

## ÍNDICE

### SECCION DE PROSPECTIVA

#### *Biotecnología. La industria farmacéutica*

Mensajes principales.....	2
I. Introducción.....	5
II. Métodos de producción de bio-fármacos: Biorreactores.....	12
II.a. Bacterias (microorganismos procariotas).....	15
II.b. Levaduras.....	16
II.c. Células de mamífero.....	17
II.d. Plantas transgénicas.....	18
II.e. Animales Transgénicos.....	19
II.f. Rodeo Productivo.....	25
III. Cronología de Obtención de Bovinos Transgénicos.....	26
IV. La Experiencia Argentina.....	27
V. Desarrollo de proteínas de uso humano en animales transgénicos. Experiencias Mundiales.....	30
VI. Otras Aplicaciones de la Tecnología de Mamíferos Transgénicos.....	33
VII. Conclusiones.....	37

## Sección de Prospectiva

---

---

### Biotecnología La Industria Farmacéutica

#### Mensajes Principales

---

- El mercado mundial de bio-fármacos supera actualmente los U\$D 40 billones. Se encuentra en constante crecimiento con un aumento anual aproximado del 2 %. Algunos de los bio-fármacos más vendidos a escala mundial son: Eritropoyetina (U\$D 13 billones), Insulina (U\$D 8 billones) y G-CSF (U\$D 5.6 billones).
- Un gran número de proteínas humanas es investigado en forma constante, para establecer sus propiedades y potencial terapéutico. Se estima que en la actualidad hay, a escala mundial, unas 500 moléculas biotecnológicas en investigación.
- Por otro lado, existen otras proteínas recombinantes de uso farmacéutico ya instaladas en ciertos mercados (alrededor de 100 proteínas “innovadoras”<sup>1</sup>). Sin embargo, el alto grado de dificultad en su síntesis y costo de manufactura junto con el patentamiento existente en los diferentes países, las deja circunscritas a unas pocas empresas productoras.
- En Europa y otras regiones del mundo donde no existen las barreras de patentamiento, ya han aparecido las primeras copias de estos medicamentos biotecnológicos “innovadores”, que son conocidos como *biosimilares*.
- La Agencia Europea del Medicamento (EMA) estableció requisitos muy definidos para la autorización de los medicamentos *biosimilares*. Así, existen en Europa diferentes normativas para la autorización de cada uno de estos medicamentos, que a su vez exigen requisitos específicos.
- En Estados Unidos aún no hay *biosimilares* aprobados para su comercialización. Por un lado, debido a que aún rige el patentamiento sobre la mayoría de los productos biotecnológicos más vendidos o a que las patentes de algunos de ellos han caducado recientemente. Por el otro, a que la agencia regulatoria de medicamentos norteamericana (FDA, *Food*

---

<sup>1</sup> Primera versión de una proteína recombinante lanzada al mercado mundial.

*and Drug Administration*) no posee una normativa vigente para la aprobación y registro de biosimilares.

- Existe una creciente demanda de bio-fármacos, que ha planteado en los últimos años, la necesidad de incrementar significativamente la capacidad productiva existente y de mejorar la relación costo-beneficio de proteínas para aplicación farmacéutica. Este hecho puede ser remediado produciendo los medicamentos proteicos en animales transgénicos.
- Los avances alcanzados en ciencia y tecnología hacia la década del 90 permitieron la introducción de genes foráneos en mamíferos superiores, sugiriendo la posibilidad de obtener animales transgénicos con el objetivo de producir proteínas humanas en sus órganos, más precisamente, en la glándula mamaria de las hembras.
- La glándula mamaria constituye un tejido especializado para la eficiente producción de proteínas. Aprovechando esta capacidad, y utilizando herramientas de biología molecular e ingeniería genética, es posible introducir la información genética de una determinada proteína humana para que sea producida exclusivamente en la leche y en grandes cantidades. De esta manera, la glándula mamaria de los animales actúa como un verdadero biorreactor de alta eficiencia, para la producción de proteínas de interés terapéutico. A esta tecnología se la conoce como *animal pharming*.
- Animales transgénicos tales como cabras y bovinos pueden secretar entre 20 y 140 gramos diarios de una determinada proteína en su leche, por lo que cada animal transgénico puede producir hasta 42 kg de proteína por año.
- Un ejemplo exitoso es el de la empresa argentina Bio Sidus. En septiembre del 2002 logró obtener, dentro de su proyecto "Tambo Farmacéutico", la primera ternera clonada transgénica para la producción de la hormona de crecimiento humana (hGH) en su leche. En el diseño genético de este modelo, el gen humano fue programado para que sólo se active en las glándulas mamarias y no en otros tejidos. Las hembras dieron muestra de una alta y eficiente producción de la hormona humana en la leche, alcanzando diariamente unos 7 gramos de proteína por litro.
- Para la elaboración de muchos bio-fármacos, es necesario disponer de una producción muy eficiente y de alta escala. En este sentido, desarrollar un rodeo productivo de bovinos transgénicos ofrece sustanciales mejoras en los rendimientos finales, y permitiría optimizar los costos de producción, sobre todo en comparación con los sistemas desarrollados en otro biorreactores (bacterias o células animales).

- Para obtener un rodeo productivo, es necesario “propagar” al animal fundador (primera ternera transgénica del rodeo). Para ello, se recurre a la técnica de *clonación*.
- La inversión inicial para obtener un animal transgénico con altos niveles de producción de la proteína de interés terapéutico (bovino fundador del rodeo) es de alrededor de U\$D 1.000.000. Luego, un rodeo de tamaño considerable para la obtención de una tonelada de proteína por año, tendría un costo aproximado de U\$D 1.000.000. Y el costo de infraestructura general para acondicionar un tambo acorde a lineamientos de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) es de alrededor de U\$D 5.000.000.
- Argentina es un país muy apropiado para el desarrollo de ganado bovino transgénico productor de proteínas recombinantes, no sólo por el alto grado de formación y experiencia de los profesionales dedicados a esta tarea, sino también porque posee costos de cría de ganado muy convenientes, así como también razas bovinas productoras de leche de alta calidad, y condiciones totalmente favorables de clima, suelos y alimentos para la cría del ganado.