

BIOTECNOLOGÍA: La “Superciencia” Moderna¹

Luisa Fernanda Corredor Arias

Licenciada en Biología y Química

Magister en Biología Molecular y Biotecnología

Docente Ciencias Básicas Fundación Universitaria del Área Andina

Grupo de Investigación en Biotecnología y Biodiversidad (GIBIBIO)

lcorredor@funandi.edu.co

Carlos Francisco Valencia Basto

Médico Veterinario y Zootecnista

Est. de Maestría en Biología Molecular y Biotecnología

Asistente de Investigación Universidad Tecnológica de Pereira

Centro de Biología Molecular y Biotecnología (CENBIOTEP)

valenciabasto@gmail.com

Martha Cecilia Beltrán Cifuentes

Licenciada en Biología y Química

Est. de Maestría en Biología Molecular y Biotecnología

Docente Ciencias Básicas Fundación Universitaria del Área Andina

Grupo de Investigación en Biotecnología y Biodiversidad (GIBIBIO)

mcbeltran@funandi.edu.co

Recibido Septiembre 19 de 2008 / Aceptado Noviembre 24 de 2008

RESUMEN

La biotecnología es una herramienta utilizada en diferentes áreas del conocimiento como la salud, la industria, la agricultura y los ambientes acuáticos. Está basada en la ingeniería genética para la creación o modificación de organismos vivos, de sus productos o procesos. Es una ciencia de gran impacto, que ha emergido de la investigación universitaria, abriendo

¹ Producto derivado del proyecto de investigación "Establecimiento del Laboratorio de Biotecnología y Diagnóstico Vegetal de la Fundación Universitaria del Área Andina (Grupo GIBIBIO)", avalado por el centro de investigaciones de la Fundación Universitaria del Área Andina.

camino para la creación de miles de empresas en los países desarrollados durante las últimas dos décadas. Las compañías biotecnológicas han competido y cooperado, durante años, con empresas químicas y farmacéuticas bien establecidas. Los estudios han demostrado que las alianzas y la cooperación constituyen el factor clave para la supervivencia y el crecimiento de los centros de investigación y las empresas de tipo biotecnológico.

Palabras clave: Biotecnología, ingeniería genética, investigación.

ABSTRACT

Biotechnology is a tool used in different fields of knowledge such as health, industry, agriculture and aquatic environments. It's based on genetic engineering for the creation or modification of living organisms, their products or processes. It's a great impact that science has emerged from academic research, opening the way for the creation of thousands of companies in developed countries over the past two decades. Biotechnological companies have competed and cooperated for years, with chemical and pharmaceutical companies well established. Studies have shown that partnerships and cooperation is the key for the growth and survival of research centers and biotech companies.

Keywords: Biotechnology, genetic engineering, research.

1. INTRODUCCIÓN

El campo emergente de la superciencia de hoy (Kivinen y Varelius, 2003), la biotecnología, puede definirse como toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos, organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos para usos específicos (Convenio sobre diversidad biológica, 1992; OECD, 2006). Es el corazón del crecimiento rápido de la economía basado en el conocimiento, y ha sido el punto central para las estrategias de desarrollo económico local, regional y estatal (Su y Hung, 2008). La biotecnología abarca desde la biotecnología tradicional (fermentación de alimentos), hasta la biotecnología moderna, basada en la utilización de técnicas del ADN recombinante (ingeniería genética), anticuerpos monoclonales y métodos de cultivo de células y tejidos. Como “superciencia” se desarrolla en un enfoque multidisciplinario que involucra numerosas áreas de las ciencias básicas y aplicadas, y está cimentada en la biología molecular, la cual permite la manipulación de ácidos nucleicos y proteínas para el estudio y la modificación de organismos vivos y sus productos (OECD, 2006; Ebers y Powell, 2007).

La biotecnología es una herramienta utilizada en diferentes áreas del conocimiento como la salud, la industria, la agricultura y los ambientes marinos y acuáticos (Clark y March, 2006). Actualmente se cuenta con nuevas vacunas y fármacos, la producción masiva de biocombustibles, plantas transgénicas y proteínas aisladas de organismos marinos, para su utilización en diferentes técnicas de laboratorio (Frazzetto, 2003; DaSilva, 2004; Niosi y Reid, 2007).

Las universidades son piezas claves para la investigación y el desarrollo biotecnológico, sin embargo, transferir la ciencia desde el laboratorio hacia el mercado, requiere de alianzas entre científicos, emprendedores, inversionistas y abogados (Cooke, 2002). Para traducir los avances científicos en éxitos comerciales que beneficien la sociedad, es vital facilitar el diálogo entre científicos, industria, gobierno y el público en general (Yang, 2008) Estudios basados en empresas biotecnológicas, revelan que aproximadamente el 50% de dichas compañías se apoyan e invierten en las universidades. Stuart et al (2007) confirmaron esto al concluir que las compañías biotecnológicas con fuertes conexiones académicas, eran adecuadas para capitalizar el modelo de negocio de intermediación de la tecnología universitaria; además, dichas compañías tienden a crecer más rápidamente que aquellas que no tienen este tipo de alianzas.

La presente revisión tiene como objetivo definir la biotecnología con sus matices en investigación, y explicar brevemente los más importantes ejemplos de desarrollo para el sector industrial, destacando las ventajas de la interacción academia-industria, la primera en la búsqueda de soluciones y la segunda en el aporte de recurso que promueva la investigación científica, la cual finalmente, reeditarán la inversión en el tiempo.

2. METODOLOGIA

Se realizó una búsqueda en las bases de datos relacionadas con la biotecnología y sus aplicaciones médicas, industriales y agrícolas, como el NCBI (National Center for Biotechnology Information), Hinari, Proquest, Science Direct y OARE. Con el fin de acceder a

revistas y artículos de investigación que brindan una visión amplia de la historia y desarrollo de la biotecnología en las últimas dos décadas en el mundo.

Los criterios de selección de artículos se fundamentaron en la clasificación de la biotecnología, la importancia de sus avances y su interacción con la empresa privada, la academia y la sociedad.

3. LOS COLORES DE LA BIOTECNOLOGÍA

En el XII Congreso Europeo de Biotecnología, se establecieron cuatro motores de la biotecnología: la blanca (industrial), la roja (clínica/farmacéutica), la verde (agrícola) y la azul (medio ambiente) (DaSilva, 2004).

La biotecnología blanca, también conocida como biotecnología industrial, utiliza células vivas (hongos, bacterias y plantas) y enzimas (catalizadores biológicos) para sintetizar productos fácilmente degradables, que consuman menos energía, generen menos desechos durante su producción y que no dependan de combustibles fósiles, ya que en muchos países la importación de petróleo puede ser un factor limitante. La biotecnología blanca tiende a consumir menos recursos que los procesos tradicionales para producir bienes industriales, reduciendo el impacto ambiental. Un ejemplo de ello, es el uso de enzimas bacterianas para la manufacturación de comida y como principios activos de diferentes detergentes (OECD, 1998; Frazzetto, 2003; Sijbesma, 2003; OECD, 2006). Actualmente, la biotecnología industrial se ha centrado en la creación de nuevos materiales, como plásticos biodegradables y la producción de biocombustibles, tipo biodisel o alcohol carburante y fuentes alternativas

de energía como la producción de hidrógeno (Masukawa et al, 2002, Frazzetto, 2003; Dias de Oliveira et al, 2005; Cheong y Hansen, 2007; Dawson y Boopathy, 2007).

La biotecnología roja o clínica/farmacéutica, incluye el diseño de organismos para la síntesis de productos farmacéuticos como antibióticos y vacunas, la manipulación genética para la cura de diferentes enfermedades, como el cáncer, el Parkinson y el Alzheimer, y la ingeniería de tejidos, entre otras aplicaciones (Marshall y Arenas, 2003; Vunjak-Novakovic et al, 2004; Beyreuther, 2006; Estrada et al, 2006).

La genómica y sus aplicaciones (ingeniería genética) para el cuidado de la salud, son herramientas poderosas, que han cambiado la manera en que las enfermedades pueden ser prevenidas, diagnosticadas, tratadas y posiblemente curadas. Estas nuevas tecnologías están revolucionando la medicina y prometen un gran mejoramiento en la calidad de vida y la salud de millones de personas (Economic Commission for Africa, 2002).

Las aplicaciones de la biotecnología para el diagnóstico clínico han avanzado rápidamente, en la actualidad se emplean técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), para amplificar genes específicos que permiten la identificación rápida de los microorganismos causantes de diferentes enfermedades infecciosas (Cheun et al, 2003; Wu et al, 2004; Altinok et al, 2008; Reszka et al, 2008; Huang et al, 2008 In Press). Por otro lado, los avances farmacogénicos proporcionan una mejor comprensión de cómo el cuerpo humano responde a los medicamentos, permite desarrollar estrategias para el acceso de los fármacos a los sitios blanco y el diseño *in silico* de las interacciones químicas y biológicas de

fármaco y proteína, respectivamente; haciéndolos más efectivos (Economic Commission for Africa, 2002; Hong et al, 2006; Ratajczak et al, 2007). Este es el caso de las nanopartículas (Amaral y Felipe, 2008; Angelos et al, 2008; Motwani et al, 2008). Igualmente, se emplea la terapia génica para corregir de manera directa un desorden genético, en lugar de tratar, paliativamente, los síntomas de la enfermedad (Griesenbach et al, 2006; Figueiredo et al, 2007; Gabrovsky y Calos, 2008). Los avances en el desarrollo de vacunas también han sido significativos, permiten soslayar problemas de almacenamiento, estabilidad, costo y seguridad, o diseñar vehículos más eficientes, con el fin de hacerle frente a diferentes enfermedades (Brokx et al, 2002; Pascual, 2007; Dahan y Hoffman, 2008; Angelos et al, 2008).

La biotecnología verde, está relacionada con el mejoramiento de plantas, animales y microorganismos (Persley y Siedow, 1999). Los progresos de la biotecnología agrícola se utilizan para identificar y reproducir caracteres genéticos que puedan incrementar la productividad de los cultivos, hacerlos resistentes a plagas y ambientes adversos, mejorar la calidad nutricional de los alimentos, de origen animal y vegetal, y generar cepas microbianas modificadas (Schnepf et al, 1998; Persley y Siedow, 1999).

La aplicación biotecnológica de mayor impacto, en el área agrícola, son las plantas transgénicas, cuyos genomas han sido modificados de manera dirigida, añadiendo, eliminando o cambiando algún gen (ingeniería genética), que le confiera una característica de interés. Este es el caso de las variedades de cultivos resistentes a plagas, herbicidas o a condiciones ambientales adversas (Lim et al, 2002; Lewis y Wersman, 2001; Qiao et al,

2002; Xu et al, 2004). Una segunda generación de plantas transgénicas ha permitido la obtención de plantas con características nutricionales y organolépticas mejoradas, como es el caso del arroz dorado, una variedad que acumula carotenos precursores de la vitamina A (Beyer et al, 2002; Paine et al, 2005) o plantas que expresen proteínas para el uso en seres humanos (Pascal et al, 2002). Esto se llevó a cabo, teniendo en cuenta que cada año alrededor de 500.000 niños en todo el mundo, pierden la vista a causa del déficit de ésta vitamina (Persley y Siedow, 1999). Existe una tercera generación de plantas transgénicas conocidas como biofábricas de compuestos de valor agregado, con aplicación en el campo farmacéutico, biosanitario o industrial (Kapusta et al, 1999; Sexton et al, 2005; Pascual, 2007).

Por último, la biotecnología azul, es aplicada a ambientes marinos y fuentes de aguas dulces, a través del estudio de animales, algas y microorganismos (Aldridge, 2005; Arbique, 2006; Comunidades Europeas, 2006). Se ha reportado el uso de corales y esponjas marinas como andamios para la síntesis de biopolímeros o para la sustitución de tejido vivo (hueso) (Kim et al, 2001; Seol et al, 2004). Se han extraído proteínas útiles en investigación (proteína fluorescente verde y la Taq polimerasa), agentes farmacológicamente activos con usos potenciales como analgésicos, antiinflamatorios, anticancerígenos, entre otros, y compuestos químicos como colorantes (Piechula et al, 2001; Simmons et al, 2005; Sadettin y Dönmez, 2006; Roy et al, 2007; Tan, 2007).

Otra de las aproximaciones de la biotecnología azul, es la biorremediación, donde los microorganismos pueden metabolizar o adsorber compuestos tóxicos que afectan ambientes

naturales, como metales pesados tipo mercurio, cromo VI, derrames de crudo o como fuentes alternativas de combustibles como las Celdas de Combustible Microbiana (MFCs) (Davies y Higson, 2007; Gaylarde et al, 2005; Kiran y Kaushik, 2008 In Press; Pokrovsky et al, 2008 In Press; Shannon et al, 2008).

4. INTERACCIÓN ACADEMIA-INDUSTRIA

Un área como la biotecnología, depende de procesos de descubrimiento e innovación, al igual que de la financiación por parte de organizaciones públicas y/o privadas, para la generación de conocimiento (Boardman, 2008). La industria, en países desarrollados, invierte en la investigación y desarrollo (R&D), las cuales se llevan a cabo en las instituciones de educación superior. Estas inversiones parecen dar beneficios sustanciales a las empresas involucradas, ya que por cada dólar invertido, la investigación universitaria genera más aplicaciones de patentes, que cualquier compañía. (Blumenthal et al, 1986; Spinak, 2003).

La biotecnología ha impulsado el establecimiento de la investigación multidisciplinaria y multipropósito en las universidades. Se han organizado numerosos centros de investigación en el mundo, que reúnen científicos e ingenieros provenientes de la academia, la industria y de laboratorios públicos y privados para la convergencia de la ingeniería y la ciencia (Boardman, 2008). El proceso se inicia con los científicos como generadores de conocimiento, que progresivamente se inclinan hacia los mercados de tecnología regional. En este proceso atraen capital de inversión y la rutina de las universidades cambia en torno la propiedad intelectual y a las oficinas de transferencia de tecnología que intervienen como vendedores en el nuevo mercado científico (Niosi y Banik, 2005). A pesar que los científicos

parecen estar orientados hacia la comercialización del conocimiento, continúan dándole gran importancia a las publicaciones, en comparación con las patentes. Un estudio revela que los investigadores de las universidades no tienen un marco institucional y organizacional adecuado para la comercialización de sus aportes científicos (Sardana y Krishna, 2006).

Los países de la Comunidad Económica Europea, han realizado grandes esfuerzos para la comercialización de la biotecnología, que en conjunto representa la misma inversión gubernamental de los Estados Unidos. En Europa, el gobierno apoya más las colaboraciones industria-universidad y los proyectos industriales, mientras que en Estados Unidos, se enfocan en la investigación básica. Sin embargo, muchas compañías europeas han extendido sus operaciones a Estados Unidos y viceversa, por lo que no existen límites bien delineados entre los gobiernos (Dibner, 1986).

Con base en este panorama mundial, Colombia ha comenzado a desarrollar aproximaciones tripartitas entre la academia, la empresa privada y los entes gubernamentales. Estos esfuerzos en búsqueda de alianzas, se han adelantado en el departamento de Antioquia, destacándose el Centro de Ciencia y Tecnología de Antioquia, el cual fue constituido legalmente desde 1989, cuyos fundadores fueron: la gobernación de Antioquia, Colciencias, EAFIT, ANDI regional Antioquia, la cámara de comercio de Medellín, Fenalco Antioquia y ProAntioquia. Hoy por hoy cuenta con más socios, relacionados en el siguiente cuadro:

Tabla No. 1. Entidades que hacen parte del “Centro de Ciencia y Tecnología de Antioquia” (2008).

Universidades	Sector Público	Organizaciones Empresariales	Empresas
Universidad Católica de Oriente	Colciencias	ANDI Antioquia	Isagen
Universidad de Antioquia	Gobernación de Antioquia	Cámara de Comercio de Medellín	Compañía de Cementos Argos
EAFIT	SENA Antioquia	Fenalco Antioquia	Suramericana de Seguros
Universidad de Medellín		ProAntioquia	ISA
Universidad Pontificia Bolivariana			
Escuela de Ingeniería de Antioquia			
Universidad Nacional de Colombia sede Medellín			

Fuente: Centro de Ciencia y Tecnología de Antioquia (2008). URL: http://www.cta.org.co/sitio/index.php?sub_cat=17. Fecha de consulta: 13 de Octubre de 2008.

La alta competitividad a nivel mundial en todos los campos del conocimiento, y la búsqueda de un posicionamiento tecnológico de los países en vía de desarrollo como el nuestro, deberá conducirnos indefectiblemente a plantear soluciones de este tipo para hacerle frente a los problemas industriales, que por obvias razones, solo pueden resolverse con una inversión en investigación y desarrollo (R&D). Por supuesto, esto sólo se cristalizará en la medida en que interaccionen los protagonistas; es vital incrementar estos esfuerzos en todo

el país, con el fin de procurar el eslabonamiento de una cadena productiva fuerte, cuyos progresos se basen en el conocimiento aplicado, como lo hacen hoy por hoy los países desarrollados.

6. CONCLUSIONES

Los colores de la biotecnología son sólo el inicio de la metáfora del desarrollo, parece incluso que la ciencia ficción se hubiese apoderado del entorno cultural científico de este nuevo siglo; las soluciones que emergen de los laboratorios son extrañas como los organismos transgénicos, pero a la vez útiles para mejorar las resistencias a las plagas, como ejemplos del alcance de una ciencia multidisciplinaria que intenta incluso penetrar el mundo de lo muy pequeño a través de una rama, igualmente avezada, conocida como la nanobiotecnología.

La biotecnología es la “superciencia” que ofrece nuevas perspectivas para la solución de problemas que aquejan la humanidad, como el hambre, las malas condiciones de salud, el agotamiento de fuentes de energía fósil, la contaminación ambiental, el bajo rendimiento de cultivos de importancia agrícola, las plagas que asolan sembradíos, entre otros. Es importante, igualmente aclarar, que puede traer consecuencias de tipo ético, como es el caso del trabajo con células madre y la clonación, debido a que aún nos encontramos en la infancia tecnológica de este tipo de investigaciones.

Los países en vía de desarrollo deben encontrar la manera de tomar estas nuevas tecnologías, recrearlas o adaptarlas a sus necesidades y sacar provecho de ellas para acortar las brechas tecnológicas que se tienen con los países industrializados. El trabajo

conjunto entre universidad, gobierno y empresa permitirá elaborar enfoques innovadores para la adopción y el uso de las nuevas tecnologías.

BIBLIOGRAFÍA

- Aldridge, S. 2005. Blue Biotech Puts Norway on the Map (Prospecting for Commercial Opportunities in Marine Environments). En: Genetic Engineering and Biotechnology News. **25 (18)**; 2 p. <http://www.genengnews.com/articles/chitem.aspx?aid=853&chid=0>. Consultado: 10 de Octubre de 2008.
- Altinok, I; Capkin, E y Kayis, S. 2008. Development of Multiplex PCR Assay for Simultaneous detection of five Bacterial fish Pathogens. Vet. Parasitol. **157 (1-2)**; 123 – 127.
- Angelos, S; Liong, M; Choi, E y Zink, JI. 2008. Mesoporous silicate materials as substrates for molecular machines and drug delivery. En: Chem. Engineering J. **137(1)**; 4 – 13.
- Amaral, A. C. y Felipe, M. S. 2008. Nanobiotechnology (Advances in antifungal therapy). En: Biomédica. **28 (1)**; 123 – 124.
- Arbique, J. 2006. Biotechnology (Science and Engineering Work Together).1 p. <http://microbiology.suite101.com/article.cfm/biotechnology>. 10 de Octubre de 2008.
- Arocena, I. 2007. La Biotecnología Verde. En: Biotech Magazine. Editorial MKM. 4 p. <http://www.mkm-pi.com>. Consultado: 10 de Octubre de 2008.
- Beyer, P; Al-Babili, S; Lucca, P; Schaub, P; Welsch, R y Potrykus, I. 2002. Golden Rice (Introducing the beta-carotene biosynthesis pathway into rice endosperm by genetic engineering to defeat vitamin A deficiency). En: J. Nutr. **132**; 506S – 510.

- Beyreuther, K. 2006. Red biotechnology (Working for human health). The Biotech/ Life Sciences portal Baden-Württemberg. <http://www.biopro.de/en/region/biolago/magazin/01898/index.html>. Consultado: 12 de Octubre de 2008.
- Economic Commission for Africa. 2002. ECA Policy Research Report (Harnessing Technologies for Sustainable Development). ISBN 92-1-125086-2. 178 p. <http://www.uneca.org/harnessing/harnessing.pdf>. Consultado: 12 de Octubre de 2008.
- Blumenthal, D., Gluck, M., Louis, K. S., Stoto, M. A. and Wise, D. 1986. University-industry research relationships in biotechnology (Implications for the university). En: Science. **232 (4756)**; 1361-1366. The Biotech/Life Sciences portal Baden-Württemberg (BIOPRO). Blue Biotechnology is the Key to Life in the Ocean. <http://biopro.de/en/region/freiburg/magazin/00757/index.html>. Consultado: 13 de Octubre de 2008.
- Boardman, P. C. 2008. Beyond the stars (The impact of affiliation with university biotechnology centers on the industrial involvement of university scientists). En: Technovation. **28**; 291–29.
- Brokx, R. D., Bisland, S. K. y Gariépy, J. 2002. Designing peptide-based scaffolds as drug delivery vehicles. En: J. Control. Release. **78(1-3)**; 115 – 123.
- Clark, J. R. y March, J. B. 2006. Bacteriophages and Biotechnology (vaccines, gene therapy and antibacterials). En:Trends Biotechnol. **24**; 212 – 218.
- Cheong, D. Y. y Hansen, C. L. 2007. Feasibility of Hydrogen Production in Thermophilic Mixed Fermentation by Natural Anaerobes. En: Bioresour. Technol. **98**; 2229 – 2239.
- Cheung, H. I., Makino, S.I., Watari, M., Erdenebaatar, J., Kawamoto, K. y Uchida, I. 2003. Rapid and effective detection of anthrax spores in soil by PCR. En: J. Appl. Microbiol. **95(4)**; 728 – 733.

- Comunidades Europeas. 2006. Hacia una futura política marítima de la Unión (Perspectiva europea de los océanos y los mares). Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, Luxemburgo. ISBN 92-79-01821-3. http://ec.europa.eu/maritimeaffairs/pdf/greenpaper_brochure_es.pdf. Consultado: 10 de Octubre de 2008.
- Cooke, P. 2002. Biotechnology Clusters as Regional, Sectoral Innovation Systems. En: Int. Reg. Sci. Rev. **25 (1)**; 8-37.
- Dahan, A y Hoffman, A. 2008. Rationalizing the Selection of Oral Lipid based drug delivery systems by an in vitro dynamic lipolysis model for improved oral bioavailability of poorly water soluble drugs. En: J. Control. Release **129 (1-2)**; 1 – 10.
- Davies, F y Higson, S. P. 2007. Biofuel Cells (Recent advances and applications). En: Biosens. Bioelectron. **22**; 1224 – 1235.
- Dawson, L y Boopathy, R. 2007. Use of post-harvest sugarcane residue for ethanol production. En: Bioresour. Technol. **98**; 1695 – 1699.
- Dias de Oliverira, M; Vaughan, BE y Rykiel, EJ. 2005. Ethanol as fuel (Energy, Carbon Dioxide Balances, and Ecological Footprint). En: BioScience. **55 (77)**; 593 – 602.
- DaSilva, E. J. 2004. The Colours of Biotechnology (Science, Development and Humankind). Electron. En: J Biotechnol – Editorial. **7 (3)**; 1-2.
- Ebers, M. y Powell, W. W. 2007. Biotechnology (Its origins, organization, and outputs). En: Res. Policy. **36**; 433–437.
- Estrada, C; Paz, AC y López, LE. 2006. Ingeniería de Tejido Óseo (Consideraciones Básicas). En: Revista EIA. **5**; 93 – 100.

- European Association for Bioindustries. 2000. About Industrial/White Biotech. http://www.europabio.org/Industrial_biotech/IB_about.htm. Consultado: 12 de Octubre de 2008.
- Figueiredo, M. L., Kao, C. y Wu, L. 2007. Advances in Preclinical Investigation of Prostate Cancer Gene Therapy. En: Mol. Ther. **15**; 1053 – 1064.
- Flit, Isaías. 1997. El Documento de Patente como fuente de Información Tecnológica. En: Seminario de Patentes para Investigadores (21-22 Oct. 1997: OEA: Montevideo) MEC, OEA, 1997.
- Frazzetto, G. 2003. White biotechnology. En: EMBO Reports. **4 (9)**; 835-837.
- Gabrovsky, V. y Calos, M. P. 2008. Factoring nonviral gene therapy into a cure for hemophilia En: A. Curr. Opin. Mol. Ther. **10**; 464 – 470.
- Gaylarde, C.C., Bellinaso, M. D. L. y Manfio, G. P. 2005. Biorremediação. Biotecnolog. Ciênc. En: Desenvolv. **34 (Janeiro-Junho)**; 36 – 43.
- Griesenbach, U., Geddes, D. M., y Alton, E. W. 2006. Gene Therapy progress and prospects (Cystic fibrosis). En: Gene Ther. **13**; 1061 – 1067.
- Hong, B., Phornphisutthimas, S., Tilley, E., Baumberg, S. and McDowall, K. J. 2006. Streptomycin production by *Streptomyces griseus* can be modulated mechanism not associated with change in the adpA component of the A-factor by a cascade. En: Biotech Lett. **10.1007/s10529-006-9216-2**; 9 p.
- Huang, M. L., Nguy, L., Ferrenberg, J., Boeckh, M., Cent, A. y Corey, L. 2008. Development of Multiplexed real-time quantitative polymerase chain reaction assay for detecting human adenoviruses. En: Diagnostic Microbiol. Infect. Dis. In Press.

- Kapusta, J., Modelska, A., Figlerowicz, M., Pniewski, T., Letellier, M., Lisowa, O., Yusibov, V., Koprowski, H., Plucienniczak, A. y Legocki, A. 1999. A Plant-derived edible vaccine against Hepatitis B virus. En: FASEB J. **13**; 1796 – 1799.
- Kim, S. E., Cho, Y. W., Kang, E. J., Kwon, I. C., Lee, E. B., Kim, J. H., Chung, H. y Jeong, S. Y. 2001. Three-dimensional porous collagen/chitosan complex sponge for tissue engineering. En: Fibers Polym. **2 (2)**; 64 – 70.
- Kiran, B. y Kaushik, A. 2008. Cyanobacterial biosorption of Cr(VI) (Appllication of two parameter and Bohart Adams Models for Batch and Column Studies). En: Chem. Eng. J. In Press.
- Kivinen, O. and Varelius, J. 2003. The Emerging Field of Biotechnology (The Case of Finland). En: Sci. Technol. Human Values. **28 (1)**; 141-161.
- Lewis, RS y Wernsman, EA. 2001. Efforts to Initiate Cosntruction of a disease Resistance Package on a Designer Chromosome in Tobacco. En: Crop Sci. **41**; 1420 – 1427.
- Lim, P. O., Lee, U.; Ryu, J. S., Choi, J. K., Hovanessian, A., Kim, C. S., Cho, B. H. y Nam, H. G. 2002. Multiple Virus Resistance in Transgenic Plants Conferred by the Human dsRNA-dependent protein Kinase. En: Mol. Breed. **10 (1-2)**; 11 – 18.
- Mannion, A. M. 1995. Biotechnology and Environmental Quality. En: Prog. Phys. Geography. **19 (2)**; 192-215.
- Marshall, S. H. y Arenas, G. 2003. Antimicrobial peptides (A Natural Alternative to Chemical Antibiotics and a Potential for Applied Biotechnology). En: Electron. J. Biotechnol. **6 (2)**; 271 – 284.

- Masukawa, H., Mochimaru, M. y Sakurai, H. 2002. Hydrogenases and Photobiological Hydrogen Production Utilizing Nitrogenase System in Cyanobacteria. En: Int. J. Hydrogen Energy. **27**; 1471 – 1474.
- Motwani, S. K., Chopra, S., Talegaonkar, S., Kohli, K., Ahmad, F. J. y Khar, R. K. 2008. Chitosan-sodium alginate nanoparticles as submicroscopic reservoirs for ocular delivery (Formulation, optimization and in vitro characterization). En: Eur. J. Pharm. Biopharm. **68 (3)**; 513 – 525.
- Niosi, J. 2003. Alliances are not enough explaining rapid growth in biotechnology firms. En: Res. Policy. **32**; 737–750.
- Niosi, J and Banik, M. 2005. The evolution and performance of biotechnology regional systems of innovation. En: Cambridge J Econ. **29(3)**; 343-357. doi:10.1093/cje/bei044.
- Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD). 1998. Biotechnology for Clean Industrial Products and Processes Towards Industrial Sustainability. Approved by the Working Party's 6th Session and the Committee for Scientific and Technological Policy of the Organisation for Economic Co-Operation and Development. 194 p.
- <http://www.oecd.org/dataoecd/45/27/1895218.pdf>. Consultado: 11 Octubre de 2008.
- Paine, J. A., Shipton, C. A., Chaggar, S., Howells, R. M., Kennedy, M. J., Vernon, G., Wright, S. Y., Hinchliffe, E., Adams, J. L., Silverstone, A. L. y Drake, R. 2005. A new version of Golden Rice with Increased pro-vitamin A content. En: Nat. Biotechnol. **23**; 482 – 487.
- Pascal, M. W., Drake, D. C., Vine, N. C., Van Dolleweerd, C. J., Obregón, P. y Ma, J. K. 2002. Transgenic Plants expressing antibodies (A model for phytoremediation). En: FASEB J. **16**; 1855 – 1860.

- Pascual, D. W. 2007. Vaccines are for dinner. En: Proc. Natl. Acad. Sci. **104 (26)**; 10757–10758.
- Persley, G. J. y Siedow, J. N. 1999. Aplicaciones de la Biotecnología a los Cultivos (Beneficios y Riesgos). Núm 12. 13 p. <http://www.agbioworld.org/biotech-info/articles/spanish/ensayo.html>. Consultado: 11 Octubre de 2008.
- Piechula, S., Waleron, K., SewiaLtek, W., Biedrzycka, I., Podhajska, A. J. 2001. Mesophilic cyanobacteria producing thermophilic restriction Endonucleases. En: FEMS Microbiol. Lett. **198**; 135 – 140.
- Pokrovsky, O. S., Martínez, R. E., Golubev, S. V., Kompantseva, E. I. y Shirokova, L. S. 2008. Adsorption of metals and protons on *Gloeocapse sp.* Cyanobacteria (A surface speciation approach). En: Appl. Geochem. In Press.
- Qiao, J., Mitsuhara, I., Yazaki, Y., Sakano, K., Gotoh, Y., Miura, M. y Ohashi, Y. 2002. Enhanced Resistance to Salt, Cold and Wound Stress by Overproduction of Animal Cell Death Supressors Bcl-xL and Ced-9 in Tobacco Cells (Their Possible Contribution Through Improved Function of Organella. Plant Cell Physiol). **43(9)**; 992 – 1005.
- Ratajczak, C., Duez, C., Grangette, C., Pochard, Pierre., Tonnel, A. B. and Pestel, J. 2007. Impact of Lactic Acid Bacteria on Dendritic Cells from Allergic Patients in an Experimental Model of Intestinal Epithelium. En: J Biomed. Biotechnol. Article ID 7192.
- Reszka, E., Jegier, B., Wasowicz, W., Lelonek, M., Banach, M. y Jaszewski, R. 2008. Detection of infectious agents by polymerase chain reaction in human aortic wall. En: Cardiovasc. Pathol. **17 (5)**; 297 – 302.
- Roy, K. R., Arunasree, K. M., Reddy, N. P., Dheeraj, B., Reddy, G. V. and Reddanna, P. 2007. Alteration of mitochondrial membrane potential by *Spirulina platensis* C-phycoocyanin

induces apoptosis in the doxorubicinresistant human hepatocellular-carcinoma cell line HepG2. En: *Biotechnol. Appl. Biochem.* **47**; 159 – 167.

- Sadettin, S and Dönmez, G. 2006. Bioaccumulation of reactive dyes by thermophilic cyanobacteria. En: *Process Biochem.* **41**; 836 – 841.

- Sardana, D. and Krishna, V. V. 2006. Government, University and Industry Relations (The Case of Biotechnology in the Delhi Region). En: *Sci. Technol. Soc.* **11 (2)**; 351-378.

- Schnepf, E., Crickmore, N., Van Rie, J., Lereclus, D., Baum, J., Feitelson, J., et al. 1998. *Bacillus thuringiensis* and Its Pesticidal Crystal Proteins. En: *Microbiol Mol Biol Rev.* **62 (3)**; 775–806.

- Secretaría del Convenio sobre la Diversidad Biológica. 1992. Artículo 2 de Convenio sobre diversidad biológica. Río de Janeiro. <http://www.cbd.int/doc/legal/cbd-es.pdf>. Consultado: 10 Octubre de 2008.

- Seol, Y. J., Lee, J. Y., Park, Y. J., Lee, Y. M., Rhyu, I. C., Lee, S. J., Han, S. B. y Chung, C. P. 2004. Chitosan Sponges as tissue engineering scaffolds for bone formation. En: *Biotechnol. Lett.* **26 (13)**; 1037 – 1041.

- Sexton, A., Drake, P. M., Mahmood, N., Harman, S. J., Shattock, R. J. y Ma, J. K. 2005. Transgenic Plant Production of Cyanovirin-N (An HIV microbicide). En: *FASEB J.* **Dec 14**. doi: 10.1096/05-4742fje.

- Shannon, M. A., Bohn, P. W., Elimelech, M., Georgiadis, J. G., Mariñas, B. J. y Mayes, A. M. 2008. Science and Technology for Water Purification in the coming decades. En: *Nature.* **452**; 301 – 310.

- Simmons, T. L., Andrianasolo, E., McPhail, K., Flatt, P. and Gerwick, W. H. 2005 Marine natural products as anticancer drugs. En: *Mol. Cancer Ther.* **4**; 333 – 342.

- Sijbesma, F., Schepens, H., Ericsson, B., Mahnke, H., Vink, E., Van Lelyveld, P., et al. 2003. White Biotechnology (Gateway to a More Sustainable Future). EuropaBio. http://www.europabio.org/documents/100403/Innenseiten_final_screen.pdf. Consultado: 10 Octubre 2008.
- Spinak, Ernesto. 2003. Indicadores Cienciométricos de Patentes (Aplicaciones y Limitaciones). http://www.ricyt.org/interior/normalizacion/III_bib/Spinak.pdf. Consultado: 10 Octubre 2008.
- Stuart, T. E., Ozdemir, S. Z. y Ding, W. 2007. Vertical Alliance Networks (The case of University-Biotechnology-Pharmaceutical Alliance Chains). En: Res. Policy. **36**; 477 – 498.
- Su, Y-S y Hung, L-C. 2008. Spontaneous vs. Policy-driven (The Origin and evolution of the Biotechnology Cluster). En: Technol. Forecast. Soc. Change. In Press.
- Tan, LT. 2007. Bioactive natural products from marine cyanobacteria for drug discovery. En: Phytochemistry. **68**; 954 – 979.
- Van Beuzekom, B. y Arundel, A. 2006. OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) Biotechnology Statistics. <http://www.oecd.org/dataoecd/51/59/36760212.pdf>. Consultado: 6 Octubre de 2008.
- Vunjak-Novakovic, G., Altman, G., Horan, R. y Kaplan, D. L. 2004. Tissue Engineering of Ligaments. En: Annu. Rev. Biomed. Eng. **6**; 131 – 156.
- Wu, S. J., Chan, A. y Kado, C. I. 2004. Detection of PCR amplicons from bacterial pathogens using microsphere agglutination. En: J. Microbiol. Meth. **56(3)**; 395 – 400.
- Xu, P., Rogers, S. J., y Roossinck, M. J. 2004. Expression of antiapoptotic genes bcl.xL y ced-9 in tomato enhances tolerance to viral-induced necrosis and abiotic stress. En: Proc. Natl. Acad. Sci. **101(44)**; 15805 – 15810.

- Yang, S. 2008. Biotechnology for the sustainability of human society. En: J. Biotechnol. In Press.