

La oportunidad estratégica de la nanobiotecnología

Xavier Pujol Gebellí

La interfase entre la física, la química y la biología está propiciando el alumbramiento de una nueva y potente área de conocimiento, la nanobiotecnología. Detrás de este ampuloso nombre se esconde el interés por dominar a voluntad moléculas individuales en sectores tan estratégicos como la biomedicina, la biotecnología, la alimentación, la microelectrónica o la seguridad. Estados Unidos, Japón y la Unión Europea, por este orden, pugnan por ejercer el liderazgo en esta área emergente.

Hace tan sólo tres años el término *nanobiotecnología* no decía apenas nada salvo a unos pocos. Ni en el ámbito científico, ni mucho menos entre el de los gestores de ciencia y tecnología. Pero en este minúsculo lapso de tiempo, la interfase entre la física, la química y la biología, y más particularmente entre la biofísica y la bioquímica, se ha colado por las rendijas de las nanociencias con promesas de aplicación que la convierten, junto con la biología de sistemas, en una de las áreas emergentes con mayor potencial de transversalidad en lo científico, en lo tecnológico y, por supuesto, también en lo económico.

Las razones que explican este sorprendente cambio no hay que buscarlas ni en un descubrimiento concreto ni tampoco en un cambio de paradigma que haya surgido de súbito. Más bien obedecen a una evolución natural del conocimiento en ramas científicas aparentemente tan dispares como la biología molecular, el magnetismo, los nuevos materiales o la química molecular. Si a todo ello se le añade una creciente capacidad para detectar y manipular moléculas individualmente, da como resultado un término mucho más conocido y de cuyo potencial de desarrollo nadie duda, la nanotecnología. La unión de «lo nano con lo bio» hace el resto.

Carlos Bustamante, responsable de un amplio grupo de investigación que engloba los departamentos de Biología Celular y Molecular y de Física en la Universidad de California en Berkeley, define lo ocurrido en los últimos años como un «desarrollo en paralelo» de las ciencias físicas que se ha traducido en la miniaturización de instrumentos de laboratorio y la posibilidad de controlar el espacio en una forma «prácticamente sin precedentes». Las capacidades derivadas de ambos efectos, cuyo dominio arranca ya en la década de los ochenta, es lo que llevó a unos pocos grupos que trabajaban en la interfase entre la biología y la física a utilizar algunas de las tecnologías y métodos disponibles para investigar procesos biológicos con una aproximación novedosa: «Aparece la posibilidad de investigar moléculas a escala individual», resume el investigador.

Josep Samitier, director del Laboratorio de Nanobioingeniería (Crebec) del Parque Científico de Barcelona, coincide con la apreciación de Bustamante. «Es una evolución lógica de la ciencia y de capacidades tecnológicas que permiten trabajar con moléculas individuales», dice. Se trata de capacidades que no sólo llevan a tratar de caracterizar y operar con una molécula específica, sea biológica o no, sino también a aprovechar de algún modo las interacciones que puedan producirse

al poner en contacto un material vivo con otro inerte. Dicho de un modo general, lo que se pretende es emplear las propiedades intrínsecas de un material y 'crecer' sobre él, gracias a interacciones propias de la física de superficies, alguna entidad biológica con alguna funcionalidad o aplicación específica. ¿Para conseguir qué? «Tanto como alcance nuestra imaginación», aventura Fernando Palacio, investigador del Instituto de Ciencia de Materiales de Aragón (CSIC-Universidad de Zaragoza).

► Valor estratégico

La imaginación, al menos por el momento, no parece tener un límite predefinido. De acuerdo con una comunicación emitida por el Consejo Europeo en mayo del 2004 acerca de la potencialidad de la nanotecnología en la Unión Europea, las nanociencias se han hecho acreedoras en el último decenio de lo que se ha convenido en llamar una ciencia «horizontal, clave y capacitadora» por su implicación potencial «en prácticamente todos los sectores tecnológicos». El documento, que advierte de la necesidad de enfoques interdisciplinarios para generar innovación, cita como grandes áreas de aplicación la biomedicina y tecnologías médicas, las tecnologías de la información, la producción y almacenamiento de energía, nuevos materiales en sectores tan di-

Biomedicina y pinzas ópticas

De todas las áreas que pueden verse beneficiadas por la inversión en nanobiología, Josep Samitier, desde el Crebec de Barcelona, y Fernando Palacio desde el Instituto de Ciencia de Materiales de Aragón, coinciden en que probablemente vaya a ser la biomedicina la que presente frutos más espectaculares a medio plazo. Aplicaciones basadas en hipertermia o en ingeniería de tejidos son una muestra de su enorme potencial. Un ejemplo de ello es el proyecto europeo CellProm, en el que participa el centro dirigido por Samitier. En esencia, lo que se pretende es conseguir la generación de tejidos a partir de células madre adultas. Para lograrlo, el primer paso consiste en definir un sustrato inerte que permita que las células madre puedan diferenciarse de forma controlada para formar un tipo de tejido determinado. Este sustrato se pretende que sea «nanoestructurado y funcionalizado», es decir, generado a partir de capas de moléculas individuales que permitan primero depositar las células madre y, segundo, su proliferación y diferenciación. El objetivo último de este proyecto es desarrollar una alternativa para autotrasplantes.

En este mismo campo pero en una línea situada casi al otro extremo, se halla la investigación dirigida por Palacio en el centro aragonés. Su objetivo es aprovechar los fenómenos de hipertermia como mecanismo terapéutico en aquellas enfermedades cuya mejoría depende de la muerte celular, como ocurre en todas las formas de cáncer conocidas. En este caso, el concepto es tan simple como antiguo. Se trata de hacer llegar una molécula a la célula cancerosa y aplicar un campo magnético que eleve su temperatura hasta los 45 °C, suficiente para eliminarla.

Los primeros intentos en esta línea de investigación cuentan con al menos 20 años, nos dice Palacio, pero no ha sido hasta hace muy poco que se han logrado resultados esperanzadores. Parte de ellos se han logrado en su laboratorio. Palacio, junto con Ángel Millán, con quien lleva desarrollando nanopartículas magnéticas en el último decenio, han definido un sistema que permite obtener en una única reacción una mezcla homogénea de partículas de un óxido de hierro de cuatro nanómetros. Su forma acicular facilita tres procesos indispensables: su circulación por el torrente sanguíneo; la posibilidad de atravesar membranas celulares; y el incremento controlado de su temperatura mediante un campo magnético de mediana intensidad.

El trabajo que queda por hacer, admite el investigador, no es trivial. Lo más simple, aunque no por ello fácil, es determinar una proteína diana producida por una célula cancerosa. «Existe una amplia variedad de moléculas y procesos biológicos específicos sobre los que trabajar», puntualiza. Pero el problema radica en identificar otra proteína que pueda anclarse sin perder funcionalidad con la nanopartícula magnética y, al mismo tiempo, reconozca a la diana de forma específica. Si bien la primera parte ha dado como resultado una patente sobre el proceso de obtención de las nanopartículas, la segunda requiere todavía «una larga investigación».

El grupo dirigido por Samitier, en Barcelona, participa también en el desarrollo de sensores basados en proteínas olfativas. «Uno de los sistemas de detección de compuestos más sofisticado y más selectivo es el órgano del olfato», explica. Las neuronas olfativas incorporan receptores de membrana y cada uno de ellos (hay varios miles) interacciona normalmente con

unos pocos componentes, de 20 a 30 de media. La disponibilidad de técnicas de biotecnología, añade, permite aislar los receptores olfativos y hacerlos crecer mediante levaduras modificadas genéticamente. Una vez producidos, el objetivo es asociarlos a una matriz de nanoelectrodos que identificaría el compuesto gracias a la diferencia de señal eléctrica generada por el cambio de forma que se da en la proteína.

En el ámbito tecnológico, Carlos Bustamante ha establecido un convenio de colaboración entre su laboratorio en Berkeley y la Universidad Autónoma de Madrid con el objetivo de construir el que sería el dispositivo más avanzado basado en pinzas ópticas de Europa. «La idea es poner España en la cabeza de Europa en las tecnologías de detección y manipulación de moléculas individuales», confiesa. La mitad del dinero necesario lo aportará el laboratorio de Berkeley, que lleva ya un tiempo formando a post-docs españoles especializados en este campo. El investigador peruano ha establecido una segunda conexión con la Universidad de Barcelona para iniciar líneas de trabajo en técnicas de manipulación usando AFM. Asimismo, se está negociando la compra de una máquina de pinzas ópticas para la UB.

«España está en un momento crítico en su desarrollo académico», sostiene Bustamante. «Es un momento en el cual el desarrollo de tecnologías específicas puede ayudar a posicionarla internacionalmente». En su opinión, se trata de catalizar procesos en los que, de una forma u otra, se va a entrar igualmente. Lo mejor es «mantener el ritmo» de los países más avanzados y, si hay posibilidades, «colocarse en los puestos de cabeza».

versos como la cosmética, espacial y aeronáutico, el diseño de superficies, biosensores y dispositivos electrónicos, la seguridad, el medio ambiente o la industria agroalimentaria. Muchas de las aplicaciones en las que se piensa incorporan ya el prefijo bio a su definición.

El investigador Arnaud Paris del centro lionés Alcimed, una consultora tecnológica focalizada en los sectores biotecnológicos

de la salud, la agroalimentación y la cosmética, va más lejos en su análisis. En un artículo de revisión publicado en la revista *Applied Nanoscience*, extiende el catálogo de aplicaciones desde los ya conocidos chips de DNA hasta nanosistemas pensados para la ingeniería de tejidos pasando por el todavía experimental «*lab-on-a-chip*», algo así como minúsculos dispositivos en los que realizar múltiples reacciones bioquímicas.

Sensores y membranas con componentes biológicos para aplicaciones ambientales y en la industria alimentaria, motores biomoleculares, la obtención de energía a partir de pilas de combustible o células fotovoltaicas que incorporan microorganismos, o biocomputación basada en la capacidad que tiene el DNA para almacenar y procesar información, completan una lista que cada vez es más amplia.

La amplitud de aplicaciones, como recoge Axel Zweck, del VDI Technology Center de Dusseldorf también en *Applied Nanoscience*, puede resumirse en el uso de materiales biotecnológicos para la producción de nanosistemas funcionales que, a su juicio, van a centrarse preferentemente en un futuro inmediato en biotecnología y ciencias de la vida. En un plano secundario, según su análisis, quedarán las tecnologías de la comunicación, así como aplicaciones energéticas y medioambientales.

Sea cual sea el campo preferente, lo cierto es que la inversión en nanotecnología no ha dejado de crecer en los últimos años. Mihail C. Roco, director del National Science and Technology Council de Estados Unidos y asesor en nanotecnología de la National Science Foundation, estima que la inversión pública efectuada en esta área se ha incrementado un 679 % desde 1997 hasta 2003 para alcanzar los cerca de 3000 millones de euros en este último año. Los mayores incrementos se han dado en Japón, que ha pasado de 120 millones de euros a 810 en el mismo período, Estados Unidos (de 116 a 774) y la Unión Europea (de 126 a aproximadamente 600 en 2003). El salto más espectacular, sin embargo, corresponde a países como Australia, Canadá, China, Israel, Corea, Singapur y Taiwán que, en conjunto, han saltado de apenas 70 millones de euros invertidos en 1997 a los más de 750 del 2003.

En su informe, la Comisión Europea admite que, pese al desarrollo alcanzado en nanotecnología, la situación puede verse comprometida, según puede leerse, por el hecho de que la UE está invirtiendo «menos que sus principales competidores» y por «carecer de una infraestructura de escala mundial» que permita reunir la masa crítica necesaria. El informe cifra en alrededor de 5000 millones de euros la inversión que actualmente se dedica a la nanotecnología en el mundo. De ellos, 3000 los atribuye al sector público. Japón encabeza el ranking de la financiación privada de la I+D en nanotecnología con el 76 % de los fondos totales. Estados Unidos alcanza el 66 % y la UE el 56 %.

► Recuperar el camino perdido

La apuesta de la UE para mantener o incluso incrementar su posición de liderazgo pasa por dos vías fundamentales. Dado que la generación de conocimiento en nanociencias parece asegurada tras

Las promesas europeas de la nanobiotecnología

El Laboratorio de Nanobioingeniería del Crebec es el único centro español integrado en la actualidad en la red de excelencia europea Nano2Life. Formada por 24 centros de investigación y 30 empresas privadas, la red, prevista para cuatro años, es la primera que se pone en marcha en el seno del VI Programa Marco y debería culminar con la inauguración del Instituto Europeo de Nanobiotecnología. Como objetivo, la red se ha propuesto identificar tecnologías, materiales y aplicaciones basadas en nanotecnologías que incorporen algún tipo de componente biológico.

En el momento de su arranque, en febrero del 2004, la red contemplaba seis grandes áreas de investigación. La primera es la relativa al desarrollo de sistemas bioinspirados, como el diseño de prótesis basadas en la suma de materiales biológicos y sustratos inorgánicos o membranas artificiales en procesos de separación y diagnóstico. Asimismo, la red con-

templa el desarrollo de nuevos chips de DNA y los más novedosos de proteínas para la validación e identificación de dianas de interés biomédico; y en chips capaces de efectuar múltiples reacciones bioquímicas en paralelo (*lab-on-a-chip*). Esta línea se complementa con la puesta a punto de micromatrices, *microarrays*, destinados a realizar análisis con células y tejidos, un sistema similar al empleado en la industria farmacéutica para validar el efecto de fármacos en entornos reales.

Otra de las líneas impulsadas por la red es la creación de nanodispositivos que actúen como medio de transporte selectivo para fármacos con el objetivo de optimizar su acceso a dianas terapéuticas o su liberación en el momento y en la cantidad precisos. Finalmente, la red pretende investigar en las llamadas interfaces *bio-no bio*, concebidas en esencia para la generación de tejidos artificiales para autotrasplante.

la inversión efectuada en estos últimos años, lo que se pretende desde Europa es poner el énfasis en la transferencia de tecnología y la búsqueda de aplicaciones de interés industrial. Es lo que se denomina en la comunicación de la CE como «productos y procesos comercialmente viables».

Para lograrlo propone aumentar la inversión en actividades de I+D, aunque no específica en qué cantidad; desarrollar «polos de excelencia» en los que puedan cohabitar el sector público y el privado; definir programas de formación interdisciplinarios para acometer con garantías los desafíos que se plantean; e incentivar «el espíritu empresarial» de los investigadores, es decir, dar facilidades a la creación de empresas de base tecnológica.

Aunque todas ellas pueden ser medidas positivas para mantener posiciones de privilegio, Carlos Bustamante entiende que, con anterioridad, el sistema académico europeo debería resolver lo que se está revelando como uno de sus grandes lastres, la enorme rigidez, como él la define, de los centros de investigación y universidades europeas. «El sistema americano es mucho más flexible y ágil», asegura el investigador. Ello permite que la interfase entre diferentes ramas de la ciencia pueda darse «con naturalidad», algo

que no ocurre en la misma medida en Europa.

Al respecto, Bustamante, que dirige uno de los laboratorios más activos y de mayor proyección en el mundo, recuerda el «escaso» prestigio que tenían los biofísicos incluso en Estados Unidos en los primeros años ochenta. El conocimiento cada vez más avanzado de la materia, la miniaturización y la aparición de tecnologías para la detección y manipulación de moléculas individuales, puso las cosas en su sitio, es decir, permitió meter en un mismo saco la biología, la química y la física para estudiar con mayor detalle el comportamiento individual de una molécula biológica e idear aplicaciones a partir de este conocimiento. Este proceso, que se ha dado en el último decenio de forma lógica en Estados Unidos y Japón, y en algunas de las economías emergentes del sudeste asiático, donde se han importado los modelos de investigación norteamericanos, es el que con mayor dificultad se está expresando en Europa.

► Nanobiociencias para qué

La pregunta clave que se formulan en la actualidad muchos investigadores y un número creciente de gestores de política científica es qué puede aportar la interfase entre la nanotecnología y la bioquímica,

el campo considerado de mayor expansión potencial. Más allá de las aplicaciones y de las áreas de interés, Bustamante lo expresa en forma de conocimiento básico para introducir un cambio de paradigma en el estudio de mecanismos moleculares y bioquímicos fundamentales.

El investigador peruano afincado en Estados Unidos entiende que buena parte del trabajo que se viene realizando en los laboratorios dotados de un enfoque convencional, por más avanzados que sean, elaboran sus teorías y diseñan sus experimentos a partir del «comportamiento dinámico de una población de moléculas. Este comportamiento, advierte, no responde a la realidad, sino al «promedio de la cinética de moléculas individuales». Por tanto, y siguiendo este razonamiento, muchas de las reacciones descritas hasta la fecha no dejan de ser aproximaciones virtuales a lo que ocurre en la naturaleza en virtud de los dictados del número de Avogadro.

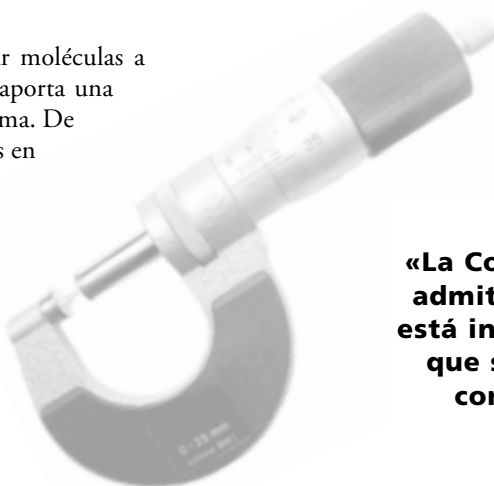
La posibilidad de estudiar moléculas a escala individual, insiste, aporta una realidad mucho más próxima. De sus propias investigaciones en Berkeley, y de otros colegas publicadas recientemente en la misma área, ha podido determinarse que una molécula individual tiene un comportamiento estocástico, discontinuo y no siempre predecible. Asimismo se sabe que el número de moléculas que intervienen en algunos de los procesos bioquímicos intra y extracelulares más importantes es extraordinariamente reducido y que estos procesos, para que tengan sentido, deben estar coordinados entre sí. Y ahí surge, precisamente, la primera gran aportación de la nanobiotecnología: la posibilidad de caracterizar uno por uno el comportamiento de cada molécula que adquiere, dicho sea de paso, un carácter singular.

Eso abre nuevos interrogantes. «El investigador que trabaja sobre moléculas individuales se plantea cómo caracterizar el comportamiento de un objeto que tiene una dinámica estocástica, aleatoria», señala Bustamante. «Hay que observarlas mucho tiempo para ver en cuántos estados existen, si hay o no tendencias, estados dinámicos que puedan tener relevan-

cia para el funcionamiento de la célula». El reto, en este punto, se apoya en la disponibilidad de tecnología. En *Nature Reviews Molecular and Cell Biology*, el propio Bustamante revisa los elementos clave en este campo. Y no son pocos: Desde el microscopio de fuerzas atómicas (AFM), hasta el microscopio de efecto túnel, nanoposicionadores piezoeléctricos, pinzas ópticas, campos eléctricos, magnéticos o incluso de fotones, se emplean ya en detectar, manipular o posicionar moléculas individuales.

► Proyectos para España

Si la acción en nanotecnología en España dista mucho de estar madura, menos lo está aún en el ámbito de la nanobiotecnología. Según datos de la Unión Europea, el gasto público español en esta materia se sitúa alrededor de los 1,5 millones de euros anuales.



«La Comisión Europea admite (...) que la UE está invirtiendo menos que sus principales competidores.»

Es el tercero por la cola en la Europa de los 15, por delante sólo de Grecia y Portugal, y extraordinariamente lejos de Alemania (250 millones de euros), Francia (180), Reino Unido (130), Italia (60) y Países Bajos (50). Irlanda, país hasta hace poco muy alejado de las medias científicas europeas, destinó el pasado año la friolera de 22 millones de euros a esta área emergente. Y en el otro extremo, Corea del Sur alcanzó los 200 millones de euros, y Taiwán y China 100 cada uno.

Pese a la misérrima inversión, que contradice la voluntad de la UE expresada en su VI Programa Marco, no sería justo dejar de lado esfuerzos que, aun siendo singulares, tratan de mantener para España la estela de la ciencia de elite internacional. Una de ellas, tal vez la más ilustrativa, es la red NanoSpain, en la que

se engloban un centenar de grupos de investigación españoles que, con mayor o menor grado de implicación, desarrollan su labor en el ámbito de las nanociencias y las nanotecnologías.

En un extenso informe elaborado por esta red a lo largo de 2003 y librado al entonces Ministerio de Ciencia y Tecnología con el objeto de que fuera considerado para el diseño del Plan Nacional de I+D+i 2004-2007, NanoSpain caracteriza el sistema español y plantea acciones específicas para mejorar la situación. Entre otras, destaca la financiación de infraestructuras y centros virtuales de excelencia, actuaciones concretas para formación y contratación de investigadores y apoyo a la interconexión con el sector industrial.

El documento describe la situación española como «bastante contradictoria». Por un lado, destaca, «existen muchos grupos de investigación» bien formados y con capacidad para competir a nivel internacional. Por el otro, «no existe un Programa Nacional, ni planes regionales generalizados, donde se aglutinen de forma constructiva los esfuerzos de todas esas personas cualificadas». Esa falta de interés y de desconocimiento lo hacen extensible al sector industrial, que apenas invierte en España en este campo. Sólo «unas pocas decenas de empresas españolas están al tanto de las implicaciones de la nanotecnología a corto o medio plazo», denuncia el documento.

El lamento es más amplio: «En general se puede afirmar que las iniciativas existentes para el impulso de la Nanotecnología son escasas y surgen de los propios científicos o han sido forzadas desde la Unión Europea», señala. Como ejemplos cita la Red Nanociencia, financiada con 30 000 euros para tres años; la celebración de la serie de conferencias internacionales «Trends in Nanotechnology», convertidas en referente internacional; e iniciativas institucionales como la creación de los institutos de Nanotecnología y de Nanobiotecnología (Parque Científico de Cataluña) en Cataluña, un Centro de Nanotecnología de Aragón con sede en Zaragoza, y la creación del Instituto de Nanotecnología y Diseño Molecular (dentro del Parque Científico de Madrid). #