

AMBIÓLOGOS DE AQUÍ

Bruno Díez, de oficio biotecnólogo

Bruno Díez

Si tuviera que encontrar las razones que me llevaron a elegir los estudios de biología probablemente tendría que remontarme a esa confusa época en que cualquier estudiante se enfrenta a la decisión de elegir carrera acabada la selectividad. Uno llega hasta ese punto sin haber tenido que enfrentarse a decisiones demasiado trascendentes para su futuro y quizá ésta es la primera. Para mí la opción de Ciencias Biológicas vino de la mano de la positiva experiencia con las asignaturas de Ciencias Naturales durante el Bachillerato en el colegio de La Salle en San Sebastián. Además, la carrera de Biología se impartía en la recién creada Universidad de León, ciudad donde tenía familia por parte de madre y por ello alojamiento, lo cual resultaba un punto a favor frente a las alternativas de Bilbao y Madrid. Además, al tratarse de una Universidad joven se le presuponía un mayor ímpetu y motivación del profesorado; la Universidad de León se acababa de “segregar” de la Universidad de Oviedo en ese mismo año de mi llegada (1980). Cuando empezaron las clases del primer curso, me encontré con que la Facultad no tenía edificio propio y teníamos que movernos a diferentes edificios para las clases de teoría y las prácticas de las asignaturas. Nuestras clases se impartían en las Facultades de Veterinaria, Empresariales y Minas. Cuando estaba en segundo curso comenzó la construcción del edificio de Biológicas en el recién creado Campus Universitario de Vegazana.

Selección de especialidad: la bata o la bota

Desde los primeros cursos de la carrera tenía claro que me interesaban las disciplinas más experimentales. Pero mi vocación por la microbiología industrial la descubrí en tercer curso de carrera, cursando esta asignatura con el profesor Juan Francisco Martín, y muy específicamente en la visita que hicimos a la fábrica de Antibióticos S. A. en León. Aparte de la biología siempre me han interesado los temas relacionados con la tecnología en general: la mecánica, los motores, la electricidad y los sistemas de control automatizados. Al ver aquellos inmensos fermentadores industriales rugiendo en el proceso de producción de penicilina encontré la integración perfecta de mis intereses biológicos y

Forma de mencionar este artículo: Díez, B. 2014, Bruno Díez, de oficio biotecnólogo *AmbioCiencias*, 12, 152-157. 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.

tecnológicos; este área que se bautizó como biotecnología, abarcaba aspectos muy amplios del aprovechamiento de ciertos seres vivos por la sociedad. El aprovechamiento de los seres vivos (microorganismos, plantas y animales superiores) en procesos biotecnológicos se realizó inicialmente en sectores agrícolas y alimentarios pero durante el siglo pasado se extendió a otros sectores industriales, como las aplicaciones farmacéuticas, en las que los procesos químicos han sido reemplazados por otros biológicos que han resultado más rápidos, limpios y económicos. Con el objetivo de llegar a manejar procesos de producción de metabolitos por fermentación me incorporé como alumno interno al Área de Microbiología de la Facultad de Biología, que en aquella época desarrollaba proyectos de colaboración con Antibióticos S.A. para la investigación de las rutas bioquímicas de producción de distintos antibióticos de interés industrial. Durante los años 80 se inició y fomentó a nivel global la disciplina denominada ingeniería genética, y tanto en las asignaturas del Área de Genética como en las de Microbiología tuvimos oportunidad de formarnos de forma profunda en este campo. Recuerdo con especial agrado el paralelismo de asignaturas de genética microbiana y de eucariotas impartidas por las dos Áreas, así como los apartados de bioquímica y fisiología bacterianas de Microbiología frente a los de células superiores impartidas por el Área de Bioquímica. Las contribuciones de los departamentos de Microbiología, Genética y Bioquímica nos aportaron una visión de biología fundamental comparada entre reinos biológicos que antes de ser redundante ha constituido una estupenda base de conocimientos para la posterior aplicación profesional en distintas áreas de la extensa biotecnología.

Doctorado

La realización del doctorado en el Área de Microbiología fue una magnífica formación y experiencia para lograr un desarrollo profesional en el campo de la microbiología industrial. Siendo éste un Área muy bien dotada de recursos materiales y con un profesorado y muchos de sus alumnos de proyección internacional, no fue difícil desarrollar trabajos fructíferos e interesantes. Además, muchos de los proyectos de investigación estaban financiados por empresas, aportando a los estudiantes contacto y experiencia en este mundo más aplicado. Recuerdo como especialmente interesante la participación en proyectos de colaboración con la compañía farmacéutica holandesa “Gist-Brocades”, actualmente DSM, y la magnífica colaboración con sus científicos así como las visitas y reuniones en sus instalaciones en Delft. Al finalizar mi Tesis Doctoral sobre caracterización de los genes de biosíntesis de penicilina en el hongo *Penicillium*, era de suponer que el camino para entrar a

trabajar en Antibióticos S. A. (León) estaba allanado.

Antibióticos S.A.

La oportunidad en Antibióticos surgió tras la incorporación de mi compañero y colega de Tesis José Luis Barredo, pilar fundamental en el grupo de los “penicilinos” que es como nos llamaban los demás estudiantes del Área. Con su incorporación y la mía posteriormente iniciamos la andadura del “Departamento de Ingeniería Genética” de la empresa, que hasta entonces había realizado la mejora de la productividad de sus microorganismos industriales por técnicas de mutagénesis clásica seguidas de selección. Tengo que decir que a pesar de toda nuestra experiencia en la genética de la producción de penicilina, en los doce años que estuve en la empresa no conseguimos una sola mejora por ingeniería genética de sus cepas de *Penicillium*. Sin embargo conseguimos multiplicar miles de veces la actividad de las cepas de *Escherichia coli* productoras de la enzima “penicilina acilasa”, importantes incrementos de producción de cefalosporina cuya producción en aquel tiempo se realizaba en la fábrica italiana Antibióticos SpA del grupo Montedison que había comprado Antibióticos S.A. en la operación estelar de Mario Conde. Igualmente conseguimos mejoras en la producción de “D-aminoácido oxidasa” en levaduras, pero aunque la penicilina se resistía sí que averiguamos mucho de las razones que dificultaban la mejora. Antes de llegar nosotros, las cepas de penicilina llevaban ya 50 años de mejora clásica (mutación y selección) y disponían de elevado número de copias de los genes para biosíntesis de penicilina. Era sabido que estas cepas poseían un genoma complejo, con muchos cromosomas duplicados o triplicados que dificultaban las técnicas normales de manipulación genética. La interrupción de genes identificados como perjudiciales para la producción de antibiótico (tras largos años de intentos), estaba ya en la filogenia desde las primeras cepas de producción americanas que reemplazaron a la de Fleming en los años 40.

Figura 1. Equipo del laboratorio de Ingeniería Genética de Antibióticos S. A. a mediados de los años 1990; de pie: Encarna Mellado (izqda), Mayte García, Marta Rodríguez, Mila Sandoval y Pili Merino; abajo: Roberto Fouces (izqda), José Luis Barredo, Bruno Díez y José Ángel González.



En resumen, se hicieron muchos descubrimientos interesantes para explicar la alta productividad de las cepas pero únicamente se lograron mejoras por mutagénesis clásica al azar. Por supuesto este periodo fue una oportunidad para acercarme a los fermentadores de la planta piloto y aprender los procesos y las instalaciones industriales de ese Departamento. Tuve oportunidad de evaluar la implantación de cepas formadoras de “pellets” (partículas) en lugar del habitual crecimiento filamentosos que incrementaba la viscosidad, reduciendo de esta forma la transferencia de oxígeno y la productividad. Con todo este bagaje de experiencia surgió una nueva oportunidad de trabajo como responsable de fermentación en una fábrica de cefalosporinas en Murcia (Bioferma Murcia S.A.), puesto que acepté para asumir nuevos retos en un momento en el que el salto a la producción era lógico y atractivo.

Bioferma Murcia S.A.

Bioferma fue para mí el auténtico Máster. Si en Antibióticos aprendí mucho de genética, fisiología y fermentación microbiana, en Bioferma fue la locura. Había que construir y arrancar la fábrica desde los cimientos en dos años y yo era el responsable del área de fermentación. Si en Antibióticos había tenido escasas oportunidades de visitar los fermentadores industriales, en Bioferma estaba a cargo de la instalación y operación de seis fermentadores de 125 m³. Afortunadamente contaba con importante apoyo de consultores expertos ya que mi formación no alcanzaba para todas las necesidades, pero la oportunidad de aprender fue monumental. Recuerdo mi disfrute manejando planos de proceso, de construcción, el montaje e instalación de los seis fermentadores industriales que llegaron por barco desde Italia al puerto de Cartagena. La primera tarea fue la puesta a punto del proceso industrial adquirido a escala piloto. Cuando comencé como encargado de la planta piloto el proceso del diseño industrial iba por un lado y los desarrollos piloto por otro. Recuerdo la utilidad de una hoja Excel que diseñamos para hacer casar ambos procedimientos bajo las restricciones de diseño de la planta industrial en construcción. Recuerdo el olor a soldadura bajo aquel sol de Murcia, la locura de la puesta en marcha, los días sin noches revisando planos de tuberías. El área de fermentación arrancó de forma aceptable y enseguida se alcanzaron productividades razonables pero fallaron otras áreas de proceso, especialmente en el proceso de la purificación del producto para llegar a cumplir la especificación comercial. A lo indicado anteriormente se juntó una caída importante del precio del producto en los mercados internacionales por inicio de actividad de muchos productores asiáticos, una fuerte apreciación del euro frente al dólar que impactaba el diferencial entre gastos en euros e ingresos en dólares; y la depuradora. Por

recortes del proyecto de construcción, ésta no tenía suficiente capacidad para que la planta funcionara a máxima capacidad. Y a la capacidad que la depuradora admitía, la planta perdía dinero escandalosamente. Al final llegó la suspensión de pagos y se acabó todo. Cinco años de locura pero con un Máster insuperable de formación en: fermentación, procesos de purificación industrial, catálisis enzimática, cristalización del producto, calidad, ventas, todas las áreas administrativas; y un sinfín de colegas y amigos que de una forma o de otra ahí siguen ejerciendo profesionalmente mucho de lo que aprendimos en Bioferma. Al cerrarse la planta tuve la oportunidad de trabajar como consultor para uno de nuestros principales clientes, un antiguo socio de Antibióticos, la farmacéutica china “Qilu Pharmaceutical”.

Qilu Pharmaceutical

“Qilu” fue la oportunidad para llenar el hueco laboral hasta conseguir otro trabajo en España, aprendiendo de las formas de hacer de nuestros queridos competidores asiáticos. Desde occidente los vemos tan lejanos que casi pensamos que no existen, pero SI existen, y vaya si lo hacen; su pragmatismo, su disciplina, así como su capacidad de trabajo superan con creces los nuestros. Hacen lo estrictamente necesario y lo hacen rápido; sin florituras y sin pérdida de tiempo. Tenemos el tópico de que no son creativos y nosotros sí, pero eso se debe a milenios de disciplina severa cuando se saltaban las normas, y aun así están aprendiendo a innovar. Cuando estuve en el año 2006 sus plantas productoras de antibióticos eran ya eficientes, todavía poco automatizadas, con el campo de la prevención de riesgos laborales por los suelos, y sus capacidades tecnológicas limitadas. Recuerdo enseñarles protocolos de mejora genética de sus microorganismos, mejora de sus rendimientos de fermentación, procesos enzimáticos en los que estaban muy interesados para reemplazar a los procesos químicos. Apenas conocían el programa Excel ni el uso de los gráficos para analizar y optimizar los procesos. Manejaban tablas de datos imposibles con enormes matrices de números, y por supuesto en chino. Turnos de doce horas, trabajo los sábados en jornada completa y también muchos domingos. Después de unos meses allí volví convencido que nuestros beneficios laborales tenían por fuerza que disminuir, por la simple ley de vasos comunicantes.

Biópolis

En la primavera de 2007 me incorporé a Biópolis S.L. una empresa (“spin-off”) del “CSIC” de Valencia liderada por Daniel Ramón, ilustre microbiólogo industrial y alimentario, buen científico y mejor persona; Daniel en su tiempo también pasó por Antibióticos S.A. y participó en la clonación de genes de

cefalosporina. Daniel me dio una estupenda oportunidad de unirme a su joven y despierto equipo y fue nuevamente otra oportunidad para continuar aprendiendo cosas nuevas. Me pusieron a cargo del Departamento de producción, pero Biópolis no tenía por entonces producción propia, aunque sí desarrollaba procesos para clientes. Recuerdo esas aromáticas producciones de crema de levadura para una importante bodega Irlandesa. El producto principal de Biópolis era prestar servicios de investigación a empresas, tanto del sector alimentario (que fue su germen), como farmacéutico o de la industria química. La diversidad de proyectos en Biópolis era enorme y los proyectos a menudo eran rápidos y cambiantes. Su éxito proviene probablemente de la humildad con que asumen los proyectos sin rechazar ninguno, resolviéndolos con eficacia y profesionalidad. Gracias a esta labor cuentan con clientes de talla internacional y se mantienen en un sector tremendamente difícil como es la I+D industrial a pesar de la crisis.

Abengoa, por fin

En el año 2008 estando de lleno implicado en los proyectos de Biópolis y en la construcción de su planta de producción, y encantado de residir en una ciudad tan magnífica como Valencia, recibí una interesante oferta por parte de Abengoa Bioenergía. Necesitaban a alguien con experiencia en microbiología industrial y fermentación para liderar un proyecto de producción de enzimas; el proyecto era muy tentador, pero una nueva mudanza (a Sevilla) se hacía cuesta arriba. Finalmente, en un entorno de incertidumbre por la crisis económica me pareció que el sector de los biocarburantes sostenibles en una empresa como Abengoa era una apuesta de futuro y me incorporé sin dudarlo; de esta forma me cambié al sector de la energía pero sin dejar la genética de hongos ni la fermentación industrial. Llevamos ya seis años peleándonos con unas enzimas especiales: las celulasas. Hemos conseguido disponer de un hongo que tiene niveles de productividad y calidad de un cóctel enzimático (basado en celulasas) capaz de competir con los actuales líderes del mercado. Además del trabajo a nivel de investigación bioquímica y genética para la mejora del organismo, el grupo ha desarrollado la producción industrial de la enzima que suministra celulasas a la primera planta de etanol celulósico de Abengoa en Estados Unidos. Para el futuro se plantea un abanico de sustratos ligno-celulósicos y otro abanico de productos de química sostenible, más allá de los biocarburantes. Viendo mi carrera profesional en perspectiva las claves han estado basadas en la especialización en el campo de la fermentación industrial; esto me ha facilitado el encontrar puestos de trabajo en distintas empresas con proyectos muy interesantes y motivadores. Los retos no se acaban.