

Biotecnología y medicina regenerativa: relación a fortalecer

Alberto Díaz*

El artículo examina los “saltos” tecnológicos que se están produciendo en las ciencias de la vida y los impactos que se han producido en la medicina regenerativa y las terapias celulares, incluyendo las células madres (*stem cells*). La biotecnología se encuentra estrechamente relacionada con las ciencias biológicas básicas, lo cual presenta ventajas, riesgos y confusiones. La biología molecular y celular son necesarias para la biotecnología, pero no constituyen ellas mismas, en sí, la biotecnología. Es necesario, además, incluir en la consideración de esta disciplina las producciones en escala, las regulaciones, el comercio, la economía, la industria, la política. Serán empresas biofarmacéuticas las que realizarán la fabricación, los estudios clínicos, la distribución y comercialización de las nuevas terapias, por lo que deberán participar en procesos deliberativos con organismos oficiales acerca del uso y desarrollo de sus productos. En Argentina, además de lo anterior, hay que favorecer el desarrollo tecnológico y, en especial, la producción, articulando con los organismos regulatorios.

En el artículo se presentan algunas empresas e industrias del mundo que desarrollan biotecnología, se examinan las características, necesidades y desafíos de la producción, y algunos aspectos del sector en Argentina, haciendo hincapié en la importancia de la comunicación social en biotecnología.

Palabras clave: biotecnología - empresas biofarmacéuticas - producción industrial de cultivos celulares - medicina reproductiva - difusión social - percepción pública

* Licenciado en Ciencias Químicas. Asesor del Presidente del Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI) y del Centro de Biotecnología Industrial – INTI. Profesor del Curso de Biotecnología Industrial en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (UBA). Profesor de la Maestría en Política y Gestión de la Ciencia y la Tecnología, UBA. Consultor en la Universidad Nacional de Quilmes (UNQ) en temas de transferencia de tecnología y de biotecnología. Ex Director de BioSidus y de la Licenciatura en Biotecnología de la UNQ. albertodelbo@gmail.com

In this article I examine the technological “leaps” in the life sciences and their impact on regenerative medicine and cell therapies, including stem cells. Biotechnology’s close relation to the basic biological sciences while in a sense beneficial, is fraught with risks. Molecular and cellular biology are necessary for biotechnology, but are not in themselves biotechnology. When considering biotechnology, it is also necessary to include scale productions, regulations, trade, economy, industry and politics. Biopharmaceutical companies carry out clinical trials, and they distribute and commercialize new therapies, thus they should participate together with government agencies in careful deliberation about the use and development of their products. In this article, I discuss international companies devoted to biotechnological development, the characteristics, needs and challenges of industrial production, and some aspects of the sector in Argentina, where there is a need to promote technological development and production jointly with the development of regulatory agencies.

Key words: biotechnology - pharmaceuticals companies - tissue cultures industrial production - regenerative medicine - public perception

Introducción

A principios de Octubre de 2013, la compañía de análisis genéticos *23and-Me* obtuvo la patente de un método para predecir, a partir del ADN de los padres, la probabilidad de que su hijo tenga ciertas características. La patente describía cómo esta herramienta podía ser utilizada en las clínicas de fertilidad para elegir o seleccionar caracteres deseados por los padres.¹ Unos meses antes, el *M.I.T. Review* publicaba un artículo titulado “Microbios pueden producir masivamente drogas contra la malaria”.² Por primera vez, un grupo de investigadores había “ingenierizado” exitosamente una cepa de levadura de panadería capaz de producir en escala industrial medicamentos para combatir la malaria. La firma *Sanofi* comenzó a

cultivar esta cepa y planea tener 70 millones de dosis este año. Un ejemplo exitoso de la biología sintética.

Luego de seis años de trabajo, investigadores de la *Northwestern Medicine University* de Chicago transformaron células madres embrionarias humanas en neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal (BFCN), cuya destrucción es el primer estadio de la enfermedad de Alzheimer. Esta producción *in vitro* de las BFCN podría ser trasplantada a los enfermos con la esperanza de restituir su memoria.³

El Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2012 fue para John Gurdon y Shinya Yamanaka por el descubrimiento de la capacidad de las células maduras (diferenciadas) de ser reprogramadas para volver a ser pluripotenciales, inmaduras, y poder transformarse en todo

tipo de células del cuerpo. “Este descubrimiento innovador ha cambiado de manera completa nuestra visión sobre el desarrollo y la especialización celular [...] Reprogramando células humanas, los científicos han creado nuevas oportunidades para el estudio de las enfermedades y el desarrollo de métodos para diagnósticos y terapias”.⁴ “[C]ientíficos han constatado que se puede crear miniestructuras de riñón a partir de la mezcla de embriones de ratón y células madres humanas y también con iPS (células madres pluripotentes inducidas) procedentes de la piel de pacientes. Estas estructuras renales son virtualmente semejantes a los riñones embrionarios, del tamaño de media uña humana y alcanzan una conformación en tres dimensiones.”⁵

Estos datos son una muy pequeña muestra de las noticias que cotidianamente se encuentran en los medios de comunicación generales o especializados. Y son, asimismo, un reflejo de los avances constantes y acelerados que tienen lugar en las ciencias de la vida e impactan —o impactarán en un futuro próximo— en nuestras vidas, con su potencial utilización a través de la biotecnología. En general se entiende por “biotecnología” el uso de todo organismo biológico y sus componentes para elaborar bienes y servicios:⁶ biología sintética, medicina regenerativa, secuenciamiento de ADN, ingeniería de tejidos, terapia génica, son campos relativamente nuevos de la biotecnología, de fuerte desarrollo actualmente, que están cambiando la medicina, la industria y la sociedad. La biotecnología ha demostrado —y está demostrando—

la capacidad de generar grandes aportes a la salud, la industria farmacéutica y la innovación tecnológica, así como también avances sociales, siendo potencialmente mucho más lo que puede aportar. Esto genera un alto interés en el mundo de los negocios y la política. A este respecto, no fue un hecho menor que el anuncio de la primera secuencia del Genoma Humano en el mundo fuera realizado en conjunto por Bill Clinton y Tony Blair —Presidente de EE.UU. y Primer Ministro de Inglaterra, respectivamente— en el 2001. Sin embargo, la biotecnología presenta también algunos riesgos que deben ser tenidos en cuenta de manera de orientarla correctamente, a través de una activa participación social.

En este artículo expondré la relación de estos nuevos “saltos” tecnológicos⁷ con la producción biológica y las empresas que los llevan adelante, de manera de poner en evidencia la necesaria relación entre avances en Ciencia y Tecnología (CyT), sobre todo en Tecnología, y la fabricación y producción industrial. Si bien me referiré a las terapias celulares y la medicina regenerativa, las otras aplicaciones de la biotecnología en la elaboración de biofármacos estarán “implícitas”, salvo alguna aclaración específica.

El “modelo *biotech*” de generación de nuevos productos y tecnologías fue llevado adelante en los ’70 en EE.UU. por científicos de muy alto nivel, que crearon nuevas empresas para explotar las novedades en ciencias biológicas y desarrollar nuevas moléculas terapéuticas, provocando innovaciones en los tratamientos pero también en las estruc-

turas de la industria farmacéutica internacional. La base del modelo está en la íntima relación universidad-empresa, es decir, entre investigadores y empresarios que han creado (y crean) nuevas empresas para llevar el conocimiento generado en el ámbito académico a la industria y la sociedad. Este hecho ha provocado un gran cambio en la estructura de la industria farmacéutica en especial, al incorporar la biología molecular y la biotecnología en sus estructuras, que se sigue confirmando con la evolución industrial de la Medicina Regenerativa. Este aspecto, precisamente, será enfatizado en mi artículo ya que constituye un desafío para nuestro país: establecer una continuidad entre el laboratorio de investigación (público o privado) y el Desarrollo, y *especialmente* con el escalado productivo (la producción en grandes volúmenes), de manera de ser exitosos en las innovaciones en salud.

Medicina regenerativa, cultivos celulares y biotecnología

a) Década del '90: comienzos tecnológicos

Las células madres (*stem cells*, SC por su sigla en inglés)⁸ y las terapias celulares se vienen utilizando desde la década del '70 en oncología y hematología para tratamientos de enfermedades de la sangre. Se trasplantan células de la médula ósea obtenidas por donación o células de sangre de cordón, ya que ambas contienen células madres (SC). Los trasplantes de médula han

crecido en todo el mundo. Hoy se hacen del mismo paciente y, en menor proporción, de donantes.

Es históricamente conocido el caso del llamado “niño de la burbuja”, David Vetter, que vivió 12 años con un equipo que lo mantenía libre de microorganismos debido a que padecía una inmunodeficiencia combinada severa ligada al sexo (SCID por su sigla en inglés). Fue el primer episodio de este tipo que tuvo difusión mundial. En ese momento, la única posibilidad de “tratamiento” era vivir aislado en un ambiente estéril hasta que se pudiera hacer un trasplante de médula de manera exitosa, lo cual no sucedió en el caso de David Vetter. Posteriormente, para ésta y otras inmunodeficiencias, comenzó a utilizarse el trasplante de SC hematopoiéticasalóge-neicas (HSCs). Otra SCID es la patología relacionada con la deficiencia de la enzima Adenina Deaminasa (ADA-SCID). Estos enfermos fueron tratados inicialmente por medio de terapia de reemplazo con aplicaciones de la enzima de manera exógena, y luego con terapia génica utilizando células T del mismo paciente.⁹

Junto con las terapias celulares existe la posibilidad de la ingeniería de tejidos, que trata de fabricar en el laboratorio órganos enteros —ya se han hecho algunos tratamientos experimentales, por ejemplo, con el trasplante de tráquea—, y la medicina regenerativa (MR), que está comenzando a transformar las aplicaciones médicas y, muy especialmente, la industria bio-farmacéutica, en lo que ha dado en llamarse biotecnología de tercera o cuarta generación.

Desde el comienzo de la llamada Biotecnología Moderna,¹⁰ la posibilidad de crear nuevos productos para la salud humana en general, de “jugar a ser dioses” por parte de los biólogos moleculares, volvió a despertar la fantasía de dominar el reloj biológico, lograr la “juventud eterna” y la regeneración a través de la genética. Desde ese momento, la potencialidad de biotecnología, vinculada íntimamente, por un lado, a los constantes avances de la ciencia básica y, por otro, a las empresas innovadoras (la industria, el comercio), ha permitido llevar los desarrollos a la sociedad y a la gente. Sin ser específicamente biotecnología pero sí una usuaria de ella, la bio-cosmética se ha convertido –por ejemplo– en uno de los más importantes mercados internacionales. Si bien esto ha comenzado hace muchos años, ahora existe la fantasía de que las cremas y lociones actúan a través de la modificación de nuestro ADN. “La regeneración ha ejercido siempre una profunda fascinación, al punto de inspirar numerosos mitos. Detrás de ella se disimula la esperanza de la inmortalidad, o al menos del rejuvenecimiento, casi de un renacimiento a través de una existencia renovada, tal vez eternamente reencarnada”.¹¹

En este sentido, se preguntan Kahn y Papillon, biólogo molecular y comunicador social, respectivamente: “¿Sabremos nosotros un día conocer el secreto de la salamandra? ¿El hombre podrá también regenerar de la manera más naturalmente posible todo o parte de su cuerpo complejo? Es, en todo caso, la esperanza de varios especialistas de la regeneración. Nos invitan a soñar”.¹²

El sueño no es sólo de los investigadores sino también de los empresarios e inversores por las perspectivas económicas de la actividad –algunas de las cuales ya empezaron a concretarse. En el año 2002 se creó la sociedad *Hydra Biosciences*, dedicada a la regeneración natural en humanos, con un fondo de inversores de 9 millones de dólares. La empresa se creó en base a los conocimientos de uno de los fundadores de la compañía –como sucede, en general, con las empresas *biotech*–, el Dr. Mark T. Keating, que es uno de los especialistas en el tema y miembro de la Academia Nacional de Medicina de EE. UU. Ese monto se alcanzó en una primera ronda de acciones, luego consiguieron casi 19 millones de dólares más, a partir de varios fondos de inversión. Uno de ellos era dirigido por el Dr. Walter Gilbert, de *General Partner Bio Ventures Investors*, quien declaraba en ese año: “*Hydra* es una inversión excitante por varias razones. Creada hace dos años, la Compañía se ha establecido como una fuerza líder en la medicina regenerativa (MR). *Hydra* tiene también un muy buen, apropiado y creciente gerenciamiento, un muy buen consejo directivo y un sólido financiamiento.”

En la Tabla 1 se muestra una serie de empresas que trabajan actualmente en Medicina Regenerativa (MR).

Una primera observación respecto de la Tabla 1 es que todas las empresas son desconocidas para el gran público y los medios. No son las grandes *pharma*, son *start ups* (nuevas empresas innovadoras), generadas en los sectores académicos (como el caso mencionado de la

Tabla 1. Empresas en Medicina Regenerativa y especialidades¹³

Empresa	Programa	Producto*
Órganos Humanos, tejidos y células		
Advanced Tissue Science EE.UU.	Piel y Tejido Vascular	Dermograft; TransCyte
Organogenesis – EE.UU.	Piel y Tejido Vascular	Apligraf; Alloderm
Modex – Suiza	Células Humanas Encapsuladas	Pre-clínica
Xenotrasplantes		
PPL Therapeutics – UK.	Cerdos transgénicos	
Alexion Pharmaceuticals – EE.UU.	Cerdos transgénicos	Pre-clínica
BioTrasplant – EE.UU.	Mini cerdos	
Factores de Crecimiento		
Human Genome Science – EE.UU.	Cicatrizaciones	Repiformin
The Genetics Institute – EE.UU.	Morfogénesis hueso	rhBMP-2
Stem Cells		
MorphoGen Pharma – EE.UU.	Pluripotentes S.C.	Pre-clínica
The Genetics Institute – EE.UU.	Para tejido conectivo	Allogen; Osteocel
Biomateriales y matrices		
Protein Polymer Technology – EE.UU.	Hidrogeles poliméricos con proteínas recombinantes	Estudios pilotos

* Diferentes estadios de aprobación en FDA.

empresa *Hydra*), lo cual es característico de la biotecnología en el sector salud, sobre todo en EE.UU. Una segunda observación es que las empresas están separadas en función de la especialidad en la que desarrollan sus productos: biomateriales, SC, factores de crecimiento, etc.

b) “En el dos mil también”

“La Medicina Regenerativa implica reemplazar o regenerar células, tejidos u órganos en el cuerpo humano, para reestablecer o establecer su normal funcionamiento. Incluye terapia celular, terapia génica, ingeniería de tejidos y

Tabla 2. Actividad comercial de la Medicina Regenerativa

	1994	1997	2000	2003	2007
Mercado USD en M*	246	453	610	487	2.400
Nº Empresas	40	40	73	89	171
Nº Empleados	1.500	2.380	3.080	2.610	6.100

* M: significa millones

otros métodos y tienen enorme potencial para tratar o curar enfermedades. *Podría también influenciar la calidad de vida de las personas y generar beneficios económicos significativos para Inglaterra.*¹⁴ Este texto es el primer párrafo del resumen elaborado por el Comité de Ciencia y Tecnología de la Cámara de los Lores de Inglaterra en Julio 2013 sobre el estado de situación y perspectivas de la MR en ese país.

La fuerte presencia de la tecnología de las SC y del sector de la ingeniería de tejidos han evolucionado hacia el más amplio campo de la medicina regenerativa y así fueron creciendo las industrias relacionadas a la MR. En la Tabla 2 se puede observar la evolución de este mercado que aumentó casi 10 veces en 13 años, con un incremento de cuatro veces del recurso humano, siendo un personal altamente calificado.¹⁵

En la década del '90 comienzan a aparecer las SC, sobre todo con la potencialidad de las SC embrionarias, y se visualiza el futuro de las SC en general en la medicina regenerativa, aunque la actividad se concentró casi exclusivamente en esos años en el

campo académico. Son evidentes los datos de la Tabla 2 respecto de la caída del mercado en 2003, a pesar de lo cual se produce un aumento en el número de compañías: sucedió en un año en que comenzaba la crisis económica, en el marco de la cual el valor del capital (*capital value*) de las empresas de ingeniería de tejidos que cotizaban en la Bolsa cayó un 90 % (de 2.6 Bn¹⁶ 310 M). Otra interesante tendencia de esa década fue el surgimiento de los desarrollos de SC en el sector privado, que aumentó un 42 %.

El mercado crece nuevamente en el 2007. Más del 50% de los 2.4 Bn USD fueron ventas de productos, sobre todo del Factor Morfogénico del hueso (BMF), que no es celular, a los que se suman otros productos celulares para tratamientos de piel, cartílago y biomateriales.¹⁷ Finalmente, el área de SC de cordón y los bancos privados que proveen estas células superaron los 270 M USD.

En la Tabla 3 se puede ver el sector de SC con más claridad. Casi la mitad de los empleados están en el área comercial, en el sector de los bancos de SC.

Tabla 3. Medicina Regenerativa: Sector privado en SC 2007¹⁸

	N° Empresas	Empleados	Mercado (MUSD)
Preclínica	41	744	\$ 230
Estudios clínicos	25	687	\$ 277
Comercial	25	1.391	\$ 273
Total	91	2.822	\$ 780

Otros estudios¹⁹ establecen la posible evolución del Mercado entre el 2007 y el 2020.²⁰

“Una fuerte industria es esencial si las amplias variedades de las necesidades de los pacientes deben ser consideradas [...]. Esto es así porque solamente a través de la comercialización de la tecnología necesaria para la MR estas terapias estarán disponibles en el más amplio sentido, no sólo en selectos centros académicos sino también en las redes de hospitales de todo el mundo. Pero una exitosa comercialización requiere también de sistemas regulatorios y de reembolso adecuados. Las agencias regulatorias deben desarrollar los necesarios y apropiados procesos para controlar/regular el uso de seguras y efectivas terapias clínicas basadas en los avances de la MR.”²¹

Los tiempos de un producto biológico para pasar de la mesada del laboratorio a la comercialización y llegar al paciente no son menores a los 10/12 años –en general, como en el resto de los medicamentos, con algunas excepciones. Por ejemplo, los Anticuerpos Monoclonales (Ac. Mc.) han llevado

casi dos décadas, o la terapia génica, que lleva un tiempo similar con menos desarrollos exitosos al día de hoy, pero que en los últimos años ha comenzado a consolidarse.

Estos éxitos y fracasos en muchos casos fueron motivados por “urgencias” para llegar al mercado, a la comercialización, y no tanto por resolver el problema de salud del enfermo. Se necesitaba más tiempo de investigación para conocer mecanismos de acción, respuestas inmunológicas, modos de fabricación, controles de calidad, regulaciones, etc. Por los altos valores de mercado que tienen, y tendrán, los productos elaborados por medio de biotecnología –según mencionamos más arriba–, habrá que tener este tema muy en cuenta, con el fin de lograr, además de una positiva y activa presencia de los organismos de regulación, un diálogo público-privado para que las empresas y los científicos sean activos participantes en el buen uso de los nuevos tratamientos. Es fundamental contar con un fuerte sector industrial y comercial en terapias celulares, pero en íntima relación con los secto-

Tabla 4. Medicina Regenerativa: empresas en la Unión Europea (UE)

País	Nº Empresas
Inglaterra	26
Alemania	29
Francia	18
España	7
Suiza	9
Resto de U.E.	23

res del Estado, para regular y orientar la producción.

En este sentido, retomo algunos aspectos de la propuesta de Inglaterra para fortalecer la MR, elaborada por la Cámara de los Lores de Inglaterra a través de su Comité de Ciencia y Tecnología.²² En el resumen ya mencionado, recomiendan al Gobierno que si se comienza a actuar desde ahora se facilitará la transferencia de los conocimientos científicos a la clínica y se impulsará la explotación comercial. Allí se señala que las autoridades de salud deben elaborar un sistema regulatorio completo, así como fortalecer la investigación clínica, y se le encarga al Departamento de Negocios, Innovación y Técnicas invertir en plantas industriales para elaboración de productos, de manera de apoyar el escalado (la producción en grandes volúmenes) de los tratamientos desde sus primeros pasos hasta las últimas fases del estudio clínico. Las recomendaciones están he-

chas con el objetivo de que Inglaterra siga siendo uno de los líderes mundiales en MR.

En la Tabla 4 se muestra el número de empresas, de acuerdo con el Proyecto Europeo en Medicinas Regenerativas (REMEDiE).

En EE.UU., el número es de aproximadamente 250 compañías. En Escocia, en 2003, había 3 compañías; y en 2012, más de 20.

Tanto en la UE como en EE.UU. son mayoritarias las empresas PYMES, con una menor presencia de las grandes farmacéuticas o biofarmacéuticas, lo cual ha sido característico, en general, del desarrollo de la biotecnología por su íntima relación con los sectores generadores de conocimiento. Surgen estas pequeñas o medianas *biotech* para desarrollar las tecnologías, y luego crecen y se fusionan o son compradas por las grandes empresas.

c) BioFabricación (*Biomanufacturing*), BioProcesos: necesidad de ingeniería para llevar las terapias celulares (incluidas las de SC) a la clínica

La necesidad de contar con capacidad de producción biológica es una preocupación en todo el mundo y no sólo para el cultivo de SC o células para medicina regenerativa sino para los cultivos celulares en general. Especialmente, para hacer producciones piloto para estudios clínicos que deben contar con todas las normas regulatorias de establecimientos, procesos y productos. Los temas que estamos tratando son un desafío mayor sobre todo para países como Argentina que cuentan con muy buena investigación biomédica, hospitales, clínicas y cuerpo médico, pero que deben fortalecer su capacidad de realizar bioprocesos para las PYMES y las Nuevas Empresas de Base Tecnológica (*start ups*).

A diferencia de los medicamentos conocidos (químicos o biológicos) que se producen sistemáticamente en las empresas y se comercializan a través de redes establecidas, la MR presenta algunos desafíos para la industria, ya que el tratamiento está, en general, basado en células vivas, que deben ser producidas y entregadas de manera segura. Por ejemplo, una de las dificultades que se presentan es producir grandes lotes de células con la calidad y potencia sistematizadas, a lo cual se debe agregar que sean económicamente viables (para las empresas).

El gobierno inglés ha tomado diversas iniciativas para resolver estos desafíos, especialmente a través de la coopera-

ción entre empresas privadas y el sector público. Así, se ha invertido casi 6 M de Libras esterlinas en 5 años para establecer un Centro para la Fabricación Innovadora en Medicina Regenerativa,²³ que con sucesivos financiamientos alcanzó los 13,4M de Libras en 2011. El Centro está integrado por tres universidades y unas 20 empresas privadas. Su propósito es constituir un recurso para las instituciones que desarrollan productos para la MR con foco en la ciencia de la fabricación (*manufacturing*), los sistemas de fabricación y el desarrollo de procesos. Algunos de sus temas de investigación son automatización y fabricación, caracterizaciones y entregas (*delivery*), y construcciones en 3D como los soportes (*scaffolds*). Un ejemplo de sus productos en desarrollo es la prueba y validación de un prototipo de biorreactor para escalar la producción de las aplicaciones de las terapias celulares, basado en fuerzas hidrostáticas.

En relación con esto, el informe de la Cámara de los Lores de Inglaterra²⁴ señala la necesidad de estos programas de contar con investigadores en los procesos productivos (*manufacturing*) y expertos en el escalado de procesos para asegurar un exitoso traslado a numerosos pacientes, allí donde se requiera. “Específicamente hay una necesidad de mayor personal técnico entrenado en los procesos de manufactura y con experiencia en los requerimientos de calidad. Sin este personal la inversión en infraestructura será desperdiciada, perdida.”²⁵

En 2009 el Servicio Nacional de Escoxia para Transfusión de Sangre

(SNBTS por su sigla en inglés) y la empresa *Roslin Cells* comenzaron un programa de I y D sobre identificación de embriones supernumerarios programados genéticamente para desarrollar el grupo sanguíneo universal 0 negativo, con el objetivo de llegar a fabricar sangre “artificial” para transfusiones sin riesgo de rechazo. Posteriormente, comenzaron a trabajar con SC adultas por presentar mayor flexibilidad respecto del grupo sanguíneo a obtener. Cuentan con la licencia del Reino Unido, en especial del gobierno de Escocia, para fabricar y distribuir productos celulares con finalidad terapéutica en determinados pacientes, como diabéticos y enfermos de Parkinson.

Estas dos instituciones han comenzado a cooperar con la Planta para Fabricación de Terapias Celulares (CTMF por su sigla en inglés) que acaba de ser creado en la Universidad de Edimburgo para fabricar en gran escala productos celulares con finalidad terapéutica y poder realizar ensayos clínicos.²⁶

“El *Blood Pharma Project* busca cultivar glóbulos rojos (GR) en el laboratorio a partir de SC pluripotentes, con la intención de crear una fuente ilimitada y limpia de GR para transfusión sanguínea. Está dirigido por el Servicio Nacional Escocés de Transfusión de Sangre y financiado por el Wellcome Trust y el Consejo de Financiamiento Escocés. El *Blood Pharma Project* es un gran proyecto de investigación interdisciplinario que involucra científicos, médicos clínicos, ingenieros y físicos de las Universidades de Glasgow y

Dundee and Heriot-Watt, además de los centros de transfusión sanguínea de Escocia, Inglaterra e Irlanda y la empresa *Roslin Cells Ltd.*”²⁷

La Planta de Producción de SC Pluripotentes Inducidas (iPSCPF por su sigla en inglés) perteneciente al Centro Escocés de Medicina Regenerativa, tiene como objetivo producir y entregar iPS (células madres pluripotentes inducidas) para usos comerciales y académicos. Las iPS derivadas de tejidos o células proveen una alternativa para estudios, pruebas de medicamentos y desarrollo de nuevos medicamentos. El Centro tiene muy buenas relaciones con los principales proveedores de tejidos, con los cuales establece acuerdos que especifican que las resultantes iPS podrán ser utilizadas en futuras investigaciones con potenciales usos clínicos y comerciales, a lo cual se debe agregar los acuerdos legales. El iPS CPF está ubicado en Edimburgo, cerca del banco de células iPS que el *Roslin Cells* establecerá para la academia y la industria.

También España, a través del Banco de Células y Tejidos y Terapias Avanzadas de Cataluña (XCelta), ha establecido desde 2008 una planta para procesos productivos y reproducibles para células mesenquimales (mSC), que cumple con las normas de calidad exigidas por la FDA de EE.UU. o su similar de Europa, *Buenas Normas de Manufacturas (GMP)*, *de Prácticas de Laboratorio (GLP)* y *de Prácticas Clínicas (GCP)*. Allí elaboran tres líneas de productos para tratamientos en artrosis y otros problemas en traumatología.^{28 / 29}

En los países mencionados existe desde hace años una eficiente estructura para la donación de sangre y órganos, que es la base sobre la que se han ido creando los sistemas para MR que estamos comentando.

Un campo naciente, a su vez, es el de la “inmunoingeniería”, que trata de aplicar la mirada analítica y de diseño de la ingeniería a los problemas de la inmunología traslacional.³⁰ Por ejemplo, “ingenieros en células” están creando caminos para “armar” y usar las células del sistema inmune como terapéutica viviente; “ingenieros en proteínas” están desarrollando nuevos y rápidos métodos para descubrir anticuerpos; especialistas en biomateriales están trabajando sobre formas de liberar y guiar vacunas, etc. Es también un campo multidisciplinario que integra biólogos, médicos y químicos, con ingenieros.

Las investigaciones en SC y MR en EE.UU. están mostrando su potencialidad para revolucionar la medicina, pero para ello se deberán afrontar desafíos que requieren colaboración multidisciplinaria y el aporte cada vez más importante del enfoque de la ingeniería y de los bioingenieros. Para dar el salto definitivo a su utilización en pacientes, terapéutica y clínica, se necesitará la presencia de las empresas especializadas en la producción y comercialización de estos resultados. Para discutir estos temas la Fundación Nacional para la Ciencia (NSF por su sigla en inglés) de EE.UU. organizó recientemente un *workshop* en Sonoma, California, que focalizó en la aplicación de los principios de la ingeniería

al campo de la MR. El grupo discutió los desafíos para sortear la brecha entre los nuevos conocimientos y los cuellos de botella en lo traslacional (procesamiento, comercialización y temas regulatorios).

Las recomendaciones de la reunión están incluidas en un informe de la NSF, y a continuación se resumen los principales enunciados publicados en la editorial de la revista:³¹

1. Definir el punto de inicio: se encuentra un amplio rango de fenotipos de SC en la literatura. Se deberá definir bien los subtipos estándares.
2. Establecer modelos por computación.
3. Biomanufactura de SC: se necesitan nuevas tecnologías para superar los problemas de fabricación: proceso de producción, *packaging* y entregas/liberación (*delivery*) de un producto bien definido. Es muy diferente de elaborar vacunas y biológicos, sobre todo porque en este caso las SC son el producto (u otras células para terapias celulares). Las células como productos son de más difícil caracterización que una macromolécula de un biofármaco. En general se ha realizado investigación en el *upstream* (cultivos celulares) de los procesos de biomanufactura, pero es necesario fortalecer y aumentar los de *downstream* como cosecha, concentración, purificación.

La editorial³² finaliza con las siguientes recomendaciones, bajo el

subtítulo “Ingeniería de una nueva economía”, para involucrar una mayor participación de ingenieros y bioingenieros en el campo de las SC, que podrá resultar en:

1. Comprensión cuantitativa de la biología básica de las SC.
2. Herramientas para la investigación básica y para su traslado a las aplicaciones clínicas de las SC.
3. Acelerar la producción de nuevos productos terapéuticos, al mismo tiempo que se reducen los costos de desarrollo.
4. Capacidad para desarrollar tratamientos de enfermedades que por el momento no lo tienen (las más notables son las neurodegenerativas).
5. El traslado de tecnologías para SC a productos comerciales contribuirán al crecimiento de la bioeconomía del Siglo XXI en todo el mundo.

Biotechnología, medicina regenerativa y países en desarrollo

Los países en desarrollo, al mismo tiempo que enfrentan sus tradicionales problemas para proveer servicios básicos de salud a su población –sobre todo en alimentación, agua, sanitarios y medicamentos–, han sumado desde hace unos años la preocupación por el gran aumento de las llamadas enfermedades no comunicables, no infecciosas –como el cáncer, la diabetes, la hipertensión– que generan altos costos de atención. Y esto se ve agravado, a su vez, por los altos costos que tienen

en general los nuevos biofármacos y las nuevas terapias biológicas. “¿Inventamos nosotros, o inventan ellos?” es una clásica pregunta respecto de políticas en C y T e innovación. En realidad, la respuesta es afirmativa en ambos casos. Sabemos que no podremos inventar sólo lo que necesitemos en salud y tampoco podremos utilizar todo lo que “inventemos” (o patentemos) en nuestros centros académicos. La respuesta conduce a fortalecer y progresar en la ciencia y en la formación de investigadores (de todo tipo), pero también a tener capacidad de desarrollo y de producción industrial para ser efectivos en la innovación.

La biotecnología ha aportado buenas soluciones a ciertos aspectos de estos problemas sanitarios, sobre todo por provisión de vacunas, biofármacos y diagnósticos.

El grupo de investigación del *Joint Centre for Bioethics* de la Universidad de Toronto,³³ Canadá, dirigido por Peter A. Singer, trabaja desde hace años las necesidades, realizaciones y potencialidades de la biotecnología en los países en vías de desarrollo. En la Tabla 5 figuran las prioridades que establecieron en salud humana, en relación con una encuesta realizada en todo el mundo.

Es interesante comprobar a partir de los datos de la Tabla 5 que hay una percepción global de posibles aplicaciones en salud, que van desde fabricar medicamentos, vacunas y diagnósticos hasta mejorar el medio ambiente o diseñar nuevas semillas para cubrir necesidades nutricionales. Esto último, además de necesario, sería de alto

Tabla 5. Primeras 10 prioridades en Biotecnología en salud

Posición	Tecnología	Puntaje*
1	Molecular para diagnósticos simples en infecciosas	288
2	ADN Recombinante para vacunas	262
3	Para liberación de medicamentos y vacunas	245
4	Para mejora de medio ambiente	193
5	Secuenciar patógenos para entender su biología	180
6	Para control de enfermedades de transmisión sexual en mujeres	171
7	Bioinformática	168
8	Cultivos OGM** con nutrientes específicos	159
9	Para mejorar producción de biofármacos	155
10	Química combinatoria para nuevos medicamentos	129

* Establecido según indicadores.

** OGM: Organismos Genéticamente Modificados; “plantas transgénicas”.

interés para una mejor utilización y comprensión por parte de la sociedad del valor de las “plantas transgénicas”, al mismo tiempo que le permitiría a investigadores, empresas y reproductores cumplir con sus responsabilidades sociales y éticas. En todos los casos, son tecnologías a desarrollar o fortalecer.

Los autores mencionan cómo estas aplicaciones de la biotecnología pueden mejorar la salud de la población en los países de escasos recursos y contribuir a su desarrollo. “Los ejemplos descritos indican cómo la genómica

puede promover el desarrollo y reducir la pobreza, al mismo tiempo que mejora la salud, formando nuevas industrias en los países en desarrollo”.³⁴ Pero, a la vez, se advierte sobre la existencia de barreras en dichos países para ingresar estas tecnologías.

No obstante, como la MR surgió en los últimos años, todavía no ha sido considerada como una disciplina a desarrollar, como un recurso específico con la potencialidad de enfrentar las epidemias de enfermedades no comunicables y otras necesidades. Dentro de esa línea de investigacio-

nes, el mismo grupo de la Universidad de Toronto realizó un estudio y una encuesta internacional sobre las 10 principales aplicaciones de la MR para mejorar la salud en los países en vías de desarrollo.³⁵

Utilizando procedimientos similares a los del estudio realizado sobre biotecnología en salud, hallaron que las primeras tres prioridades en MR corresponden a nuevos tratamientos para diabéticos a través de la regeneración de los islotes del páncreas, células autólogas para regenerar el músculo cardíaco y mejorar el sistema inmune a través de “ingenierizar” estas células, lo cual permitirá nuevas estrategias de vacunación para enfermedades infecciosas. Una vez establecido esto, analizan la posibilidad del desarrollo de capacidades de la MR en países en desarrollo.

En esa misma línea de reflexión, un año más tarde expresaron: “Aún en países que tienen una fuerte base de investigación como puede ser Sud África, la capacidad de fabricación sigue siendo un cuello de botella. Desarrollos locales y de *manufacturing*, donde sea posible, ayudarán a las economías locales, permitiendo a las nuevas tecnologías ser más sustentables y aceptadas.”³⁶ Deseo remarcar la preocupación del grupo de Peter A. Singer, partiendo desde la bioética, de enfatizar la necesidad de contar con capacidad de producción propia como una herramienta necesaria para ir desde la ciencia y la investigación a la clínica y al paciente.

Breve comentario sobre la medicina regenerativa en Argentina

Al igual que Inglaterra,³⁷ con las necesarias adecuaciones, nuestro país cuenta con un gran desarrollo en investigación e investigadores formados en biología básica y biomedicina, tradición y experiencia en investigaciones clínicas (la Sociedad Argentina de Investigaciones Clínicas tiene más de 50 años de prestigiosa actividad), industria farmacéutica nacional, buenos grupos empresarios en biofarmacéutica industrial, sistema sanitario dividido pero institucionalizado, sistemas de transfusión de sangre y trasplantes de órganos, de manera de poder encarar este nuevo campo de la biotecnología desde muy temprano.

Hay mucha información sobre terapias celulares, MR y SC, sobre todo en lo relacionado con las investigaciones en ejecución, regulaciones, bancos de células públicos y consideraciones éticas. El Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva (MINCYT) cuenta con una comisión asesora en MR y terapias celulares, muy activa e interdisciplinaria. Por otro lado, los organismos de regulación dependientes del Ministerio de Salud de la Nación, ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) y el INCUCAI (Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante), en colaboración continua con la Comisión del MINCYT, llevan eficientemente los controles y regulaciones necesarias, consolidando una base de confianza para los grupos de inves-

tigación y empresas que trabajan en MR en el país.

El INCUCAI aprobó una serie de normas que de ahora en más regirán la habilitación y rehabilitación de establecimientos asistenciales y equipos de profesionales, para la movilización, recolección, criopreservación y trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (CPH). La resolución 294/2012 publicada en el Boletín Oficial establece que los laboratorios de procesamiento y criopreservación de CPH pertenecientes a un programa de trasplante deberán cumplir con las Normas para las Buenas Prácticas de Elaboración y Laboratorio para Preparaciones Celulares. El Banco de Células del Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan” es el referente nacional, integrado a redes internacionales, y es base de confianza y calidad para el desarrollo de la MR.³⁸ En investigación, clínica especialmente, a los Hospitales oficiales (Clínicas, Garrahan, etc.) se suman los prestigiosos centros como CEMIC, FLENI, Fundación Favaloro, Universidad Austral.

El Programa Binacional de Terapia Celular (PROBITEC) es un proyecto que involucra al Ministerio de Ciencia y Tecnología de la Argentina y a los Ministerios de Salud, Educación y Ciencia, Tecnología e Innovación de Brasil. La iniciativa tiene como objetivo realizar proyectos binacionales de investigación científica y desarrollo tecnológico en el campo de la terapia celular, investigación pre-clínica e investigación clínica. Los mismos deberán estar a cargo de investigadores argentinos y brasileños.

La acción se encuentra dirigida a profesores, investigadores y tecnólogos argentinos y brasileños, incluyendo becarios de maestría, doctorado y post-doctorado de desarrollo tecnológico y pasantes en cursos de corta duración.

A continuación, referiré algunos pocos ejemplos de la parte dedicada a la producción [*manufacturing*] o desarrollo en la ingeniería de tejidos en productos y procesos, resaltando que, como acabamos de mencionar, nuestro país cuenta con investigadores, regulaciones, hospitales y clínicas para estudios clínicos y terapias experimentales, así como con bancos celulares, lo cual permite pensar en el desarrollo médico e industrial de esta especialidad.

Los de MR son temas todavía novedosos y, por lo tanto, poco considerados por el momento en nuestro país por las empresas farmacéuticas, donde es necesario fortalecer la producción biológica (salvo en las empresas especializadas en biofármacos) y, sobre todo, los desarrollos productivos. El problema de pasar del laboratorio a la industria es también un tema de la bioética. Significa que las empresas privadas o públicas deben cumplir con esas normas e integrarse en redes para mejorar sus productos y, también, sus negocios, pero sobre todo permitiendo acceder a estos tratamientos a la población que los necesite. Esto lleva a que debemos tener una mirada sobre la MR no sólo centrada en la ciencia sino también desde el Ministerio de Industrias y, muy especialmente, el Ministerio de Salud, de manera de tener una mirada integral que beneficie

a los enfermos y a la sociedad en general. El Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental (ICBME) del Hospital Italiano de Buenos Aires fue creado en diciembre de 1999 en el ámbito del Departamento de Docencia e Investigación de dicho hospital y viene trabajando en Ingeniería de Tejidos desde la década del '90. Entre los varios servicios que ofrece, mencionamos el de criopreservación con el fin de procesar y conservar diferentes tejidos en respuesta a las posibilidades del auto trasplante. A su vez, en medicina regenerativa equina, utilizando normas de calidad y metodológicas adquiridas en el manejo de células madre en medicina humana, crearon un equipo multidisciplinario para la aplicación de la MR a la actividad veterinaria.

Una de sus especializaciones es la investigación y potenciales aplicaciones de las células madres pluripotentes inducidas (iPS).³⁹ “La transdiferenciación de fibroblastos de la piel en células expresando insulina es una promisoriosa alternativa para el reemplazo autólogo de células del páncreas en pacientes con diabetes 1. Hemos previamente publicado que la transdiferenciación temprana podría ser inducida en fibroblastos de pacientes con diabetes 1 sólo utilizando medios de cultivo con factores de crecimiento (incluyendo el FGFb) y drogas como activina – A y butirato de sodio. [...] Sin embargo, el trasplante de células iPS en seres humanos para terapia celular debe sortear todavía una serie de obstáculos.”⁴⁰

Craveri SAIC, empresa farmacéuti-

ca nacional, creó su división Bioingeniería en 1996, comenzando a trabajar en el área de Ingeniería de Tejidos. En 2005 inauguró su planta de producción, que cumple con las mayores exigencias para trabajar en este sector, grado de Bioseguridad 2.

Actualmente cuenta con:

- una planta BPEyL (Buenas Prácticas de Elaboración y Laboratorio) aprobada por INCUCAI, para elaborar esta clase de productos. Las BPEyL son el equivalente de las GMP para el INCUCAI;
- tiene dos estudios clínicos en curso (aprobados por INCUCAI), uno para la regeneración del cartílago articular (condrocitos autólogos cultivados) y otro para el tratamiento de lesiones de difícil cicatrización (dispositivo dermoepidérmicoautólogo);
- un tercer estudio clínico en vías de ser presentado al INCUCAI para el tratamiento del déficit de células madres limbares (láminas autólogas de epitelio limbar); y
- tiene varios proyectos en desarrollo (cultivo de endometrio, hueso, cartílago en 3D, urotelio, dispositivo vesical, etc.).

La División Bioingeniería cuenta con equipos de trabajo multidisciplinarios conformados por biólogos, bioquímicos, médicos, veterinarios e ingenieros. Parte de los integrantes de estos grupos tienen puestos *full time* dentro de la empresa (aproximadamente, 10 profesionales) y otros se incorporan durante alguna tarea específica.

En bienes de capital, un grupo de investigadores provenientes de la Universidad Nacional del Sur está trabajando en el desarrollo de un biorreactor 3D de uso único de SC hematopoyéticas para utilizar en medicina regenerativa y en terapias celulares, tanto para investigación básica como aplicada. El objetivo es obtener un equipo que permita reproducir un ambiente atmosférico y térmico que sea idéntico al medio fisiológico normal, pudiendo realizar la expansión *ex vivo* de SCH en dichas condiciones.

Inicialmente comenzó como la generación de una nueva línea de investigación en MR para el país, pero gracias a la participación en un concurso de Planes de Negocios de Empresas Innovadoras del Instituto Balseiro (IB50K edición 2010), se transformó en una “*spin-off*” (empresa nueva surgida del ámbito académico) denominada Alta Biotec, cuya misión es desarrollar soluciones tecnológicas innovadoras aplicadas a la terapia transfusional celular y la medicina regenerativa. Centra su labor en el diseño, desarrollo, validación, patentes y licencias de tecnología de proceso referidas a terapia celular y MR, siendo el biorreactor 3D para SC el primer producto. Luego de la etapa de desarrollo piensan registrar el prototipo e industrializarlo en el país para, rápidamente, internacionalizarse.

El proyecto cuenta con el aval de ANMAT y el Ministerio de Salud de la Nación, quienes lo han declarado de interés público, permitiendo a los investigadores lograr financiamiento para sus trabajos. Junto a esto, se suma la colaboración del Banco de Sangre de

Cordón Umbilical y Placenta de la Universidad Estatal de Campinas, Brasil, para la validación binacional (Argentina-Brasil) de dicho instrumento y el protocolo de expansión de SCH.

Difusión, comunicación social y percepción pública

“El presente Informe enfatiza que la revolución genómica está relacionada con varias y complejas preocupaciones sobre temas científicos, económicos, sociales y éticos que necesitan ser cuidadosamente orientadas, debatidas y consideradas. Recientes desarrollos en clonación y terapias con SC, por ejemplo, han presentado serias preocupaciones éticas, morales y de seguridad. Las sociedades deben estar mucho mejor preparadas para la era de la genómica y sus consecuencias. Un requisito básico para ello es la educación pública, más comprensión y confianza sobre los temas claves de la genómica.”⁴¹

Mencionamos al comenzar este artículo que al referirnos a la MR, más allá de las características propias del tema, estábamos aludiendo de manera general a todos los avances que están teniendo las ciencias de la vida, la terapia génica, la biología sintética, la genómica, etc. Estos adelantos casi cotidianos que son reflejados de manera muy rápida y general por los medios de comunicación son recibidos por la sociedad con una sensación que se debate entre el asombro preocupante y la esperanza casi mágica en la ciencia y los investigadores.

Esto nos lleva a lo que Giovanni Berlinger ha denominado “bioética de las situaciones límites”, que de alguna manera sirve para alumbrar estos hechos y tratar de encararlos correctamente. Asimismo, nos enfrenta a la necesidad de reflexionar sobre la responsabilidad que tenemos los investigadores, tecnólogos, funcionarios, empresarios en llegar a la población de todas las maneras posibles para dialogar con ella, entender sus miedos y preocupaciones, recibir sus dudas y aportes, de manera de lograr no sólo que los nuevos productos y las nuevas tecnologías sean comprendidos y utilizados sino también y *muy especialmente* que las propuestas de la gente sean escuchadas.⁴²

Las empresas de la industria farmacéutica en 1997 tenían un 80% de aceptación por parte del público. En el año 2006, sólo el 13% de los consumidores pensaba que la industria era honesta y confiable. Es decir, habían alcanzado el mismo nivel de consideración en el que están las empresas de petróleo y tabaco.⁴³ Si bien estas cifras son cambiantes según los años y los países, es algo preocupante porque la biotecnología se hace en las industrias bio-farmacéuticas, sean éstas públicas o privadas.

En este sentido, es conveniente una mayor participación de los ciudadanos en estas temáticas. Por ejemplo, los “biobancos” podrían considerar que los dadores no sean pasivos sino que participen y sean informados sobre el destino y el uso de sus células o genes. Tal vez, aunque es algo más complejo, se debería hacer algo similar con las personas que participan en los ensayos clínicos.

Se puede leer en las conclusiones del seminario de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica de Argentina (ANFyB): “A tal efecto se propone la definición de este tipo de tecnologías como estratégicas para su estímulo en los diferentes ámbitos de aplicación, como por ejemplo Ministerio de Salud, Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación productiva, Ministerio de la Producción (Industrias), el Congreso Nacional y las Legislaturas Provinciales. De igual manera se enfatiza acerca de la necesidad de estimular la divulgación a nivel masivo para evitar los riesgos y el mal uso de las mismas, así como la apertura de debates amplios de esta temática en ámbitos científicos, académicos y del estado.”

En los últimos años se han hecho varios programas y actividades para “salir del laboratorio e ir a la población, la sociedad”, siendo la reciente creación del Programa de Popularización de la Ciencia por el MINCYT una acción de gran importancia, que ayuda a consolidar las acciones que vienen realizando diferentes instituciones. Un ejemplo reciente es la iniciativa del INTI, a través de su Centro de Biotecnología Industrial, de desarrollar las ideas y realizaciones de Carl Djerassi de “ciencia en la ficción”,⁴⁴ comenzando con la obra teatral “ICSI”, representada en la institución y en facultades de la UBA, en el último congreso de REDBIO, en el 2013, con importantes discusiones posteriores sobre la responsabilidad respecto de los usos de la ciencia y la tecnología.

Tal vez, el ejemplo a resaltar y tomar como modelo para otras situaciones,

sin las complejas y duras situaciones que les tocó vivir, sea el de las Abuelas de Plaza de Mayo, en cuanto a demandar a los investigadores el estudio y solución de un problema que en ese momento no la tenía. De esta forma, los sectores sociales se integran con los científicos para formular demandas, preguntas, preocupaciones y orientar los resultados de la investigación. También hay que resaltar que con el trabajo de Abuelas de Plaza de Mayo se pudo rescatar la palabra genética como un concepto para beneficio de las personas.

Conclusión

A modo de conclusión, se puede decir que la Medicina Regenerativa (MR) es todavía muy heterogénea, no sólo respecto de los materiales con que se trabaja sino también respecto de su aplicación en la clínica, sobre cómo será comercializada⁴⁵ y, también, respecto de las patologías que puede cubrir. Se presenta también, como una tecnología “disruptiva”, en el sentido de que es un

nuevo, llamativo y amplio campo de la biotecnología en salud humana, donde las células y los tejidos pasan a ser productos. Se comienza a hablar de una “economía de tejidos”⁴⁶ dentro del amplio concepto de “bioeconomía”.

Resaltamos en el artículo los desarrollos tecnológico-industriales que se están realizando en el mundo, especialmente en las empresas del sector farmacéutico en estrecha colaboración con organismos oficiales. Entre los desafíos que deben ir superando figura el escalado de la producción de células para la MR y la formación de personal especializado para ese tipo de trabajo, algo así como un ingeniero-biólogo molecular.

Una preocupación para tener muy en cuenta en nuestro país, de manera que las investigaciones que se están realizando en células madres y en general en MR, a través de varios grupos de excelente calidad, tengan su continuidad hacia la aplicación clínica y uso comercial. Para que la innovación sea exitosa la Investigación y Desarrollo deben trabajar muy unidas con la Producción (BioProducción). ■

Notas y referencias bibliográficas

¹ Young Rojahn S. Consumer Genetic Test Can Predict Your Drug Response, *MIT Technology Review*, 13/08/2013. Disponible en: <http://www.technologyreview.com/news/517886/consumer-genetic-test-can-predict-your-drug-response/> (última visita: octubre de 2013).

² Singer E. Microbes Can Mass-Produce Malaria Drug, *MIT Technology Review* 10/04/2013. Disponible en: <http://www.technologyreview.com/news/513441/microbes-can-mass-produce-malaria-drug> (última visita: octubre de 2013).

³ Des neurons fabriqués á partir de cellules souches embryonnaires humaines pour la maladie d’Alzheimer. BE Etats Unis 239; 11/03/2011. Disponible en: www.bulletins-electroniques.com/actualites/066/66101_vi.htm

⁴ Comunicado de prensa de la Fundación Nobel 2012. Disponible en: www.nobelprize.org (última visita: octubre de 2013).

⁵ Minirriñones creados a partir de células de la piel de pacientes. *El mundo*. Disponible en: <http://www.elmundo.es/salud/2013/11/17/528675a563fd3d097f8b4577.html> (última visita: octubre de 2013).

⁶ Petit-Zeman S. Regenerative Medicine, *Nature Biotechnology* 2001; 19: 201-206.

⁷ Innovaciones que inciden directamente en la productividad y en la sociedad en general; p.ej las computadoras personales; internet.

⁸ Con esta sigla denominamos a todas las SC, que incluye: embrionarias, adultas y totipotenciales, pluripotenciales o inducidas pluripotentes, etc, salvo que se aclare específicamente

⁹ Fischer A., Haccin-Bey-Abina S., Cavazzana-Calvo M. 20 years of gene therapy for SCID, *Nature Immunology* 2010; 11(6): 457-460.

¹⁰ la ubicamos a partir de la mitad de la década de los '70 del Siglo XX con el dominio de la información genética por parte de investigadores y empresas de biotecnología

¹¹ Kahn A., Papillon F. *Le secret de la Salamandre. La médecine enquêted' immortalité*. Paris: NiLÉditions, 2005, 9.

¹² *Ibidem*.

¹³ Petit-Zeman, *op. cit*.

¹⁴ Regenerative Medicine. Report House of Lords. Scientific Technology Committee, July 2013.

¹⁵ Nerem R.M. Regenerative Medicine: the emergence of an industry, *Interface, Journal of the Royal Society* 2010; 7(6): S 771-S 775.

¹⁶ "Bn" significa mil millones de dólares.

¹⁷ Lysaght M. J., Jaklenec A., Deweerd E. Great expectations: private sector activity in tissue engineering, regenerative medicine, and stem cell therapeutics, *Tissue Eng.* 2008; 14: 302-315.

¹⁸ Lysaght M.J., Jaklenec A., Deweerd E. Great expectations: private sector activity in tissue engineering, regenerative medicine, and stem cell therapeutics, *Tissue Eng.* 2008; 14: 302-315.

¹⁹ Greenwood H.L.; Singer P.A., Downey G.P., Martin D.K. *et al*. Regenerative Medicine and the developing world, *PLoS Med.* September 12, 2006.

²⁰ En 2007 el Mercado de los productos de SC fue de 34 M USD; en 2010 habría sido de 145 M USD y para el 2020 se calcula en aproximadamente unos 8 Bn.

²¹ Nerem R.M. Regenerative Medicine: the emergence of an industry, *Interface - Journal of the Royal Society* 2010; 7(6): S 771-S 775.

²² Regenerative Medicine. Report House of Lords. Scientific Technology Committee, July 2013.

²³ EPSRC Centre for Innovative Manufacturing in Regenerative Medicine. Annual Report, 2011.

²⁴ Ver página 6.

²⁵ Ver nota 23.

²⁶ La fabrication de produits cellulaires á finalité thérapeutique á Edimbourg, BE – Royaume-Uni 122, 30/07/2013. Disponible en: www.bulletins-electroniques.com/actualites/073/73640_vi.htm (última visita: octubre de 2013).

²⁷ King E. Making red blood cells: A model of stem cell therapy development, *Euro StemCell*, 22/04/2013.

²⁸ Algunos de sus productos: XCEL – m-condro – a; ídem osteo-a e ídem – osteo-b .

²⁹ Mesa Redonda sobre Medicina Regenerativa. Congreso REDBIO. Noviembre 18, 2013. Mar del Plata, Argentina.

³⁰ En general Medicina Traslacional tiene como objetivo poner los conocimientos básicos a disposición de la aplicación clínica. Inmunología traslacional es lo referente a la aplicación en la clínica de las investigaciones realizadas en esta especialidad.

³¹ Healy K., McDevitt T., Murphy W., Nerem R. Engineering the Emergence of Stem Cells Therapeutics, *Science Translation Medicine* 2013; 5(207): 207-208.

³² Healy, McDevitt, Murphy, Nerem, *op. cit.*

³³ Daar A.S., Thorsteinsdóttir H., Martin D.K., Smith A.C. *et al.* Top 10 biotechnologies for improving health in developing countries, *Nat. Genetics* 2002; 32: 229-232.

³⁴ Daar A.S., Thorsteinsdóttir H., Martin D.K., Smith A.C. *et al.* Top 10 biotechnologies for improving health in developing countries, *Nat. Genetics* 2002; 32: 229-232.

³⁵ Greenwood H.L., Singer P.A., Downey G.P., Martin D.K. *et al.* Regenerative Medicine and the developing world. *PLoS Med.* September 12, 2006.

³⁶ Singer P. *et al.* A tough transition, *Nature* 2007; 449: 160-163.

³⁷ Ver Página 9 de este artículo.

³⁸ Del Pozo A., Gamba C. Introducción y fundamento de los bancos públicos de sangre de cordón umbilical y placenta, en Argibay P. (comp.) *Medicina Regenerativa*. Buenos Aires: Delhospital Ediciones, 2012, 193-211.

³⁹ Pereyra Bonet F., Fernández R., Salamone M.D. Creando una célula madre: la célula madre pluripotente inducida (iPS), en Argibay P. (comp.) *Medicina Regenerativa*. Delhospital ediciones, 2012, 45-55.

⁴⁰ Pereyra Bonet, Fernández, Salamone, *op. cit.*

⁴¹ World Health Organization. Genomics and World Health. Geneva, 2002, 2.

⁴² Abuelas de Plaza de Mayo: <http://www.abuelas.org.ar/material/libros/LibroGenetica.pdf>

⁴³ Finegold D., Moser A. Ethical decision - making in bioscience firms, *Nat. Biotech.* 2006: 285-290.

⁴⁴ Djerassi C. Le trafic de sciencedans les pagesou sur la scène, en *Biologie Moderne. Visions de l'Humanité*. De Boeck Université, 2004, 215-230.

⁴⁵ Hicks D., Katz J. Hospitals: the hidden research system, *Science and Public Policy* 1996; 23 (5): 297-304.

⁴⁶ Morrison M., Hogarth S., Kewell B. Biocapital and Innovation Paths: the exploitation of Regenerative Medicine, capítulo 3, en Webster A. (ed.) *The global dynamics of Regenerative Medicine: a social science critique (Health, Technology and Society)*. Palgrave McMillan, 2013.