el diagnóstico, terapias regenerativas y tratamiento de enfermedades mediante manipulación genética). La **Biotecnología Blanca** se ocupa de los procesos industriales incluyendo la

utilización de bacterias y hongos para la producción de productos químicos o nuevos materiales de uso doméstico y biocombustibles. La **Biotecnología Gris** engloba las aplicaciones relacionadas con el medio ambiente, desde el mantenimiento de la biodiversidad a la eliminación de contaminantes, análisis genético de poblaciones y especies, por ejemplo en peligro de extinción, tecnologías de almacenamiento de genomas, etc. La **Biotecnología Verde** se ocupa de la Agricultura, sobre cultivo y clonación de plantas de interés, desarrollo de variedades resistentes a plagas o producción de fertilizantes y biopesticidas, etc. Finalmente, la **Biotecnología Azul** se ocupa de los recursos marinos para la generación de productos y aplicaciones de interés industrial, utilizables en alimentación, medicina, cosmética, agricultura, etc. Ha sido considerada como la de mayor proyección a medio plazo.

Los inicios de la Biotecnología en León

Puede considerarse que las boticas han sido el precedente remoto de las industrias químico-farmacéuticas en León. Está documentada la existencia de varias de ellas en el siglo XV en el entorno de la Plaza de Regla, y en el siglo XVIII se hace referencia a cinco boticas, que se elevan a nueve para el XIX, y a catorce en la primera mitad del siglo XX. Por otra parte, la fabricación de azúcar fue también motivo de desarrollo industrial en León desde que a mediados del siglo XVIII se descubriese la posibilidad de su obtención a partir de la remolacha, y a comienzos del siglo XIX se iniciase su producción industrial, especialmente favorecida por Napoleón Bonaparte, pero nos llevaría más espacio del disponible referir la contribución de ambos tipos de actividades a la creación del sustrato científico y empresarial sobre el que más adelante se asentaría el desarrollo biotecnológico de León.

Como precedente más inmediato de este desarrollo merece la pena reseñar una serie de empresas de índole químico-farmacéutica que contaban en León con una clara actividad industrial a mediados del siglo XX.

Laboratorios Abelló

El complejo construido en la calle de Astorga para la instalación de la Papelera Leonesa, fue vendido a la **Real Compañía Asturiana de Minas** en 1925 y, 8 años después, la fábrica fue comprada por la Sociedad **UQUESA (Unión Química Española, S.A.)**, que fabricaba éter, agua oxigenada y, también perborato, urotropina, y gluconatos, entre otros productos.

Por ese tiempo, Juan Abelló Pascual, un joven y afamado farmacéutico

catalán, había fundado en 1925 en Madrid la fábrica de productos químicos y farmacéuticos Abelló, que daba trabajo a más de 30 técnicos y 600 obreros. En 1941 adquirió UQUESA, manteniendo la producción de agua oxigenada, además de incorporar otros productos como cloroformo, sulfatiazol, efedrina o ácido para-amino salicílico (PAS), que en su mayoría se trasladaban a la fábrica de Madrid para su elaboración y preparación para la venta. También obtenían alcaloides derivados del opio y del árbol de coca, con licencias para el tratamiento de estos alcaloides, incluyendo morfina, codeína, dionina, papaverina y cocaína, que ya se venían elaborando desde 1936. Además, mediante síntesis química, produjeron andrógenos y estrógenos como la testosterona y el sintestrol. En la segunda mitad del siglo XX Abelló adquirió prestigio en la elaboración de alérgenos con fines diagnósticos, y en los setenta se especializó en la producción masiva de granulados que incluían vitamina C y otras, además de antigripales.

Juan Abelló Pascual falleció en Madrid en 1983, pero ya desde los años setenta se puso al frente de la industria su hijo Juan Abelló Gallo, también farmacéutico. En 1976, con Mario Conde, como director general adjunto de la empresa y socio de la misma, procedieron a la venta de los laboratorios.

Laboratorios Syva

Según consta en la página web de la compañía, los orígenes de Syva se remontan a 1898, cuando, los hermanos Manuel, Juan y Julián Pablos García iniciaron la expansión de su empresa familiar de Fuentes de Béjar (Salamanca), dedicada a la venta de chacinas, aceite, pimentón y legumbres. A comienzos de 1900 se convirtieron en almacenistas, primero en León y después en Trobajo del Camino, ampliando su actividad a la venta de jabones. Como el negocio iba bien, decidieron establecer su propia industria a la que incorporaron un matadero anejo de cerdos, así como el procesado y elaboración de derivados cárnicos porcinos. Con el paso del tiempo, y como consecuencia del reparto del negocio familiar, la parte del mismo instalada en la provincia de León pasó a denominarse '**Juan Pablos y Cia**', constituyéndose en la Guerra Civil como '**Industrias y Almacenes Pablos**' (IAPSA).

Después de la guerra, Antonio Pablos, hijo de Julián, veterinario, decide la creación de una industria de productos biológicos para Veterinaria. Con ello además se daba solución al intervencionismo estatal que fijaba cupos insuficientes de suministros que cubrieran los gastos de la industria familiar, lo que permitía *'adquirir lotes de cerdos, recibir cupos de piensos para su alimentación y aprovechar sus canales y materias marginales para la*

jabonería' (Cordero del Campillo et al., 2011). Santos Ovejero fue nombrado director técnico, encargado de la producción biológica (sección de Bacteriología) y de las relaciones con la Administración Estatal. Ángel Sánchez Franco, conocido experto en la fabricación de suero antipeste, se incorporó en 1941. Nació así Laboratorios Syva ('**Serología y Vacunoterapia Antiinfecciosa**', o '**Sueros y Vacunas para la Ganadería**'), que se dedicó desde el principio a la producción de preparados biológicos. Su construcción se inició en 1940 y la inauguración se produjo en 1941 con una inversión en maquinaria y equipos de 117.700 pts (**Fig. 1**). La plantilla inicial la integraban diez empleados, además de la dirección. En poco tiempo Syva ganó prestigio en el mercado nacional, particularmente en relación con algunos productos, de los que la estrella fue el suero antipeste porcina. En 1944, además de las especialidades de uso veterinario (sueros y vacunas), fabricaba productos zoonosanitarios para la desinfección y fermentos lácticos.

Laboratorios Syva, que inició su andadura industrial de la mano de prestigiosos profesionales de la Facultad de Veterinaria de León (Prof. Santos Ovejero del Agua, primer director técnico, catedrático de Microbiología e Inmunología) e industriales más tarde reconvertidos a la vida universitaria (Prof. Ángel Sánchez Franco, jefe de la sección de peste y más tarde director técnico, catedrático de Enfermedades Infecciosas), mantuvo ese vínculo a lo largo de toda su historia, en la que además de los anteriores figuran D. Marcelino Álvarez Martínez (profesor Adjunto de Zootecnia, y técnico de la sección de sueros), D. Miguel Cordero del Campillo (catedrático de Parasitología y Enfermedades Parasitarias, y técnico y asesor técnico) o D. Rafael González Álvarez (catedrático de Anatomía de la Facultad de Veterinaria de Madrid y asesor técnico), por citar solamente su primera etapa.

Lejos de limitarse a la producción de preparados contra las enfermedades infecciosas de los animales, Laboratorios Syva cultivó la comunicación científica, seguramente como consecuencia del sesgo académico de sus responsables técnicos. En su Boletín de Información Científica publicaron las plumas más significadas de la vida veterinaria.

En los años 60 firmaron contratos de colaboración y asistencia con industrias alemanas (Scheidemanl del –AGS-) y francesas (Établissement F. Ury et Cie –FVG-) que les permitieron, mediante licencia, iniciar la fabricación de polvos destinados a la alimentación animal y más tarde correctores para piensos compuestos y leche en polvo (Lechavit). En las décadas siguientes Laboratorios Syva mantenía, con escasos cambios y adaptaciones, la estructura original de la

compañía, que contaba con grandes establos donde se mantenía un importante número de caballos utilizados en la producción de sueros, y con las instalaciones del matadero anejo donde se faenaban bovino, ovino y sobre todo porcino. Los años 90 fueron decisivos, con una total remodelación de instalaciones y equipos con el fin de adaptarlos a la normativa europea de fabricación de medicamentos. Uno de los logros importantes de la compañía fue la implantación, en 1996, de las normas GMP (*Good Manufacturing Practices*), requisito para la exportación de sus productos, así como la fabricación para terceros. La expansión de la empresa ha estado dirigida por este logro, permitiendo en la actualidad su presencia en más de 50 países.

El 19 de septiembre de 2008 tuvo lugar la inauguración de la nueva planta de producción destinada en exclusiva a productos biológicos con una superficie de más de 11.000 m² en el Parque Tecnológico de León (**Fig. 1**). Con este motivo D. Luis Bascuñán, Director General de Syva hizo referencia al carácter pionero de la empresa y tuvo palabras de reconocimiento para los trabajadores que componen la plantilla, muchos de los cuales proceden de la Universidad leonesa, con la que Syva ha mantenido a lo largo de su historia fuertes lazos de unión. En la actualidad Syva construye, aneja, la instalación para la producción de antibióticos beta-lactámicos, con una superficie de 12.000 m², y un plazo de construcción de algo más de un año.



Figura 1. Tres etapas diferentes en la historia de Laboratorios Syva.

A lo largo de estos años, Laboratorios Syva ha logrado el reconocimiento del sector al que van dirigidos sus productos. Si en los primeros años fueron el suero anti- peste y algunos otros productos, en las últimas décadas se han

repetido también algunos éxitos sonados, como una vacuna atenuada contra el Síndrome Respiratorio y Reproductivo Porcino (PRRS) y otra contra la Lengua Azul del ganado ovino (y bovino).

Laboratorios Ovejero

La iniciativa de creación de Laboratorios Ovejero corresponde a su fundador y primer director, Prof. Santos Ovejero del Agua (Suárez Fernández et al. 2011), unos años después de la puesta en marcha de Laboratorios Syva, empresa de la que —como hemos indicado— fue su primer Director Técnico. Los orígenes de Laboratorios Ovejero residen en una sociedad cacereña denominada 'Vibahirmón', que en 1947 traspasó el accionariado a D. Hilario Villamar, uno de sus socios, quien en 1948 decidió su traslado a León. Dos semanas después de concedida la autorización, se produjo la solicitud de paso de la industria a D. Santos Ovejero, y la Delegación Provincial del Ministerio de Industria autorizó la concesión, firmándose la escritura fundacional como '*industria autorizada y registrada para la fabricación de medicamentos veterinarios, sueros y vacunas con destino a la ganadería*'. En dicha escritura, además de los hermanos Ovejero (Santos y Faustino) figuran otros veterinarios, como Francisco Robles y Marcelino Álvarez, y conocidos empresarios y profesionales leoneses.

La empresa arrancó con una plantilla de nueve trabajadores y se presentaba como '*una pequeña industria con maquinaria escasa y usada, que se reduce a dos autoclaves, tres estufas de cultivo, una centrifugadora, un galvanómetro, una balanza y material de laboratorio, que meses atrás habían llegado a León en 5 paquetes procedentes de Cáceres*' (www.labovejero.com).

Durante más de 50 años las instalaciones de Laboratorios Ovejero, modificadas en los años 60, estuvieron situadas en la calle Peregrinos, y en los años 70 ampliaron en Carbajal de la Legua una nueva fábrica (Industrial Comercial Veterinaria, S.A. –INCOVESA-) dedicada a la producción de correctores y aditivos para piensos, donde además se ubicaba una granja para la producción de vacunas aviares, y otras secciones (polvos, plásticos y almacén) (Fig. 2). Con el cambio de siglo se produjo su traslado a las nuevas instalaciones, de más de 20.000 m², en el Polígono industrial de Vilecha Oeste, donde se conjugan investigación y producción de productos farmacológicos y biológicos que se comercializan en más de 60 países.

El laboratorio opera bajo normas GMP y posee certificación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para operar con Normas

Correctas de Fabricación (NCF) establecidas por la UE y la OMS. Como señala su publicidad interna, Laboratorios Ovejero '*mantiene la apuesta por la investigación acentuándose en el sector de la Biotecnología para adecuar los productos a las más altas exigencias de seguridad y eficacia, además de consolidar el desarrollo en otros mercados internacionales, con apertura de filiales y nuevas plantas de fabricación*'. En este sentido, hace unos años, Laboratorios Ovejero adquirió Biowet Drwalew, una nueva planta de fabricación en Polonia, orientada al mercado de Europa del Este. Además poseen filiales en México, Uruguay, Perú, Argentina y Tailandia.

Como en otros casos, su catálogo integra productos biológicos, farmacológicos y zoonosanitarios. Los primeros, desde la época del Prof. Ovejero, han sido la columna vertebral de la empresa, con productos afamados como la vacuna de cristal violeta contra la peste porcina clásica o la del mal rojo, y más recientemente las vacunas contra la mixomatosis y la enfermedad hemorrágica vírica de los conejos.



Figura 2. Distintas etapas en la historia de Laboratorios Ovejero.

Antibióticos, S.A.

Se trata de la empresa más importante de León en el sector químico-farmacéutico a lo largo de la mayor parte del siglo pasado, que llegó a alcanzar cotas de líder mundial en el sector de producción de penicilina.

Los antibióticos son metabolitos secundarios que confieren una ventaja selectiva a los microorganismos productores sobre los microorganismos diana, susceptibles a ellos. Las penicilinas son productos caracterizados por la posesión de un núcleo central de ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) formado por el anillo -lactámico asociado a un segundo anillo tiazolidínico.

Después del descubrimiento de Fleming, los trabajos de Florey, Chain y Heatley en el NRRL (*Northern Regional Research Laboratory*) de Peoria (Illinois) se centraron en el aislamiento, purificación y producción industrial de grandes cantidades de penicilina. En agosto de 1941 se publicaron con detalle las condiciones ideales para la producción de penicilina de forma industrial. Las innovaciones más relevantes fueron el aislamiento y selección de nuevas cepas superproductoras y la optimización del proceso de fermentación, sustituyendo los cultivos en superficie por cultivos sumergidos, la utilización de líquido de maceración de maíz (*corn steep*) como fuente de nitrógeno y la incorporación de precursores de las cadenas laterales como el ácido fenil-acético, con mejoras tecnológicas en los sistemas de mezclado y aireación en los fermentadores.

Aunque la cepa inicialmente productora de penicilina descubierta por Fleming fue *Penicillium notatum*, las cepas de interés industrial pertenecen a la especie *P. chrysogenum*. Con el propósito de conseguir cepas con mayores rendimientos, se enviaron al NRRL durante la II Guerra Mundial muestras de tierra de todas las partes del mundo, obteniéndose así cepas más productoras, siendo el mayor éxito aquel obtenido a partir de la cepa aislada de un melón enmohecido procedente del mercado local de la misma localidad donde se ubicaban los Laboratorios. Esta cepa, conocida con las siglas NRRL-1951, era capaz de producir 60 μg de penicilina por ml (la cepa de Fleming, NRRL-1249, producía entre 2 y 3 g/ml de penicilina) y además crecía muy bien en cultivos sumergidos, sirviendo de base para la aplicación de programas industriales que han permitido conseguir variantes superproductoras, al menos de tres órdenes de magnitud superiores a la cepa de partida.

A partir de esta cepa, por mutagénesis al azar, utilizando procedimientos tanto físicos (rayos UVA y rayos X) como químicos (nitrosoguanidina, mostaza nitrogenada, etc.) para el tratamiento de las esporas del hongo y posterior selección se fueron obteniendo, a lo largo del tiempo, cepas y líneas que se caracterizaban por su mayor producción u otras características de interés. Por ejemplo la cepa conocida como Wis Q-176, capaz de producir hasta 1.000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de penicilina, fue obtenida en la Universidad de Wisconsin (EE.UU) mediante irradiación con rayos UVA.

La cepa Wis Q-176 fue adoptada por la mayor parte de los fabricantes de penicilina y es la primera (la original) de la línea conocida como Wisconsin en los diferentes programas de mejora. En el proceso no solo cuentan las condiciones de la propia cepa, sino también las que se refieren a la tecnología de producción y purificación. A partir de aquí, muchas compañías iniciaron sus propios programas de búsqueda de cepas superproductoras. Los mutantes superproductores que utiliza la industria en la actualidad son capaces de

alcanzar rendimientos de 50 mg/ml en fermentaciones industriales. Antibioticos, S.A., produjo las cepas AS-P-78, AS-P-99, A-37 y la cepa E1 a partir de la familia de cepas Wisconsin.

La estructura química de la penicilina se estableció entre 1942 y 1945 y el ácido 6-APA se detectó en fermentaciones a partir de 1957, siendo aislado y purificado un año más tarde, lo que representó el punto de partida para las penicilinas semisintéticas mediante la incorporación de diferentes cadenas laterales al núcleo. En 2008 se publicó el genoma de *P. chrysogenum*, un hecho relevante que aportó información sobre los procesos moleculares que dirigen la síntesis del antibiótico. En la actualidad se sabe que el incremento productivo es consecuencia de un delicado equilibrio entre diversas rutas metabólicas (García Estrada 2011).

El origen de la producción de antibióticos en España surge como una necesidad para el abastecimiento ante la demanda creciente de antibióticos después de la segunda Guerra Mundial, cuando se demostró la importancia de estas sustancias antimicrobianas en la práctica clínica, coincidiendo con el aislamiento político internacional de España. En aquellos años, solo dos laboratorios en nuestro país producían antibióticos —Laboratorios Leti-Uquifa, en Barcelona y el Instituto Ibys, en Madrid—, pero en cantidades claramente insuficientes para atender a las necesidades, lo que obligaba a la importación.

Ante tal situación, por Decreto de 8 de septiembre de 1948, se declaró de interés nacional la fabricación de antibióticos (penicilina y otros), y por Orden Ministerial de 28 de julio de 1949 se otorgaron licencias para su fabricación a la Compañía Española de Penicilina y Antibióticos (CEPA) y a la Industria Española de Antibióticos, S.A.

La Industria Española de Antibióticos, S.A. (Antibióticos, S.A.) fue el fruto de un consorcio formado por diversas empresas. El capital inicial fue de 40 millones de pts, y su primera obra fue la construcción de una planta en Madrid, destinada al envasado de penicilina y estreptomycin importadas.

En diciembre de 1949 se presentó el proyecto de la fábrica de León, en las inmediaciones de Armunia, en una extensión de 100.000 m² situada entre la carretera nacional León-Zamora y el entramado ferroviario de la entrada a la estación de León (**Fig. 3**). La primera fase de las obras concluyó en 1952 y las primeras fermentaciones, correspondientes a penicilina G, tuvieron lugar en 1953, siguiendo metodología bajo licencia de Shenley (Lawrenceburg, Indiana, EE.UU.), uno de los mayores fabricantes mundiales de antibióticos, ya incluida por el gobierno americano en 1943 en el Primer Plan Nacional de Fabricación de

Penicilina. Con ese propósito Shenley había firmado en 1948 un acuerdo con el consorcio de empresas españolas referido, en la misma línea de colaboración que ya mantenían con otras empresas europeas (Bayer), con la idea de compartir beneficios en los avances tecnológicos.

Antes de que la fábrica de León estuviese produciendo penicilina, la planta de Madrid envasaba y distribuía penicilina procaína (Aquilina) y una mezcla de penicilina procaína y potásica (Aquilina D.A.) procedentes de la empresa norteamericana, que representan algunos de los primeros productos de los que dispuso la Sanidad española, con muy buenos resultados, lo que permitió a Antibióticos, S.A. consolidarse en el mercado español en poco tiempo.

Ya en el primer año de producción, la planta produjo 500.000 dosis de penicilina y dos años después abastecía, con garantía, a la mayor parte del mercado nacional. Se ha escrito que los antibióticos que salían de la fábrica de León se situaban por calidad entre los mejores del mundo. Antibióticos, S.A. en ese tiempo, había adquirido patentes a Bristol Laboratories Ltd (Bedfordshire, UK), otro de los gigantes europeos del sector, al tiempo que la fábrica iba creciendo paso a paso, hasta contar con plantas de producción, incluyendo fermentación, filtración, extracción, síntesis y acabado estéril, laboratorios, planta piloto y un área de investigación y control.

La extraordinaria capacidad de producción de la empresa estuvo ligada a la calidad de sus investigadores, en particular José Luis Fernández Puente, Licenciado y Doctor en Biología, quien después de una larga estancia en los EEUU obtuvo mediante mutaciones inducidas una cepa de *Penicillium* superproductora de penicilina (cepa A-37) con la que se obtenían rendimientos extraordinarios. Este logro obligó a ampliar la infraestructura productora de la fábrica, para lo que fue necesaria la adquisición de seis enormes tanques de fermentación.

A finales de los años sesenta, Antibioticos S.A. inició un plan de ampliación de sus instalaciones que en los años ochenta consiguió elevar el volumen de fabricación hasta situar a la empresa entre las primeras a nivel internacional. Su capacidad de fermentación llegó a ser de 3.100 m³, lo que la convirtió en una de las principales industrias fermentadoras de Europa y una de las cuatro compañías que producían, entonces, el 75% de los intermediarios para la producción de antibióticos de todo el mercado mundial, con una capacidad de producción superior a los 2 millones de kg/año, lo que suponía el 10% del total mundial, en el caso de la penicilina. Dentro de España era la primera industria del sector farmacéutico y la segunda del sector químico. Figuraba, además, entre

las 50 empresas más importantes de España por su nivel de exportación. En su división de especialidades, producía anualmente 150 millones de cápsulas, 40 millones de viales, 30 millones de grageas, 22 millones de comprimidos y más de 100.000 kg de *sachets* para administración parenteral y otras formas orales. Después de la ampliación las cifras eran contundentes: *'consumo de 9.600 m³ de agua por hora, equivalente al consumo doméstico de una ciudad de un millón de habitantes; consumo de 75 Tm de fuel-oil, equivalente a 30 millones de kilocalorías por hora, para producir vapor de agua; capacidad de compresión de aire suficiente para 100.000 m³ de aire; consumo de 15,5 millones de frigorías por hora o consumo de 11 millones de kilovatios-hora mensuales, suficiente para el consumo doméstico y de alumbrado de una ciudad de 300 mil habitantes'*. La facturación de Antibióticos, S.A. en 1986 (en un 70% consecuencia de las exportaciones de forma directa a unos 50 países, e indirectamente a muchos más) llegó a los 28.000 millones de pts, con una plantilla de 900 trabajadores en León y 400 en la planta de envasado en Madrid.

Antibióticos, S.A. disponía 'del equipamiento y la experiencia necesarias para llevar a cabo la producción biotecnológica de nuevos antibióticos, enzimas, vitaminas, inmunosupresores, antifúngicos, así como el desarrollo de la fermentación, recuperación y los procesos de purificación correspondientes'. No resulta fácil encontrar en el mercado nacional —y aún internacional— de la industria químico-farmacéutica disponibilidades semejantes, lo que justificó su posición en la época de máximo esplendor.

A pesar de tan brillante historial, tras múltiples avatares (**Tabla 1**) y después de cuatro EREs, la empresa ha pasado por una fase de liquidación total. El pasado 16 de septiembre, el juez titular del Juzgado de lo Mercantil de León



Figura 3. Instantáneas de la fábrica de Antibióticos en distintas etapas de su historia.

autorizó la compra por parte de Black Toro Capital (BTC) de los activos de Antibióticos S.A, iniciándose así una nueva y esperanzadora etapa en la empresa.

La lista de productos disponibles, según se recoge todavía de la web de la compañía, incluye penicilina G, ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), ampicilina trihidrato, amoxicilina trihidrato, cefalexina monohidrato y penicilina acilasa, entre otros.

Tabla 1. Cronología de acontecimientos principales en la historia de Antibióticos, S.A. de León (www.antibioticos.es).

Año	Hito
1947	Carta de Sir Alexander Fleming, a los pioneros de Antibióticos, SA
1954	Antibióticos S.A. se establece en España. Comienza la producción de penicilina.
1965	Comienza la fabricación de 6-APA vía química.
1969	Inicia la fabricación de ampicilina, amoxicilina y estériles betalactámicos.
1975	Comienza la fabricación del 7-ADCA vía química y cefalexina.
1981	Comienza la fabricación enzimática de 6-APA.
1987	Adquisición de Antibióticos, S.A. y la reorganización de los productos farmacéuticos a granel de Montedison. Actividades de los productos básicos en el recién creado Grupo de Antibióticos.
1992	La instalación de la nueva planta de Tratamiento de Aguas.
1998	Puesta en marcha del proceso enzimático para el 7-ADCA.
2003	Adquisición del grupo Antibióticos por Fidia Farmaceutici.
2006	Fabricación personalizada de inicio para el β -lactámicos y estériles β -lactámicos.
2009	Adquisición de Antibióticos S.A. por un grupo de empresas españolas (Enerthi España).
2014	En fase de liquidación. En reunión de 3 de julio, los trabajadores reclaman la intervención del Grupo Gadea para que se haga cargo de la fábrica.
2014	Adjudicación el 16 de septiembre de la compra de Antibióticos S.A. al fondo Black Toro Capital

DSM/Vitatene

Nació como la 'hermana pequeña' de Antibióticos, S.A., de la que surgió en 2004, especializada en la producción y comercialización de pigmentos carotenoides naturales, obtenidos por fermentación a partir del hongo *Blakeslea trispora*.

Los carotenoides, que son sintetizados de forma natural por bacterias fotosintéticas, algas y plantas, son fuente de vitamina A, y presentan propiedades y efectos fotoprotectores en enfermedades oculares y otro tipo de desórdenes. Además, el -caroteno posee muchas aplicaciones en el campo de la nutrición humana y animal.

En 2007 la planta, que posee una plantilla de alrededor de cuarenta trabajadores, fue adquirida por la multinacional holandesa DSM, que mantiene la línea de producción anterior basada en la producción de carotenoides naturales.

Instituto Biomar

José Luis Fernández, que hemos presentado anteriormente, era allá por los años 60 y 70 un afamado técnico de Antibióticos, S.A. Con ocasión de la creación en 1986 de PharmaMar, S.A., del grupo Zeltia, dedicada a '*explorar el universo marino en busca de tratamientos innovadores*', particularmente tratamientos oncológicos, se responsabilizó del Departamento de Microbiología. Pero diez años después (1996) decide la creación de una nueva empresa, Biomar, que se ubica en León con los mismos propósitos. Igual que sucedía con el Dr. Fernández, la mayor parte de los trabajadores que formaban parte de la empresa en el momento de su fundación habían sido antiguos técnicos y empleados de Antibióticos, S.A., sumando así la biotecnología y la exploración del mar en la búsqueda de principios activos con utilidades en el tratamiento del cáncer y otros procesos crónicos (**Tabla 2**).

Después de una primera etapa en la que un chalet familiar se transformó en fábrica, y la incubadora de empresas del CEEI (Centro Europeo de Empresas e Innovación) ubicada en las afueras de León, en Onzonilla, les diera acomodo durante más de una década —años en los que la plantilla llegó a alcanzar más de veinte empleados—, su trabajo se concentró en el aislamiento de microorganismos procedentes del mar con utilidades en oncología, a lo que se sumó a partir del cambio de siglo la búsqueda de biopesticidas. En 2009, finalmente, estrenaron nuevo edificio y localización en el Parque Tecnológico de León, con una plantilla más o menos estabilizada en torno a los 30-40 empleados (**Fig. 4**).

Tabla 2. Hitos históricos de Biomar. Información recogida de la compañía (www.biomarmicrobialtechnologies.com)

Año	Acontecimiento en la historia de Biomar
1996	BIOMAR surge como spin off de PharmaMar (Grupo Zeltia)
1997	Inicio de la bioprospección marina y de la colección marina AQUA
1998	Salud humana: orientación hacia la oftalmología. Colaboración con la ONCE
1999	Salud humana: Ampliación de áreas terapéuticas, antiinfecciosos y oncología
2000	Agricultura: Biopesticidas. Nuevo sector biotecnológico. Contrato de I+D con DuPont
2001	Comienzo de la producción de la planta piloto de fermentación
2003	Salud humana: Ampliación de áreas terapéuticas, antiangiogénicos y neuroprotección
2004	Primera colección industrial de microalgas en España
2005	Proyecto europeo MIRACLE: Aislamiento de microorganismos marinos no cultivables
2007	Identificación de microalgas para producción de biodiesel
2008	Alimentación: Aditivos alimentarios. Nuevo sector tecnológico
2009	Nuevo edificio en el Parque Tecnológico de León 2010: Incremento de la capacidad de fermentación y estándares de calidad hasta 3.000 L
2011	Primera aprobación EPA de un producto Biomar en USA, el herbicida Thaxtomin A
2012	Cosmética: presentación en Incosmetics de anti acné procedente de nuestra colección marina y en colaboración con Infitec
2014	Entrada de la sociedad en equilibrio financiero y en beneficios: Ampliación del contrato con Valent BioSciences Corporation para el descubrimiento y desarrollo de productos bio-rationales

Desde sus comienzos, Biomar investiga metabolitos secundarios de microorganismos aislados del mar, buscando aplicaciones en distintos sectores industriales. En la actualidad, bajo la dirección de Antonio Fernández, también biólogo e hijo de José Luis, la empresa cuenta con una colección de microorganismos que incluye más de 66.000 cepas de actinomicetos, hongos, y microalgas (incluyendo cianobacterias), colección que tiene su réplica en la de extractos procedentes de la extracción con una mezcla de disolventes orgánicos de los caldos de fermentación de estos microorganismos.

En la actualidad disponen de más de 1.700 compuestos químicos, de los que más de 800 están caracterizados molecularmente mediante espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear. Muchos de los productos obtenidos poseen aplicaciones como biopesticidas, así como herbicidas, fungicidas e insecticidas para aplicaciones de tratamiento pre y post cosecha frente a pulgones y hongos fitopatógenos.

Otros campos de trabajo incluyen el de la cosmética, o la obtención de biodiesel a partir de microalgas con tasas de crecimiento elevado, capaces de acumular aceites. En el campo de la alimentación, Biomar trabaja a partir de residuos de empresas agroalimentarias, mediante biotransformación, reciclando productos originados en sus respectivos procesos de producción.

En cualquier caso, la idea de Biomar (en muchas ocasiones en colaboración con otras empresas e instituciones) surge, como se ha dicho, en el aislamiento de moléculas útiles en salud pública, de forma particular en el tratamiento de procesos cancerígenos y otras enfermedades crónicas (neurovegetativas e infecciosas). En este sentido, en situación de fase preclínica se incluyen antitumorales frente a glioblastoma y cáncer de páncreas y leucemia mieloide u otros de dianas inespecíficas; además de un producto frente a la enfermedad de Alzheimer (también en fase preclínica) o un antiangiogénico en desarrollo. Se suman también algunas otras sustancias como un antibacteriano específico frente a *Staphylococcus aureus*, además de otros productos frente al acné o la caspa.



Figura 4. Planta de Biomar en León.

León Pharma (Grupo Chemo) y Genhéliz

El grupo Chemo inició su actividad en Barcelona en el año 1977, dedicada a la compra-venta de materias primas para la industria farmacéutica, dando paso en los años siguientes al desarrollo y fabricación de APIs (principios activos farmacéuticos). En la actualidad, el Grupo se identifica con estudios y trabajos en todos los eslabones de la cadena industrial químico-farmacéutica; son

especialistas en investigación, desarrollo, fabricación y comercialización de principios activos, formas farmacéuticas terminadas y medicamentos de marca para el hombre y los animales. Su oferta incluye más de cien moléculas diferentes, de esteroides, hormonas, prostaglandinas, prazoles y antibióticos, además de formas farmacéuticas, y en distintas presentaciones. A través de la compañía Mabxience, especializada en Biotecnología, el Grupo Chemo centra su actividad en la investigación, desarrollo y fabricación de medicamentos biosimilares para diferentes áreas terapéuticas, incluyendo patologías severas. Fuera de España, en Argentina, también realiza actividades de I+D orientadas al desarrollo de productos biotecnológicos, en este caso en colaboración con PharmADN y Sinergiun Biotech.

Genhéliz, que se creó en 2006, se define, según consta en su web, como una empresa biotecnológica centrada en la obtención de productos biofarmacéuticos, mediante el uso de cultivos celulares bajo contrato de producción. Su catálogo incluye productos de alto valor añadido en el campo de los anticancerosos, cardiovascular o inmunológico sobre la base de la obtención de anticuerpos monoclonales mediante el desarrollo de hibridomas. Integra además terapias frente a enfermedades como el Alzheimer o la esclerosis múltiple.

Según noticias de prensa de finales de mayo, Mabxience ha adquirido la totalidad de Genhelix por un montante total de 10 millones de euros.

Grupo Gadea

El Grupo Farmacéutico Gadea S.L. está dedicado al desarrollo, fabricación y comercialización de APIs y formas farmacéuticas terminadas. En la actualidad está formado por cuatro empresas: Crystal Pharma, S.A.U., especializada en esteroides y otros productos de alta potencia, Cyndea Pharma, S.L., dedicada a la producción de genéricos —participada en un 50% por Cinfa y Gadea—, Hunan Norchem, Ltd., ubicada en la República Popular China, participada en un 67% por Gadea, y **Gadea Biopharma, S.L.U.**, dedicada inicialmente a la liofilización y envasado estéril de APIs y al desarrollo de procesos biotecnológicos para la bioconversión de materias primas de origen vegetal en precursores de esteroides (I+D).

Gadea Biopharma, que se ubica en el Parque Tecnológico de León, inició su actividad en enero de 2013, siendo hasta ahora la última incorporada en este polo biotecnológico. Centra sus actividades en la selección de microorganismos, desarrollando e industrializando diferentes procesos de fermentación para la

producción de APIs, principalmente precursores de esteroides, que después son utilizados por otra de las empresas del Grupo (Crystal Pharma S.A.U.) para la síntesis de diferentes tipos de esteroides comerciales. Además, produce APIs liofilizados, envasado estéril de viales para diferentes usos (jeringuillas precargadas, viales monodosis, etc.), incluyendo tratamientos hormonales, oftálmicos, tópicos, oncológicos, etc. También ofrece servicios de mejora de cepas y procesos de fermentación para otras empresas.

El Grupo Gadea se inició en 1991 con una empresa de consultoría (Raga Consultores), que en 1996 se transformó en el primer proyecto industrial, Crystal Pharma, a la que se fueron incorporando en los años siguientes las otras empresas en España (Valladolid, Ólvega y León), además de China y Malta. Crystal Pharma es una de las escasas compañías del mundo —y la única en España— dedicadas a la producción de corticosteroides, un sector en el que en los próximos años podría ocupar el tercer o cuarto puesto en el ranking mundial del sector. Las aplicaciones terapéuticas de sus principios activos derivan de sus propiedades antiinflamatorias (por ejemplo en el asma, rinitis, psoriasis, dermatitis o inflamación intestinal, entre otras) u hormonales (anticonceptivos, cáncer de mama, fibroma de útero y terapia hormonal sustitutiva). Según los noticiarios, el Grupo Gadea facturó 52 millones de euros en 2011, y las previsiones para 2015 ascendían a 120 millones, con una plantilla de alrededor de 350 trabajadores, principalmente en España. En la actualidad Gadea Biopharma, S.L.U. cuenta con una plantilla de alrededor de 30 empleados altamente cualificados.

Estructuralmente la fábrica de León comprende dos divisiones; la primera de ellas dedicada al desarrollo de productos farmacéuticos estériles (jeringuillas precargadas, viales y goteros oftálmicos) y la segunda dedicada a I+D (producción de precursores de esteroides que son utilizados por la planta de Valladolid para la síntesis del principio activo).

Laboratorios Calier

Laboratorios Calier es una industria químico-farmacéutica del Grupo Indukern, asentada en el polígono industrial de Barcelona, dedicada a la producción de medicamentos veterinarios. En 2003 se montó una sucursal en León, inicialmente mediante el alquiler de una planta de aproximadamente 500 m² en el edificio del CEEI (Centro Europeo de Empresas e Innovación) y más tarde (2014) mediante la adquisición total del edificio completo, en una parcela de 21.000 m². La planta se dedica en exclusiva a la producción de inmunológicos

con destino a la ganadería, en particular autovacunas para procesos infecciosos de los animales domésticos de origen bacteriano (bacterinas) o productos intermediarios para la fabricación de vacunas. La compañía matriz (Laboratorios Calier) que mantiene filiales en diez países, tiene una plantilla de más de 700 empleados y factura alrededor de 105 millones de euros anuales. En la planta de León trabaja en la actualidad una plantilla de 17 personas, incluyendo personal técnico y empleados.

Para completar el panorama biotecnológico actual, se podrían incluir también otras empresas que radican en León, entre ellas las industrias agroalimentarias con base biotecnológica, pero ello excedería las dimensiones de este artículo. Se puede consultar, por citar un ejemplo, la información correspondiente a Laboratorios Analíticos Agrovvet S.L. que aparece en otro artículo de este mismo número.

La Universidad de León y su entorno

Hemos podido ver a lo largo de este relato que, de una u otra forma, las actividades universitarias presentes en León —inicialmente la Facultad de Veterinaria, y desde 1975 la Facultad de Biología—, han tenido una relación muy importante con el nacimiento y desarrollo de industrias de ámbito biotecnológico. Además de las contribuciones ya mencionadas de Santos Ovejero y Miguel Cordero, habría que señalar las de muchos otros profesores de la Facultad de Veterinaria, aunque tal vez sea Francisco Salto Maldonado, catedrático de Química, el más significado. Con él, otros profesores de aquella época se iniciaron en Antibióticos, S.A., como David Ordóñez Escudero, Eduardo Gallego, y algunos más que ejercieron igualmente responsabilidades docentes, como Prudencio Santos Borbujo e Ignacio Medarde, y más recientemente otros, como José María Luengo Rodríguez, catedrático de Bioquímica. En la Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales las colaboraciones científicas entre la Universidad y las empresas de base biotecnológica cobraron gran intensidad especialmente a través del área de Microbiología, de la mano del catedrático Juan Francisco Martín, iniciador también de INBIOTEC (Instituto de Biotecnología de León), que en su primera etapa realizó con Antibióticos, S.A. y sobre antibióticos, la mayor parte de su actividad científica.

Esta orientación biotecnológica de una buena parte de las áreas de conocimiento relacionadas con las Ciencias de la Vida de la ULE propició la implantación de la Licenciatura en Biotecnología, cuyas directrices generales de sus planes de estudios se reconocieron en el Real Decreto 1285/2002 de 5 de

diciembre. Comenzó a impartirse en la Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales en el curso 2004-05, y fue sustituida por el Grado en Biotecnología a partir del curso 2009-10. La de León fue una de las primeras universidades en ofertar una titulación universitaria de Biotecnología, y ello significó el reconocimiento público de los avances logrados a lo largo de las décadas anteriores en los campos científicos relacionados con la Biotecnología.

La implantación de la titulación de Biotecnología ha generado a su vez múltiples iniciativas, entre las que cabe destacar la Asociación de Biotecnólogos de León (ABLE), de la que da cuenta otro artículo en este mismo número.

Desde el nacimiento de la Universidad de León en 1979, la interrelación con la industria químico-farmacéutica y biotecnológica ha sido una constante. Departamentos e institutos de investigación de las Facultades de Veterinaria y Ciencias Biológicas y Ambientales y, en menor grado, la Escuela de Ingenieros Agrónomos, han desarrollado y lo siguen haciendo una actividad científica de calidad en los entornos que en algunos casos son aplicados a la actividad industrial. En otros casos, además, han generado *spin-off* que ubicadas en alguno de estos centros o departamentos, siguen apostando por un aspecto que contribuye a mantener una relación muy provechosa para ambos. En el conjunto de los 45 registros de patente con que cuenta la Universidad de León, el 20% corresponde a inventos o actividades que podrían encuadrarse en el campo de la Biotecnología.

Aunque la relación podría ser interminable, para tratar de establecer una relación sucinta y breve nos referiremos a una serie de Departamentos e Institutos que tienen alguna relación que justifica los párrafos anteriores.

Departamento de Sanidad Animal

Herederero de las antiguas cátedras de Microbiología e Inmunología, Enfermedades Infecciosas, Parasitología y Enfermedades Parasitarias y de Histología y Anatomía Patológica, de donde surgieron algunas de las iniciativas a las que ya nos hemos referido repetidamente, mantiene en la actualidad y como nexo de unión, el estudio de agentes de enfermedades animales producidas por microorganismos o parásitos, sustentados en financiación procedente de proyectos competitivos de múltiples orígenes, así como contratos, acuerdos y convenios con empresas. La aplicación industrial posible tiene que ver con el desarrollo de cuestiones de interés diagnóstico, preventivo o curativo.

Relacionado con algunos profesores de este Departamento y de otros (Biología Molecular) han surgido la *spin-off* denominada **Bioges-Starter** –de

la que se habla más detalladamente en otro artículo de este mismo número—dedicada a la producción de iniciadores para la industria alimentaria, y **Aquilón**, una *spin-off* de base tecnológica liderada por la consultora Janus Developments con la sociedad de capital riesgo Clave Mayor, a partir de tecnologías de la Universidad Autónoma de Barcelona y de la Universidad de León, que produce autovacunas y probióticos. Además, cabe señalar una nueva *spin-off* denominada **Micros Veterinaria**, que se define como un laboratorio de Anatomía Patológica Veterinaria, especializado en diagnóstico histológico, citológico y en la realización de necropsias.

Instituto de Sanidad Animal y Desarrollo Ganadero (INDEGSAL)

Como señala su página web, realiza estudios de sanidad y producción animal. Incluye líneas de trabajo sobre Biotecnología de la Reproducción Asistida dirigida a especies domésticas, como el ganado ovino y un numeroso tipo de especies silvestres de interés ecológico o cinegético.

Departamento de Ciencias Biomédicas. Instituto de Biomedicina

El Instituto de Biomedicina (IBIOMED) es un Instituto de la Universidad de León, reconocido por la Junta de Castilla y León en 2009, que investiga en áreas de conocimiento en las que *'la Biología y otras disciplinas relacionadas sirven de base para la resolución de problemas de salud del hombre, el conocimiento de su fisiología y el de su desarrollo normal y armónico'*. Entre sus fines atiende a *'la promoción de la investigación, particularmente aplicada, favoreciendo la creación de conocimiento mediante acciones de transferencia de resultados en materia de prevención, promoción, diagnóstico, tratamiento o rehabilitación de la salud humana'*. Está inscrito en el registro de Centros, Servicios y Establecimientos Sanitarios de Castilla y León, y en su catálogo ofrece *'estudios de cromatografía líquida, análisis del ciclo celular, cuantificación de apoptosis, estatus antioxidante, estudios genéticos, estudios diagnósticos anatomopatológicos, de actividad física y salud y de gestión sanitaria'*. Está formado por diez Unidades de Investigación (Inflamación, estrés oxidativo y antioxidantes; neurobiología; diferenciación celular y diseño de modelos celulares; seguridad y eficacia de medicamentos, inmunobiología; gastroenterología, hepatología y nutrigenómica; modelos animales en cirugía y radiología; valoración funcional y biomecánica, terapia celular en enfermedades osteoarticulares y ejercicio, salud y calidad de vida).

El Departamento de Ciencias Biomédicas incluye las áreas de

Fisiología, Farmacología, Salud Pública y Toxicología. La práctica totalidad de sus profesores e investigadores están vinculados al IBIOMED. Las líneas de investigación del área de Farmacología abarcan estudios experimentales de interacciones farmacocinéticas, farmacocinética clínica en animales domésticos o estudios de residuos de insecticidas organoclorados. Las que corresponden al área de Toxicología incluyen estudios de toxicidad en células animales, regulación transcripcional de sistemas de detoxificación y expresión de enzimas en fase I, y citotoxicidad mediada por radicales libres; en esta área, los estudios básicos y aplicados sobre *Leishmania* spp, han generado importantes aportaciones.

Departamento de Biología Molecular

El Departamento de Biología Molecular se asienta en cuatro áreas de conocimiento: Biología Celular, Bioquímica y Biología Molecular, Genética y Microbiología, que cuentan con una importante base de investigación biotecnológica.

Vinculado con el Departamento, el Instituto de Biología Molecular, Genómica y Proteómica de la Universidad de León, posee una excelente dotación de material y equipos, complementario al del Laboratorio de Técnicas Instrumentales de la Universidad de León.

Instituto de Medio Ambiente, Recursos Naturales y Biodiversidad

El Grupo de Ingeniería Química y Ambiental-Bioprosesos, incluye líneas de investigación referidas a la producción de hidrogeno a partir de la fermentación biológica de residuos orgánicos o por electrolisis biocatalítica, la valorización energética de diversos residuos orgánicos mediante digestión anaerobia, eliminación de CO₂ mediante microalgas, efectos derivados de la aplicación de compost al suelo, aprovechamiento de residuos orgánicos mediante su utilización como fertilizante en cultivos energéticos y reducción de CO₂ mediante bacterias metanogénicas en lechos de carbón. El grupo, que posee numerosos contratos con empresas, tiene registradas dos patentes en relación con la obtención de hidrógeno y metano a partir de residuos orgánicos y la producción de sólidos con alta concentración de carbono a partir de biomásas mediante tratamiento termoquímico.

IGM (Instituto de Ganadería de Montaña)

Es un centro de titularidad mixta, CSIC-Universidad de León, creado

en mayo de 2008 con el fin de integrar grupos de investigación en el área de ganadería de rumiantes orientado a emprender proyectos de carácter multidisciplinar necesarios para resolver los problemas del desarrollo rural relacionados con la ganadería. (Se puede obtener una información más detallada de sus fines en otro artículo de este mismo número).

INBIOTEC

El Instituto de Biotecnología de León (INBIOTEC) (www.inbiotec.es) representa la aproximación no industrial que más y mejor se identifica con la idea de la Biotecnología en nuestra ciudad y provincia (**Fig. 5**). Surgido por iniciativa de la Universidad de León, la Diputación de León, el CSIC y la Junta de Castilla y León, fue registrado el 11 de marzo de 1991 con la finalidad de 'promover y desarrollar, sin ánimo de lucro, cuantas actividades de investigación, control de calidad o desarrollo tecnológico sean de interés para el perfeccionamiento de las empresas, entidades e instituciones asociadas y de la industria, vinculada a las actividades biotecnológicas'. Fue Juan Francisco Martín, catedrático de Microbiología, el primer director del mismo.

En Asamblea General Extraordinaria de 14 de diciembre de 2009 se acordó la fusión con la Asociación de Investigación INTOXCAL, Instituto de Toxicología de Castilla y León, creada con la finalidad de llevar a cabo actividades de investigación, control de calidad o desarrollo científico en el campo de la Toxicología, de interés para el perfeccionamiento de las empresas, entidades e instituciones asociadas y de la industria, vinculadas con las actividades relacionadas con la Toxicología, que quedó integrada por absorción.



Figura 5. Edificio del Instituto de Biotecnología de León (INBIOTEC) en el Parque Científico

En los Estatutos de Inbiotec se definen las siguientes actividades por las que esta Asociación-Instituto persigue sus fines antes señalados. En primer lugar, el fomento y desarrollo de actividades de investigación en las áreas científicas y tecnológicas que configuran su marco de actuación, como *'el*

aislamiento de microorganismos para aplicaciones médicas, veterinarias y farmacéuticas; la mejora genética y alteración de microorganismos de interés industrial; la mejora genética de cultivos vegetales; la mejora de razas ganaderas mediante técnicas genéticas; procesos de mejora del medio ambiente mediante sistemas biotecnológicos; procesos de biominería; desarrollo de inoculantes o iniciadores para la obtención de nuevos productos lácteos y el desarrollo de procesos industriales para la obtención de productos biológicos, etc. Además de ello, el desarrollo de investigaciones aplicadas, desarrollos y proyectos para la industria, orientados a la mejora de métodos, sistemas y productos en las áreas relacionadas con la biotecnología'.

En el campo de la Toxicología se enumeran otras actividades, como *'garantizar que la carne fresca y los productos derivados que se elaboren y comercialicen en Castilla y León no contengan residuos de sustancias que tengan acción farmacológica, así como otras sustancias que puedan permanecer en los alimentos que supongan un riesgo para la Salud Pública; evaluar la significación toxicológica de nuevas moléculas para el establecimiento de umbrales permisibles compatibles con la Salud Pública; aplicar los test de ecotoxicidad para la evaluación continua de moléculas con potencial tóxico en el entorno; desarrollar investigaciones aplicadas, desarrollos y proyectos para la industria, orientados a la mejora de métodos, sistemas y productos en las áreas relacionadas con la Toxicología'.*

En la actualidad, INBIOTEC está formado por diez socios industriales y tres institucionales y es un Centro Tecnológico de la Red de Centros Tecnológicos de Castilla y León. Centra la actividad en cinco áreas de investigación: Biofarmacia y Biomedicina, Agroalimentaria, Energía y Medio Ambiente, Procesos Industriales y Bioinformática. Además de ello, ofrece Servicios de Proteómica, Genómica, Transcriptómica y Análisis de Ácidos Nucléicos, Análisis Químicos y Toxicológicos, entre otros, que operan bajo la norma ISO 9001:2008 y ofrecen apoyo a grupos de investigación y a laboratorios de análisis y ensayos.

El área de Biofarmacia mantiene la esencia de sus comienzos en el entorno de la producción de antibióticos, especialmente penicilinas y cefalosporinas. Se llevan a cabo estudios de mejora de cepas y desarrollo de métodos alternativos en la producción de metabolitos secundarios con valor añadido.

El área Agroalimentaria centra su actividad en la obtención de productos de alto valor añadido a partir de materias primas y subproductos

industriales, en la mejora de procesos y productos y en el desarrollo de sistemas de diagnóstico y control en Seguridad Alimentaria. Desarrolla análisis genéticos aplicados a la identificación y caracterización de productos y transcriptómica en estudios de nutrigenómica.

INBIOTEC dispone de un Servicio de Planta Piloto con capacidad de fermentación a nivel semi-industrial mediante fermentadores de diferentes capacidades (hasta 300 L).

INBIOTEC acredita el desarrollo de Proyectos Europeos de los diferentes Programas Marco (11 proyectos financiados hasta la fecha), todos ellos en colaboración con diferentes empresas en consorcio, de Castilla y León, del resto del Estado y de otros Estados miembros de la UE. En el mismo sentido son ya más de 60 proyectos financiados a nivel nacional en los Programas Nacionales de I+D y más de 20 en proyectos financiados por la Comunidad Autónoma. El panorama se completa con 15 patentes, inscritas por diferentes empresas, sobre diferentes aspectos de interés industrial surgidos de las investigaciones llevadas a cabo en el curso de proyectos. La actividad de los investigadores de INBIOTEC se traduce en la dirección de tesis doctorales y la publicación de artículos en revistas muy calificadas por índice de impacto. En la web del Instituto puede consultarse una relación de más de 330 artículos desde 1987, con una media de más de 12 publicaciones por año.

Bibliografía

- Cordero del Campillo, M. 'Ángel N. Sánchez Franco. En Semblanzas Veterinarias. Consejo General de Colegios Veterinarios de España. Madrid, 2011, 269-277.
- García Estrada, C. 2011. Bases Moleculares de la Producción de Antibióticos Beta-Lactámicos. E-book. Real Academia de Ciencias Veterinarias y Fundación Tomás Pascual Sanz.
- Suarez Fernández, G. y E.F. Rodríguez Ferri. Santos Ovejero del Agua (1906-1983). Semblanzas Veterinarias. Tomo III. Pág. 183-216. Consejo General de Colegios Veterinarios de España. Madrid, 2011.



Elías F. Rodríguez Ferri es, en la actualidad, Catedrático del Área de Sanidad Animal de la Universidad de León, bajo el perfil de Microbiología e Inmunología, especialidad en la que con anterioridad fue Prof. Adjunto, Agregado y Catedrático en la Universidad Complutense de Madrid (Facultad de Veterinaria). En la Universidad de Oviedo, después de realizada su Tesis Doctoral bajo la dirección del Dr. Suárez, impartió docencia en Microbiología y Microbiología Industrial en la entonces Sección de Biología de León de la Facultad de Ciencias y en la Facultad de Veterinaria. En la Universidad de León, a la que se incorporó en 1986, se ha vinculado a las titulaciones de Veterinaria, Ciencia y Tecnología de los Alimentos, Ciencias Biológicas y Biotecnología, además de participar en Masters de la propia Facultad de Veterinaria y de Ciencias del Trabajo (Riesgos Laborales. Riesgos Biológicos). En la Facultad

de Veterinaria ha sido director del Departamento de Sanidad Animal y Decano y en la actualidad es Director Gerente de INBIOTEC. Ha trabajado en Microbiología de Alimentos y desde hace más de 25 años trabaja sobre factores de virulencia de microorganismos patógenos para el cerdo y las aves y sus aplicaciones diagnósticas y vacunales. Ha publicado más de 250 artículos, incluyendo varios libros, capítulos de libros y monografías, además de 90 artículos en revistas internacionales. Pertenece o ha pertenecido a Comisiones Científicas Asesoras de los Ministerios de Sanidad, Agricultura, Ciencia y Tecnología y Educación y Ciencia, además de otras pertenecientes a la Comunidad Autónoma de Castilla y León. Ha dirigido 16 Tesis Doctorales y es coautor de 3 patentes (una en curso de registro). Pertenece, por oposición, al Cuerpo Nacional del Ministerio de Agricultura, desde 1974 (en la actualidad excedente voluntario)