RIDAA
Repositorio Institucional
Digital de Acceso Abierto de la
Universidad Nacional de Quilmes

Universidad
Nacional
de Quilmes

Pellegrini, Pablo

Biotecnología y emprendimientos : herramientas, perspectivas y desafíos

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Argentina.
Atribución - No Comercial - Sin Obra Derivada 2.5
https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ar/

Documento descargado de RIDAA-UNQ Repositorio Institucional Digital de Acceso Abierto de la Universidad Nacional de Quilmes de la Universidad Nacional de Quilmes

Cita recomendada:
Pellegrini, P. (Comp.) (2019). Biotecnología y bioemprendimientos: herramientas, perspectivas y desafios. Bernal: Secretaría de Posgrado, Universidad Nacional de Quilmes. Disponible en RIDAA-UNQ Repositorio Institucional Digital de Acceso Abierto de la Universidad Nacional de Quilmes http://ridaa.unq.edu.ar/handle/20.500.11807/3820

Puede encontrar éste y otros documentos en: https://ridaa.unq.edu.ar

Universidad
Nacional
de Quilmes

Roque Sáenz Peña 352 // Bernal
Buenos Aires // Argentina
t.: (+41 11) 4365 7100
f.: (+54 11) 4365 7101
info@unq.edu.ar

Pablo A. Pellegrini (Compilador)

Biotecnología y emprendimientos: herramientas, perspectivas y desafíos

PGD eBooks
Colección PGD eBooks

Universidad Nacional de Quilmes
Posgrado

Biotecnología y emprendimientos: herramientas, perspectivas y desafíos

PGD eBooks
Universidad Nacional de Quilmes Posgrado

Publicación de la Secretaría de Posgrado | Universidad Nacional de Quilmes

Universidad Nacional de Quilmes

Rector

Dr. Alejandro Villar

Vicerrector

Mg. Alfredo Alfonso

Secretaria de Posgrado

Mg. Nancy Díaz Larrañaga

Diploma de Posgrado en Biotecnología, Industria y Negocios

Director

Dr. Pablo A. Pellegrini

Miembros de la Comisión Académica

Mg. Darío Codner

Mg. Paulina Becerra

Lic. Cintia Carla Hernández

Dra. María L. Carbajal

Comité Asesor de la Colección PGD-eBooks

Dr. Alejandro Blanco

Dr. Daniel Busdygan

Dra. Carolina Cerrudo

Mg. Rubén Cervini

Dr. Mariano Ciafardini

Mg. Walter Chiquiar

Mg. María Eugenia Collebechi

Dr. Guido Galafassi

Lic. Ana María Heredia

Mg. Cristina Iglesias

Dr. Sergio Ilari

Dr. Diego Lawler

Mg. Alejandra Pía Nicolosi

Arq. Rodolfo Macera

Dra. Ana Bizberge

Prof. Martín Matus

Dr. Pablo Lacabana

Dra. Natalia López Castro

Dr. Mario Lozano

Mg. María Teresa Lugo

Dr. Alejandro Pardo

Mg. Héctor Paulone

Dr. Pablo A. Pellegrini

Esp. Fernando Peirano

Mg. Elisa Pérez

Prof. Maximiliano Pérez

Esp. Silvia Polinelli

Dr. Fernando Porta

Mg. Alejandra Rodríguez

Dra. Eder Romero

Abog. Ana María Saucedo

Prof. Alfredo Martín Scatizza

Dra. Selva Sena

Mg. Patricia Sepúlveda

Dr. Hernán Thomas

Mg. Cristina Wainmaier

Dr. Gustavo Zarrilli

Biotecnología y emprendimientos: herramientas, perspectivas y desafíos

Pablo A. Pellegrini

(Compilador)

Colección PGD eBooks | Secretaría de Posgrado | Universidad Nacional de Quilmes | Octubre 2019

Biotecnología y emprendimientos : herramientas, perspectivas y desafíos / Pablo A. Pellegrini ... [*et al.*] ; compilado por Pablo A. Pellegrini. - 1a ed . - Bernal : Universidad Nacional de Quilmes, 2019.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga
ISBN 978-987-558-611-6

1. Ciencia. 2. Biotecnología. 3. Emprendimiento Productivo. I. Pellegrini, Pablo A., comp.
CDD 660.6

División de Comunicación:

Esp. Alejandra Cajal

Coordinadora de la colección:

Lic. Sandra Santilli

Corrección de estilo:

Lic. Alicia Lorenzo

Idea original de diseño:

Diana Cricelli

Maquetación y diseño:

Lic. María Sol Di Lorenzo

Imagen de portada:

Lic. Victoria Maniago

2019

Licencia CC/NC/ND

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

ISBN 978-987-558-611-6

Índice

Introducción

Pablo A. Pellegrini 6

Evolución, capacidades y perspectivas futuras de las empresas biotecnológicas argentinas

Lilia Stubrin 10

Gestión estratégica de *startups* biotecnológicas

Cintia Carla Hernández y Paulina Becerra 29

Bioinformática para la creación y fortalecimiento de empresas de base tecnológica: conceptos y aplicaciones

Galo Ezequiel Balatti y Nathalia M. V. Flórez-Zapata 42

Cómo integrar los aspectos regulatorios en un bioemprendimiento

Martín A. Lema 63

De la mesada al mercado: metodologías disruptivas para la innovación en bioproyectos

Paulina Becerra 80

Factores para el desarrollo de una agenda sobre comercialización de los resultados de I+D

Darío G. Codner 100

Glosario 107

Referencias de autores 112

Cualesquiera sean los indicadores o estimaciones que se tomen, los resultados muestran que las industrias basadas en la biotecnología constituyen un factor clave del desarrollo económico. A pesar de ser relativamente recientes, las innovaciones biotecnológicas han cambiado la estructura de la industria actual (Jeon *et al.*, 2016, p. 734). Su importancia no puede ser subestimada: las compañías más importantes de biotecnología en Estados Unidos y Europa obtienen ingresos anuales de 140 mil millones de dólares (Ernst & Young, 2017). La contribución de los productos biotecnológicos a la industria estadounidense se ha estimado para 2013 en 369 mil millones de dólares, con 1,5 millones de empleos directamente vinculados (Golden *et al.*, 2015). Los sectores de la bioeconomía constituirían alrededor del 10 % del PBI de los Estados Unidos, y un porcentaje similar se daría en Europa (Carlson, 2016). La biotecnología ha conquistado, reconfigurado y creado nuevas industrias cuya presencia en el comercio internacional y en la vida cotidiana parece creciente. Pero una cuestión distinta –y central para las problemáticas que aborda este libro– es cómo llegar a esas industrias, de qué manera la biotecnología local puede convertirse en un actor que se beneficie de esa bioeconomía.

Los relatos que muestran a un científico obstinado detrás de su hallazgo hasta convertirlo en un producto que revoluciona el mercado son ciertamente seductores, pues sugieren que basta con una buena idea, sazonada con algo de audacia y bastante de perseverancia, para transformarla en un gran negocio. Pero también suelen ser relatos peligrosamente simplistas. No es que no haya casos de ese tipo, que visten la aséptica rutina de un laboratorio con la opulenta abundancia de un negocio millonario de la noche a la mañana. De hecho, en los inicios de la biotecnología moderna podemos encontrar varios ejemplos. Acaso el más recordado sea el de Genentech –con frecuencia mencionada como la primera empresa de biotecnología– que fuera fundada en 1976 por el científico Herbert Boyer y su socio capitalista Robert Swanson, que aportó apenas 1000 dólares al proyecto. Cuatro años más tarde, la compañía tenía un valor de 500 millones de dólares.

Una buena idea y un poco de audacia siempre vienen bien, pero rara vez alcanzan. El problema de esos relatos épicos es que omiten la importancia de los contextos en que se dan: solo en ciertos momentos históricos se abren ventanas tan dinámicas e intensas que le permiten a un laboratorio sembrar empresas como si fueran girasoles. A fines de la década de 1970, las novedosas técnicas de ADN recombinante generaron una revolución, al abrirse nuevas industrias y mercados capaces de explotar esos conocimientos. Unos años más tarde, el escenario era otro. La biotecnología siguió siendo fundamental en el desarrollo económico contemporáneo, pero ya no era tan fácil subirse a ese tren: grandes empresas se transformaron en actores dominantes del sector, las regulaciones se multiplicaron y, en definitiva, las barreras de entrada al juego se volvieron mucho más difíciles de atravesar.

Los desarrollos científico-tecnológicos tienen la capacidad de transformar a los mercados y a la sociedad en general, más allá de las invocaciones de moda, o incluso a pesar de ellas. El antropólogo Marc Augé recuerda que hace poco la expresión "cultura empresarial" se imponía en el lenguaje cotidiano para significar las innovaciones racionales que desde las empresas debían permear todos los ámbitos sociales. Los penosos resultados de los políticos que han apelado a esa cultura empresarial para gobernar, junto con las salidas poco solidarias que han tenido las grandes empresas en épocas de crisis, han terminado por relegar discretamente la expresión (Augé, 2013, pp. 103-104). Hoy el término "emprendedorismo" parece ocupar un espacio similar, en relatos que ubican al desarrollo tecnológico en manos de individuos voluntariosos y no ya en un Estado que invierta y planifique estratégicamente sobre la cuestión.

La razón por la que conviene cuestionar estas expresiones de moda es que hay otra forma de acercarse al emprendedorismo en áreas estratégicas como la biotecnología. Es la de concebirlo como una rama dentro de las posibilidades del desarrollo tecnológico, como una vertiente que para su concreción requiere no simplemente subirse a una ola, sino conocer una serie de herramientas que permitan conducirse con solvencia en el ámbito de los bioemprendimientos.

¿Cuáles son las formas de adquirir esas herramientas? Algunas veces se sugiere –seguramente como parte de ese relato voluntarioso– que es la propia experiencia del individuo innovador la que le dará las herramientas que lo conducirán al éxito. La experiencia propia es importante, pero limitada, y como tal dificulta el desarrollo de un juicio estratégico. Hine y Kapeleris (2006, p. 32) se preguntan hasta qué punto este retraimiento hacia la propia experiencia habrá incidido en la tasa de fracasos de las pequeñas firmas biotecnológicas.

Otra forma de buscar las herramientas que permitan desenvolverse en el mundo de los bioemprendimientos es ampliar la base de la propia experiencia incorporando conocimientos que entrelazan a la biotecnología con disciplinas como la bioeconomía y la gestión de conocimientos. De ese nodo donde se cruzan distintas disciplinas surgen los conocimientos y actividades que nutren al bioemprendedorismo con las capacidades para crear, desarrollar y comercializar productos biotecnológicos (Shimasaki, 2014, p. 45).

En esa dirección es que la Universidad Nacional de Quilmes ha comenzado a dictar en 2013 el Diploma de Posgrado en Biotecnología, Industria y Negocios. Se trata de formar, en términos de Shimasaki (2014, p. 49), un traductor multidisciplinario, con la habilidad para hablar y comprender el lenguaje de la ciencia y de los negocios. En esa línea también se inscribe este libro.

Sobre la base de estas observaciones, el propósito de este libro es contribuir a la comprensión de los vínculos entre la biotecnología y los emprendimientos. Para ello ofrece miradas actuales sobre las problemáticas, desafíos y oportunidades que se ubican en la interfaz de estos ámbitos.

En el primer capítulo, Stubrin brinda un panorama del sector, analiza la evolución de los bionegocios en Argentina e indaga en la importancia de las capacidades no tecnológicas para el futuro de las empresas de biotecnología.

Luego, Hernández y Becerra examinan los aspectos críticos en la generación de empresas biotecnológicas. Su trabajo permite distinguir

las estrategias para el desarrollo de bionegocios en relación con el nivel de madurez tecnológica alcanzado, y así contribuye a visibilizar las variables que debería considerar una empresa de base tecnológica para su consolidación.

Las tecnologías de la información se entrelazan cada vez más con las posibilidades de los bioemprendimientos. Por ello, Balatti y Flórez-Zapata despliegan en el capítulo 3 las herramientas que provienen de la bioinformática y que pueden resultar de gran interés para los negocios biotecnológicos. El texto revisa algunas de las herramientas más utilizadas en distintas aplicaciones de la bioinformática, muestra el surgimiento de empresas que las han utilizado, y pone de relieve el potencial de la bioinformática para el desarrollo de los bionegocios.

El capítulo 4 aborda una cuestión fundamental para cualquier bioemprendimiento: los aspectos regulatorios. Las agencias regulatorias imponen una serie de requisitos para garantizar la calidad y seguridad de los productos biotecnológicos, con los que muchas veces los emprendedores no saben lidiar. En este texto, Lema explica cómo incorporar esas exigencias en el mismo proceso de desarrollo del producto; así ofrece una "hoja de ruta" para que los bioemprendimientos puedan atravesar con éxito las barreras regulatorias.

Por su parte, y advirtiendo la necesidad de que los emprendimientos innovadores se adapten dinámicamente a los requerimientos y exigencias de los usuarios, Becerra explora en el capítulo 5 metodologías disruptivas para la innovación. La utilidad de tres prácticas complementarias —*Design thinking*, *Lean Start-up* y *Agile*— es analizada aquí en aras de la gestión efectiva del conocimiento, buscando generar nuevos mercados, nuevos modos de llevar la innovación a clientes y usuarios.

Por último, en el capítulo 6 Codner ofrece nuevas vías para pensar la transferencia tecnológica. Analiza la complejidad que se plantea en la explotación comercial de las innovaciones –particularmente en América Latina– e invita a explorar formas de comercializar los desarrollos tecnológicos sin imitar necesariamente los mismos canales que se emplean en los países centrales, y así ampliar las posibilidades de comercialización de los resultados de I+D.

Los vínculos entre la ciencia –la biotecnología en particular– y la industria se han desarrollado y complejizado. Precisamente por ello no se limitan a un ejercicio de voluntarismo. Los capítulos de este libro, cada uno con su perspectiva y objeto de análisis, brindan conocimientos y herramientas para desenvolverse en la interfaz de esos mundos.

Pablo A. Pellegrini

Universidad Nacional de Quilmes /
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas
y Técnicas, Argentina.

Referencias bibliográficas

Augé, M. (2013). *Futuro*. Buenos Aires: Adriana Hidalgo.

Carlson, R. (2016). Estimating the biotech sector's contribution to the US economy. *Nature Biotechnology*; *34*(3), 247-255.

Ernst & Young (2017). *Beyond borders: Biotechnology report 2017*. London: Ernst & Young LLP.

Golden, J. S.; Handfield, R. B.; Daystar, J. & McConnell, T. E. (2015). An Economic Impact Analysis of the US Biobased Products Industry: A Report to the Congress of the United States of America. *Industrial Biotechnology*, *11*(4), 201-209.

Hine, D. & Kapeleris, J. (2006). *Innovation and entrepreneurship in biotechnology, an international perspective: concepts, theories and cases*. Cheltenham: Edward Elgar.

Jeon, J.; Hong, S.; Yang, T. & Ohm, J. Y. (2016). How technological innovation affects the structure of an industry: entrepreneurship evolution in the biotechnology and pharmaceutical industry since 1980. *Technology Analysis & Strategic Management*; *28*(6), 733 -754.

Shimasaki, C. (2014). *Biotechnology Entrepreneurship: Starting, Managing, and Leading Biotech Companies*. Waltham: Academic Press.

Lilia Stubrin

Universidad Nacional de General Sarmiento; Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Centro de Investigaciones para la Transformación-Universidad Nacional de San Martín, Argentina.

Contacto: lstubrin@unsam.edu.ar

Evolución, capacidades y perspectivas futuras de las empresas biotecnológicas argentinas

Resumen

En este capítulo se analiza cómo han evolucionado los negocios biotecnológicos en Argentina en las últimas décadas y se reflexiona acerca de dos tipos de capacidades no tecnológicas cruciales para este tipo de emprendimientos: las capacidades para colaborar con otras organizaciones y las capacidades para aprovechar oportunidades de mercado. Encontramos que las firmas biotecnológicas han mostrado una dinámica de crecimiento y de innovación en diversos campos de aplicación, aunque el tamaño de este sector sigue siendo reducido en términos internacionales. Argumentamos que el crecimiento a futuro depende tanto de la construcción de capacidades científico-tecnológicas como del fortalecimiento de capacidades no tecnológicas que permitan transformar ideas en innovaciones de mercado.

Introducción

La actividad biotecnológica, estratégica para la Argentina, se ha venido desarrollando desde hace varias décadas. La larga tradición y excelencia científica en campos afines a ella (como la química, la medicina, la biología y la agronomía), y la acumulación de experiencias productivas y empresarias ligadas a lo biológico —en el caso de las semillas, las vacunas, la reproducción animal, los productos basados en técnicas de fermentación, entre otros— explican en gran medida el temprano desarrollo de la biotecnología en el país (Kreimer, 2010; Gutiérrez, 1985). En este artículo estudiamos la evolución de los emprendimientos privados en biotecnología en Argentina durante las últimas décadas sobre la base de la evidencia existente, y reflexionamos acerca de algunas capacidades no tecnológicas que las empresas necesitan desarrollar para incrementar su competitividad y supervivencia a futuro.

La biotecnología es una de las piedras angulares del despegue de la bioeconomía en el mundo. En un contexto mundial en el que la actividad biotecnológica se encuentra muy concentrada en un puñado de países tanto en términos de cantidad de empresas como de indicadores económicos (ventas, empleo) y de innovación (esfuerzos de I+D, patentes), la Argentina cuenta con una masa crítica de empresas biotecnológicas en permanente evolución, lo que resulta en una plataforma de gran relevancia para el despegue y desarrollo de la bioeconomía en el país (OECD, 2018; MINCyT, 2014, 2016a, 2016b).

Sin embargo, consideramos que la evolución de la actividad biotecnológica privada a futuro no solo depende de las capacidades científico-técnicas en la materia, sino también de la comprensión de las oportunidades y los desafíos no tecnológicos que este tipo de emprendimientos enfrentan. Por ejemplo, desde la emergencia de la primera empresa biotecnológica en la década del 70 hasta la actualidad, las condiciones para el surgimiento y la supervivencia de este tipo de negocios ha cambiado notoriamente. La vertiginosa expansión de la base de conocimiento biotecnológico ha estado acompañada de cambios institucionales (marcos regulatorios, regímenes de propiedad intelectual, etc.), económicos (incremento de demanda de alimentos, por ejemplo), financieros (aparición de capitales de riesgo, entre otros) y productivos (por ejemplo, imperativos por un modo de producción sustentable) que afectan el desarrollo de los negocios y las estrategias de las empresas en esta área. Entender y desarrollar capacidades para hacer frente a estos cambios de manera dinámica resulta central tanto para la supervivencia como para el crecimiento de las firmas biotecnológicas.

En términos teóricos, entendemos que las capacidades tecnológicas de las empresas son los recursos que estas adquieren o acumulan, necesarios para gerenciar y manejar el cambio tecnológico (Bell y Pavitt, 1993; 1995). Estas capacidades no se obtienen como un subproducto automático de las actividades de producción e inversión, sino que involucran un conjunto específico de acciones tales como tareas de investigación y desarrollo (I+D), capacitación del personal o adquisición de nueva maquinaria. Las capacidades no tecnológicas serían aquellas requeridas para llevar nuevos activos tecnológicos al mercado y para explotarlos comercialmente. Implican los conocimientos y recursos necesarios si se quiere crear mercados para nuevas soluciones tecnológicas, fijar precios a nuevos productos, establecer las condiciones para que se produzcan las transacciones de mercado y otras reglas de juego en un sentido amplio. Las capacidades no tecnológicas son complementarias de las tecnológicas, y deben evolucionar en paralelo para que las empresas puedan llevar sus ideas al mercado de forma exitosa y crecer en nichos de mercado dinámicos (Marin y Stubrin, en prensa). Sin duda, las capacidades requeridas serán específicas para cada actividad.

En este capítulo nos centramos en analizar dos tipos de capacidades no tecnológicas que son cruciales —aunque no las únicas— para el desempeño de las empresas biotecnológicas: las capacidades para colaborar con otras organizaciones y formar redes, y las capacidades para aprovechar oportunidades de mercado.

Evolución de los emprendimientos biotecnológicos en Argentina

Los antecedentes del surgimiento de la actividad privada en biotecnología en Argentina pueden encontrarse tanto en el desarrollo científico previo en campos afines a la biotecnología como en la acumulación de capacidades productivas y empresarias en actividades en las que la biotecnología encuentra un campo fértil de aplicación (p. ej. la agronomía, la industria alimenticia, la medicina, la sanidad animal) (Bisang *et al*., 2006).

En cuanto a los antecedentes científicos, la larga tradición y la excelencia en diversas disciplinas —química, medicina experimental, biología, agronomía— contribuyeron a crear la capacidad de absorción local que permitió el avance hacia la biología molecular en la década del 50. En 1957 se fundaron en el país los primeros laboratorios de biología molecular, con escaso rezago respecto a la emergencia de este campo disciplinario en el mundo. Sin embargo, no fue hasta la década del 70 que se extendió ampliamente en la agenda científica local. El primer programa de ingeniería genética y biología molecular reconocido como tal fue creado en 1981. Este programa condujo, dos años después, a la fundación del Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular (INGEBI), el primero dedicado por completo a la biología y la biología molecular en Argentina. A partir de entonces, la investigación en este campo se fue difundiendo en diferentes instituciones del país. En paralelo, la formación de recursos humanos en biología molecular se intensificó mediante cursos de posgrado, maestrías y carreras

de grado en distintas instituciones educativas nacionales (Bercovich y Katz, 1990; Kreimer, 2010).

Respecto a los antecedentes productivos, desde principios del siglo XX han surgido firmas locales dedicadas a la elaboración de bienes de origen biológico, o cuyos sistemas de producción implicaban el uso de procesos biológicos. Es el caso de semillas, vacunas, cría de animales, productos basados en técnicas de fermentación y aplicaciones de bioquímica, entre otros. La primera iniciativa privada local en el campo de la biotecnología fue llevada a cabo por la empresa farmacéutica Sidus, la cual en 1981 inauguró un departamento dedicado a I+D en biotecnología. La compañía se embarcó en el desarrollo local de interferón utilizando técnicas de ingeniería genética un año después de que las empresas estadounidenses Biogen y Genentech anunciaran que habían logrado la clonación y expresión del interferón humano en bacterias. En 1983, el departamento de biotecnología de Sidus se transformó en la firma independiente Biosidus, y se convirtió así en la primera empresa biotecnológica argentina. Tres años después, el primer estudio sobre la actividad privada en biotecnología identificó 32 compañías locales dedicadas a diversas aplicaciones biotecnológicas: proteínas recombinantes, pruebas de diagnóstico, vacunas, enzimas y mejoramiento genético de las plantas (Bercovich y Katz, 1990). Desde entonces se han realizado otros cuatro relevamientos referidos a empresas biotecnológicas locales, los que permiten dar cuenta de la evolución y el crecimiento de la actividad privada en el país (ver Cuadro 1):[1]

En 2003 se llevó a cabo la primera encuesta de empresas biotecnológicas en Argentina en el marco del proyecto "Impactos económicos de la biotecnología sobre sectores agroalimentarios y de la salud en biotecnología", desarrollado en forma conjunta por la Universidad de General Sarmiento (UNGS), el CEUR-CONICET y la Universidad Nacional de Quilmes (UNQ) (Bisang *et al*., 2006). Este relevamiento encontró 32 empresas.

En 2008, la "Segunda Encuesta Nacional de Empresas de Biotecnología" implementada por la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), oficina Buenos Aires, identificó 84 firmas (Anlló *et al.*, 2010).

En 2012 y 2014, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Argentina realizó dos encuestas nacionales destinadas a empresas biotecnológicas (MINCyT, 2014; MINCyT, 2016a). En el primer relevamiento se encontraron 178 y en el último 201 firmas.

Cuadro 1. Relevamiento de empresas biotecnológicas en Argentina

Relevamiento	Año	Empresas	Tasa crecimiento
Katz y Bercovich (1990)	1986	32	
Bisang *et al.* (2006)	2003	84	162,5
Anlló *et al.* (2010)	2008	120	42,86
MINCyT (2014)	2012	178	48,33
MINCyT (2016)	2014	201	12,92

Fuente: Elaboración propia sobre la base de relevamientos de empresas biotecnológicas en Argentina (Katz y Bercovich, 1990; Bisang *et al*., 2006; Anlló *et al*., 2010; MINCyT, 2014, 2016a).

Tomando como referencia el primero y el último relevamiento de empresas biotecnológicas en el país, encontramos que estas se han más que quintuplicado: en casi tres décadas pasaron de 32 a 201 firmas. También de acuerdo al último relevamiento, la Argentina puede ubicarse en el puesto 16 del mundo según la cantidad de empresas biotecnológicas con las que cuenta. Cabe destacar, sin embargo, que si bien el crecimiento de los emprendimientos privados en biotecnología es notable, y Argentina es el país líder en la región según este indicador –le sigue Brasil con 151 empresas– el tamaño del sector biotecnológico privado sigue siendo pequeño en términos internacionales. Los cuatro países líderes mundiales en cuanto a cantidad de empresas biotecnológicas cuentan con varias centenas de estas compañías: España lidera con 2767 firmas (2016), seguida por Estados Unidos con 2562 emprendi-

mientos (2016); Francia tiene 2008 empresas de este tipo (2016) y Corea registra 948 (OECD, 2018).

Una característica distintiva de la actividad biotecnológica es el predominio de las empresas de tamaño pequeño y mediano (OECD, 2018). Eso se observa también en la Argentina. De acuerdo a los últimos datos disponibles, el 65 % de las compañías biotecnológicas son pequeñas, 18 % medianas y 17 % grandes (en cuanto a cantidad de empleados). La mayoría de las micro y pequeñas empresas están dedicadas por entero al negocio biotecnológico o DBFs[2] y fueron creadas desde los años 2000 (MINCyT, 2014). Estas firmas han surgido fundamentalmente como *spin-offs* tanto de emprendimientos privados como de actividades científicas locales. Por ejemplo, en el caso de la provincia de Santa Fe, un tercio de las biotecnológicas han resultado de procesos de incubación de las universidades (Bisang y Stubrin, 2010). Las empresas de mayor tamaño son en su mayoría de origen farmacéutico, agrícola o industrial, que diversificaron sus líneas de negocios hacia desarrollos/productos biotecnológicos (Stubrin, 2013b).

En lo que resta de esta sección analizaremos la evolución de los emprendimientos biotecnológicos en Argentina de acuerdo a un conjunto de indicadores: sectores de aplicación, ventas, exportaciones y actividades de innovación. Por motivos metodológicos, la comparación se centrará en los tres últimos relevamientos existentes. Estos últimos estudios utilizaron la metodología sugerida por la OECD para compilar estadísticas sobre la actividad biotecnológica (OECD, 2005).

¿Qué es una empresa biotecnológica? Aspectos metodológicos

El primer paso para poder conocer cuántas empresas biotecnológicas existen en un determinado territorio es tener una definición de qué es la biotecnología así como de a qué llamamos empresa biotecnológica.

Desde la primera definición del término biotecnología acuñada por el húngaro Karl Ereky en 1919, en la cual se estableció que "todas las líneas de trabajo a partir de las cuales se producen productos basados en materias primas con la ayuda de organismos vivos", han coexistido diversas definiciones de la misma (Bull *et al*., 1982). Esto fue así hasta que en 2005 la OECD publicó la siguiente, que fue adoptada mundialmente y en la actualidad guía la compilación de las estadísticas en muchos países. La biotecnología es:

> la aplicación de la ciencia y la tecnología a los organismos vivos, así como a partes, productos y modelos de los mismos, con el objeto de alterar materiales vivos o no, con el fin de producir conocimiento, bienes y servicios (OECD, 2005).

De acuerdo a la OECD, la definición propuesta se operacionaliza e interpreta a partir de las siguientes técnicas de la biotecnología moderna:

> -*ADN (Ácido Desoxirribonucleico)/ARN (Ácido Ribonucleico)*: genómica, fármaco-genética, sondas de genes, ingeniería genética, secuenciamiento/síntesis/amplificación de DNA/RNA, perfil de expresión genética).
>
> -*Proteínas y otras moléculas*: secuenciado/síntesis/ingeniería de proteínas y péptidos (incluyendo grandes hormonas moleculares), *drugs*, proteómica, aislamiento y purificación de pro-

teínas, transmisores de señales, identificación de receptores celulares.

-*Cultivo e ingeniería celular y de tejidos*: cultivo de células/tejidos, ingeniería de tejidos, hibridación, fusión celular, vacunas/estimulantes de inmunidad, manipulación de embriones.

-*Biotecnología de procesos*: biorreactores, fermentación, biolixiviación, bioproducción de pulpa de papel, bioblanqueado, biodesulfuración, biorremediación y biofiltración.

-*Organismos subcelulares*: terapia génica, vectores virales.

-*Bioinformática*: construcción de bases de datos de genomas, secuencias de proteínas y modelización de procesos biológicos complejos, incluyendo sistemas biológicos.

-*Nanobiotecnología*: aplicaciones de herramientas y procesos de nano/microfabricación a la construcción de dispositivos para estudiar biosistemas y aplicaciones en liberación de fármacos, diagnósticos, etcétera.

A partir de esta definición, una empresa biotecnológica queda caracterizada como aquella que utiliza técnicas de biotecnología moderna (según el listado provisto arriba) en actividades de investigación y desarrollo (I+D) y en actividades productivas. Por lo tanto, si aceptamos la definición de la OECD, aquellas que solo comercializan productos biotecnológicos, o emplean insumos biotecnológicos sin realizarles ninguna otra modificación, no serían empresas biotecnológicas. Lo que importa es que utilicen algunas de las tecnologías consideradas biotecnológicas por la OECD en la fase de I+D o en la actividad productiva.

En el caso de los relevamientos de la Argentina, la definición de la OECD fue utilizada desde el realizado por la CEPAL en 2008 (Anlló *et al*., 2010) en adelante.

De acuerdo a las definiciones existentes, las firmas biotecnológicas se pueden diferenciar entre:

1) Las empresas dedicadas a la biotecnología (DBFs) definidas como firmas activas en biotecnología cuya actividad predominante involucra la aplicación de técnicas biotecnológicas en la producción de bienes o servicios y/o en la ejecución de I+D biotecnológica.

2) Las empresas de I+D biotecnológicas definidas como aquellas que realizan actividades de I+D en el área biotecnológica. Estas firmas no tienen productos biotecnológicos desarrollados o comercializados; simplemente se dedican a la I+D.

3) Las empresas que desarrollan actividades de I+D o productivas que involucran tecnologías biotecnológicas, pero esta no es su actividad principal. Típicamente son empresas de origen químico o biológico, que dedican parte de sus recursos al desarrollo o la aplicación de biotecnología como una unidad de negocios separada o como parte de las actividades de la firma.

Sectores de aplicación

La horizontalidad es una característica distintiva de la biotecnología dado que las tecnologías consideradas biotecnológicas tienen un amplio rango de aplicaciones posibles. En la Argentina un poco más de un quinto de las empresas biotecnológicas se dedican al área de salud humana (43, el 21 %). Estas compañías, junto con aquellas que se ocupan de la fertilización humana asistida (21) representan un tercio del total de las firmas argentinas en biotecnología. La salud y la reproducción animal constituyen en conjunto otro 25 % de las empresas (16 de salud animal y 34 de reproducción animal). Luego, las vinculadas a las actividades de la agroindustria representan otro 28 % de las empresas. Estas se pueden dividir entre aquellas dedicadas a la producción de inoculantes (13 %, 26 firmas), el desarrollo de nuevas semillas (9 %, 18 firmas) y la micropropagación vegetal (el 6 %, 12 firmas). Finalmente, las productoras de insumos industriales aglutinan el 10 %, con 21 empresas (MINCyT, 2016a) (ver Cuadro 2 y apartado "¿A qué se dedican las empresas biotecnológicas argentinas?").

¿Cómo ha evolucionado esta distribución sectorial en el tiempo? ¿Ha cambiado? La evidencia nos muestra que desde 2008 se ha producido un crecimiento de los emprendimientos dedicados a biotecnología en seis de las ocho áreas de aplicación. Solo en fertilización humana y en inoculantes observamos una caída de la cantidad de empresas, aunque en un porcentaje relativamente menor. En la producción de inoculantes la reducción ha sido de 29 a 26 empresas y en fertilización humana, de 22 a 21 empresas. En las otras áreas de aplicación, el crecimiento de empresas se ha dado pero de forma asimétrica. En un conjunto de sectores la cantidad de compañías al menos se duplicó. Tal es el caso de las firmas en la actividad de insumos industriales, que aumentó de 5 a 21 (320 %), en salud animal de 6 a 16 (166 %), en reproducción animal de 14 a 34 (142 %) y en micropropagación vegetal de 6 a 12 (100 %). Luego, en salud humana la cantidad de empresas creció un 79 % (24 a 43) y en semillas un 28 % (de 14 a 18).

Cuadro 2. Distribución de empresas biotecnológicas argentinas según sector de actividad, por relevamiento realizado

Sector de aplicación	2008	2012	2014
Salud humana	24 (20 %)	45 (25 %)	43 (21 %)
Fertilización humana	22 (18,3 %)	20 (11 %)	21 (11 %)
Salud animal	6 (5 %)	16 (9 %)	16 (8 %)
Reproducción animal	14 (11,7 %)	25 (14 %)	34 (17 %)
Semillas	14 (11,7 %)	15 (9 %)	18 (9 %)
Inoculantes	29 (24,17 %)	31 (17 %)	26 (13 %)
Micropropagación vegetal	6 (5 %)	10 (6 %)	12 (6 %)
Insumos Industriales	5 (4,17 %)	16 (9 %)	21 (10 %)
Otros			10 (5 %)

Fuente: Elaboración propia sobre la base de relevamientos de empresas biotecnológicas en Argentina (Anlló *et al*., 2010; MINCyT, 2014, 2016a).

¿A qué se dedican las empresas biotecnológicas argentinas?

En Argentina encontramos desarrollos biotecnológicos vinculados a las siguientes áreas:

-*Micropropagación vegetal*: la propagación clonal se utiliza para multiplicar especies que tienen características o rasgos deseables en términos de crecimiento, resistencia, adaptabilidad, etc. Las empresas locales realizan micropropagación en caña de azúcar, *berries*, cultivos forestales, entre otros.

-*Semillas*: la mayoría de las firmas de semillas aplica técnicas de la biotecnología moderna (p. ej. marcadores moleculares o secuenciación) en los procesos de fitomejoramiento de semillas. La utilización de otras técnicas, como la transgenia, es menos difundida en el ámbito de las empresas locales.

-*Reproducción animal*: existe una masa crítica de empresas que dominan técnicas de extracción, selección y sexado de semen, fertilización *in vitro* e implante de embriones en bovinos, ovinos y equinos. Complementariamente, unas pocas cuentan con capacidad de clonación de animales (ovinos, cabras, bovinos y porcinos).

-*Salud humana*: la mayoría de las empresas argentinas se dedica a la producción de medicamentos y reactivos de diagnóstico, mientras que una porción menor se concentra en estudios y terapias génicas.

-*Salud animal*: estas firmas producen vacunas, kits de diagnóstico y uso de técnicas de biotecnología moderna en la producción de productos sanitarios convencionales.

-*Fertilización humana*: empresas dedicadas a los procesos de fertilización humana a partir del uso de técnicas de fertilización *in vitro*.

-*Inoculantes*: esta actividad es realizada en el ámbito local por empresas de diverso tamaño, y está concentrada mayormente en soja, pero también se extiende a otros cultivos como girasol, arveja, maní, poroto, garbanzo y forrajeras.

-*Insumos industriales*: estas compañías se dedican a lo que se denomina "biotecnología blanca": utilizan organismos vivos o enzimas (en algunos casos recombinadas) para obtener productos degradables, generar otras transformaciones orgánicas para mejorar la eficiencia de procesos productivos y/o reducir desechos asociados con las producciones industriales. La mayoría de estos insumos se concentra en la industria alimenticia.

Fuente: MINCyT (2014)

Ventas biotecnológicas

En términos de ventas, las empresas biotecnológicas argentinas crecieron durante el período analizado (ver Cuadro 3). Entre 2008 y 2014, sus ventas totales se triplicaron (pasaron de 4500 a 14979 millones de dólares), mientras que las ventas de productos y servicios biotecnológicos se duplicaron (de 1000 a 2136 millones de dólares). No obstante, la ratio entre ventas biotecnológicas y ventas totales de las empresas cayó en el período de 21 % a 14 %. La razón de esta caída se debe al gran crecimiento de la suma de ventas totales de las empresas entre 2012 y 2014 (en promedio se expandieron 477 %), mientras que las ventas biotecnológicas solo aumentaron en promedio 0,63 % (ver Cuadro 4).

La desagregación sectorial nos permite ver además que el mayor crecimiento de productos biotecnológicos se produjo justamente en sectores cuyo peso relativo es muy menor en el volumen total de ventas biotecnológicas argentinas (ver Cuadro 5). Tal es el caso de los correspondientes a fertilización humana, reproducción animal y micropropagación vegetal, cuyas ventas de biotecnológicos crecieron más del 1 % entre 2012 y 2014, pero que entre los tres no llegan a representar 1 % de las ventas totales biotecnológicas del país.

Un análisis sectorial más minucioso nos permite observar que el de semillas es el sector que tiene el mayor peso en las ventas biotecnológicas en Argentina. La gran expansión de la soja en el período bajo estudio sumada al impulso innovador de esta área explican seguramente el peso y la dinámica de esta actividad, que junto a la producción de inoculantes y a la micropropagación justifican tres cuartas partes de las ventas biotecnológicas totales (MINCyT, 2014; Marin y Stubrin, 2017). Las empresas de salud humana representan el segundo sector más relevante en términos de ventas (en 2008 y 2014 explicaron el 8,69 % y 12,22 % del total, respectivamente), seguidos por los dedicados a salud animal e insumos industriales (cada uno significa alrededor del 6 % del total de ventas).

Cuadro 3. Evolución de las ventas totales y biotecnológicas de las empresas biotecnológicas argentinas (en millones de dólares y %)

	2008	2012	2014
Ventas totales	4500	6679	14 979
Ventas biotecnológicas	1000	2105	2136
Ventas biotecnológicas / Ventas totales	21	32	14

Fuente: Elaboración propia sobre la base de relevamientos de empresas biotecnológicas en Argentina (Anlló *et al*., 2010; MINCyT, 2014, 2016a).

Cuadro 4. Evolución de las ventas totales y biotecnológicas de las empresas biotecnológicas argentinas por sector (en millones de dólares y %)

Sector	Ventas totales			Ventas biotecnológicas		
	2012	2014	Variación (2012-2014) (%)	2012	2014	Variación (2012-2014) (%)
Salud humana	1231	1097	-10,92	167	261	0,56
Fertilización humana	21	32	54,89	2	6	1,48
Salud animal	220	234	6,26	123	119	-0,03
Reproducción animal	20	68	247,64	6	13	1,19
Semillas	4910	9607	95,67	1640	1507	-0,08
Inoculantes	105	176	67,53	64	82	0,28
Micropropagación vegetal	50	398	694,25	5	12	1,28
Insumos industriales	122	3352	2657,97	97	132	0,36
Promedio			476,66			0,63

Fuente: Elaboración propia sobre la base de relevamientos de empresas biotecnológicas en Argentina (MINCyT, 2014, 2016a).

Cuadro 5. Evolución de la participación sectorial en el total de las ventas biotecnológicas (en %)

	2008	2012	2014
Salud humana	8,69	7,93	12,22
Fertilización humana	3,71	0,11	0,31
Salud animal	6,75	5,82	5,59
Reproducción animal	0,46	0,28	0,62
Semillas	68,93	77,93	70,57
Inoculantes	5,42	3,03	3,87
Micropropagación vegetal	0,26	0,25	0,59
Insumos industriales	5,74	4,61	6,2
Otros			0,02

Fuente: Elaboración propia sobre la base de relevamientos de empresas biotecnológicas en Argentina (Anlló *et al*., 2010; MINCyT, 2014, 2016a).

Exportaciones biotecnológicas

Las empresas biotecnológicas argentinas venden parte de sus productos y servicios al exterior. Las estadísticas indican que el valor en dólares de las exportaciones de productos biotecnológicos se expandieron 154 % entre 2003 y 2014, de 261 a 403 millones de USD. Las ventas biotecnológicas externas representaron el 21 % de las exportaciones totales de estas firmas en 2012, y el 19 % de las ventas biotecnológicas de estas empresas en 2014. El pico histórico de participación de las exportaciones biotecnológicas sobre las ventas biotecnológicas totales se dio en 2008, cuando estas representaron un poco más de un cuarto de las mismas (26 %) (ver Cuadro 6).

En cuanto a la participación de los sectores en las exportaciones de productos biotecnológicos, las áreas de aplicación que exhiben mayor valor de las ventas externas son semillas y salud humana (ver Cuadro 7). Semillas incrementó las ventas entre 2008 y 2014 de 157 a 278 millones de USD, y llegó a representar el 69 % de las exportaciones en 2014. Las de salud humana constituyen un poco menos de la mitad de las exportaciones de semillas, 120 millones de USD en 2014, y muestran también un incremento en el período analizado (el sector exportaba 43 millones de USD en 2008). En 2014, estos fueron los dos sectores más significativos en cuanto a ventas externas, dado que el peso de las exportaciones del resto ascendió en total a 4,8 millones de USD, representando el 12 % de las exportaciones. Cabe destacar que la distribución sectorial observada para 2014 difiere de los relevamientos anteriores, en los que salud animal, inoculantes e insumos industriales tuvieron un peso significativamente mayor. Para 2012, las exportaciones biotecnológicas de salud animal representaron el 9,16 % del total (29 millones de USD), las exportaciones de inoculantes alcanzaron el 6,95 % (22 millones de USD) y las de insumos industriales significaron el 21,16 % (67 millones de USD). En 2014, en cambio, los tres sectores explicaron en total el 1,21 % de las exportaciones (4,88 millones de USD). Esta caída en la diversificación de las ventas al exterior resulta notoria. Es importante estudiar la evolución a futuro para poder identificar si ello se debe a un año excepcional, o significa un cambio en el patrón exportador del conjunto del sector.

Cuadro 6. Evolución de las exportaciones totales y biotecnológicas de las empresas biotecnológicas argentinas (en millones de dólares y %)

	2008	2012	2014
Exportaciones totales	1717	1591	s.d.
Exportaciones biotecnológicas	261	319	403
Exportaciones biotecnológicas/ Exportaciones totales	15	21	s.d.
Exportaciones biotecnológicas/ Ventas biotecnológicas	26	15	19

Fuente: Elaboración propia sobre la base de relevamientos de empresas biotecnológicas en Argentina (Anlló *et al*., 2010; MINCyT, 2014, 2016a).

Cuadro 7. Evolución de la participación sectorial en el total de las exportaciones biotecnológicas (en millones de USD y %)

Actividad	2008		2012		2014	
	Exportaciones biotecnológicas	Participación	Exportaciones biotecnológicas	Participación	Exportaciones biotecnológicas	Participación
Salud humana	43	16,72	62	19,58	120	29,78
Fertilización humana	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Salud animal	5	1,94	29	9,16	0,08	0,02
Reproducción animal	0,07	0,03	0,5	0,16	0,04	0,01
Semillas	157	61,05	136	42,96	278	69,00
Inoculantes	8	3,11	22	6,95	0,8	0,20
Micropropagación vegetal	0,1	0,04	0,1	0,03	0	0,00
Insumos industriales	44	17,11	67	21,16	4	0,99
	257,17	100,00	316,6	100,00	402,92	100,00

Fuente: Elaboración propia sobre la base de relevamientos de empresas biotecnológicas en Argentina (Anlló *et al*., 2010; MINCyT, 2014, 2016a).

Actividad de innovación

En la actividad biotecnológica, la capacidad de innovar determina en gran medida tanto la competitividad como la supervivencia de las firmas. Ello es más así en contextos en que los mercados se encuentran liberados y las empresas están expuestas a la competencia internacional.

Si tomamos la evolución del monto invertido por las empresas en actividades de I+D, vemos que es positiva. Los esfuerzos innovadores de estas firmas se han más que duplicado en el período 2003-2014, pasando de 44 a 90 millones de USD (ver Cuadro 8). Estos niveles de inversión representaron alrededor del 4 % de las ventas en los años estudiados. ¿Cómo podemos interpretar estos valores?

En términos nacionales estamos hablando de un sector muy innovador. El porcentaje observado de inversión en I+D sobre ventas para el sector manufacturero en 2012 fue de 1,43 %, significativamente inferior al encontrado para las empresas biotecnológicas ese mismo año (3,8 %) (MINCyT, 2014). Sin embargo, en perspectiva internacional ese monto está aún muy por debajo del aportado en los países líderes. En 2014, las empresas biotecnológicas en Estados Unidos invirtieron 38565 millones de dólares mientras que la inversión de este tipo de empresas en Francia fue de 2912 millones de dólares. Si comparamos con países similares en cuanto a la cantidad de empresas, vemos que en términos internacionales la inversión en Argentina es baja. Polonia, que cuenta con 185 empresas, invirtió en 2015 por encima del 40 % más que Argentina (129 millones de USD).

Cuadro 8. Evolución de esfuerzos de innovación en actividades de I+D (en millones de USD y %)

Año	2008	2012	2014
Inversión en I+D	44[1]	80[1]	90[2]
Inversión en I+D/ Ventas biotecnológicas	4,4	3,8	4,2

Fuente: Elaboración propia sobre la base de relevamientos de empresas biotecnológicas en Argentina (Anlló *et al*., 2010; MINCyT, 2014, 2016a).

Notas: [1]Inversión I+D total de la empresa, [2]Inversión I+D biotecnológica.

En cuanto a la distribución sectorial de los esfuerzos en I+D, las empresas de semillas y salud humana explican alrededor del 85 % del total observado para las firmas argentinas. En 2014, el sector semille-

ro representó el 65 % de la inversión en I+D, mientras que el de salud humana significó el 20 %. El tercer sector más relevante en cuanto a inversión en actividades de I+D es el de inoculantes. Desde 2008 a 2014 incrementó su participación de 2,51 % a 6,2 %. La salud animal y los insumos industriales representan alrededor del 3 % de la inversión total en I+D. Finalmente, las actividades de micropropagación vegetal, reproducción animal y fertilización humana participaron en proporciones menores al 2 % del total (ver Cuadro 9).

Cuadro 9. Evolución de la participación sectorial en la inversión de actividad de I+D

	2008	2012	2014
Salud humana	25,10	28,25	19,9
Fertilización humana	0,99	0,54	0.2
Salud animal	3,83	2,98	3
Reproducción animal	3,18	1,82	1,2
Semillas	63,22	58,91	65
Inoculantes	2,51	4,07	6,2
Micropropagación vegetal	0,96	1,27	1,6
Insumos industriales	0,21	2,09	2,9

Fuente: Elaboración propia sobre la base de relevamientos de empresas biotecnológicas en Argentina (Anlló *et al.*, 2010; MINCyT, 2014, 2016a).

Los esfuerzos de innovación son un elemento central para la construcción de las capacidades científico-tecnológicas de las firmas. Sin embargo, otro conjunto de capacidades no estrictamente tecnológicas resultan fundamentales para el éxito de las mismas en el mercado. En la sección que sigue examinamos algunas de ellas.

Biotecnología y capacidades no tecnológicas

En este apartado analizamos dos tipos de capacidades no tecnológicas que son centrales para el desarrollo y las perspectivas futuras de las empresas biotecnológicas: las capacidades para participar en redes y las capacidades para aprovechar oportunidades de mercado.

Capacidad para participar en redes

Desarrollar capacidades que le permitan a las firmas colaborar e intercambiar recursos y conocimiento con terceros es crucial en el mundo de la biotecnología. Ello se explica por dos motivos centrales: a) la base de conocimiento en que se asienta la biotecnología es cada vez más amplia y compleja, lo que hace que sea muy difícil que todo el conocimiento se concentre bajo "un mismo techo" (Powell *et al*., 1996), y b) la velocidad del cambio técnico se produce a un ritmo vertiginoso. Estos motivos hacen que, por un lado, la competitividad de las empresas dependa en gran medida de la capacidad y la rapidez con que las mismas puedan incorporar nuevo conocimiento, y que, por otro lado, realizar procesos de aprendizaje y desarrollar nuevas tecnologías de forma aislada sea altamente riesgoso y costoso para las firmas. La mejor estrategia es, entonces, convertirse en empresas en red.

Los acuerdos en los que participan las compañías para intercambiar o desarrollar nuevo conocimiento o acceder a recursos se denominan "alianzas estratégicas". Este tipo de cooperaciones pueden definirse como "arreglos voluntarios entre organizaciones que implican el intercambio, el uso común o el co-desarrollo de productos, tecnologías y/o servicios" (Gulati, 1998). Entre las alianzas estratégicas podemos incluir los acuerdos de I+D, las licencias, las transferencias de conocimiento, entre otras. El punto central es que estas son temporarias y voluntarias, y que las partes no pierden su identidad como organizaciones independientes, lo cual diferencia a las alianzas estratégicas de las fusiones y adquisiciones, por ejemplo.

La evidencia nos muestra que en biotecnología los acuerdos vinculados a la realización de actividades de I+D tienden a ser el "*ticket* de admisión" para otro tipo de colaboraciones, como por ejemplo, aquellas vinculadas al acceso a recursos financieros y activos complementarios que les permitan a las empresas llevar desarrollos al mercado (Powell *et*

al., 1996). La extensión y frecuencia de las colaboraciones en biotecnología terminan generando un complejo entramado de cooperaciones entre diversos tipos de actores: empresas, universidades, institutos públicos de investigación, laboratorios y capitales de riesgo que se vinculan unos con otros por diferentes motivos (Bartley, Freeman, Hybels, 1992; Shan *et al*., 1994; Koput *et al*., 1997; Owen-Smith y Powell, 2004; Powell *et al*., 1996, 2005). Las vinculaciones entre universidades y empresas para el codesarrollo o la comercialización de resultados de la investigación son muy frecuentes en este campo. También las alianzas que se establecen entre las empresas biotecnológicas de tipo DBFs y los capitales de riesgo son frecuentes en los países centrales.

Por ejemplo, el caso de la investigación y el desarrollo de anticuerpos monoclonales en los últimos 30 años puede entenderse como la evolución de una red colaborativa e interorganizacional en la que los lazos de la red son proyectos de I+D. Entre 1985 y 2014, sobre un total de 2643 proyectos de I+D en esta área, 1082 tenían características colaborativas. Se registran 853 organizaciones que participaron en los proyectos conjuntos de I+D a través de diversas modalidades de cooperación. Solo un subconjunto relativamente pequeño de entidades nunca establecieron cooperaciones con otros agentes (Kong *et al*., 2017).

Sobre la base de la evidencia correspondiente al desarrollo de la actividad biotecnológica en los países centrales se puede observar además la existencia de una relación entre la participación de las empresas en redes de alianzas estratégicas y su *performance*. Esta evidencia demuestra que la *performance* de las empresas biotecnológicas (en términos de crecimiento) se ve favorecida por su mayor centralidad en las redes interorganizacionales de alianzas estratégicas. Por mayor centralidad entendemos un mayor grado relativo de vinculación con otros actores de la red, lo que permitiría el acceso a más cantidad de recursos. Por lo tanto, el crecimiento de las firmas estaría positivamente asociado a la capacidad de las mismas para manejar un *portfolio* diversificado de alianzas de colaboración que involucre diferentes proyectos en distintos estados de desarrollo. La evidencia es concluyente en cuanto a que la iniciación de las empresas en actividades de colaboración es lo que estimula el proceso de crecimiento (y no al revés) (Powell *et al*., 1991; 1996; 2005).

La geografía de las vinculaciones es también un aspecto importante que puede potenciar el rendimiento de las empresas. En el Boston Biotechnology Cluster —un *cluster* líder en el campo biotecnológico mundial— se observa una alta frecuencia tanto de colaboraciones entre organizaciones miembros del mismo y ubicadas en la región, como de cooperaciones con agentes ubicados en otras regiones y países (Owen-Smith y Powell, 2004). Este caso ilustra que, aun en un *cluster* de excelencia científica y tecnológica, las interacciones no están completamente localizadas. Por el contrario, la participación de las empresas en acuerdos de I+D con organizaciones de otras regiones es entendida como una forma de acceder a conocimiento, recursos y *know-how* complementario que probablemente no se encuentre en el ámbito local (Fontes, 2003; Rees, 2005; McKelvey, 2005).

De acuerdo con estos hallazgos, un estudio exhaustivo sobre las motivaciones por las cuales las empresas biotecnológicas participan de cooperaciones con terceros y sobre las características de los socios que eligen colaborar, demuestra que las empresas aprovechan las colaboraciones para encontrar diversidad y conectarse con agentes diferentes a ellas, lo que repercute en una red que se transforma en un reservorio de conocimiento, habilidades y recursos (Powel *et al*., 2005).

Es importante resaltar que el grueso de nuestro conocimiento sobre los patrones de colaboración en biotecnología se concentra en evidencia de países centrales. Sin embargo, algunos estudios han comenzado a investigar tales patrones en países donde la biotecnología tiene un desarrollo medio o bajo en términos internacionales. Esta evidencia muestra que en estos otros contextos las empresas biotecnológicas también son proclives a operar en red. Una característica en común entre estas regiones es que las compañías tienden a internacionalizar tempranamente sus vinculaciones (Fontes, 2005; Rees, 2005; McKelvey *et al*., 2003; Gilding,

2008; Belussi *et al.*, 2008). En algunos casos, la internacionalización de las colaboraciones es tal que supera las cooperaciones que se producen en el ámbito local. Por ejemplo, en Portugal las empresas biotecnológicas llevan a cabo más acuerdos de I+D con organismos extranjeros que con sus pares locales (Fontes, 2003; 2005). El *cluster* biomédico en Vancouver (una región periférica de Canadá) también reporta que la mayoría de los acuerdos de I+D que establecen las empresas son con organizaciones fuera del *cluster* local (Rees, 2005). Evidencia empírica similar puede encontrarse también entre las empresas biotecnológicas suecas especializadas en biociencia (McKelvey *et al.*, 2003) y el *cluster* biomédico en Melbourne (Australia) (Gilding, 2008).

En el caso de Argentina, se ha detectado que en el período 2003-2008, 51 de 59 firmas relevadas han establecido vínculos formales para realizar actividades relacionadas con la creación y transferencia de conocimiento, producción y comercialización. El motivo principal por el que las empresas acuerdan colaboraciones está vinculado con la adquisición, transferencia o creación de conocimiento: 238 de 275 colaboraciones (86 %) son acuerdos de I+D y licencias. Las licencias predominan fundamentalmente entre las empresas de semillas, mientras que los acuerdos de I+D son comunes a todos los campos en los que se aplica la biotecnología. Estas cooperaciones son tanto locales (146 acuerdos) como internacionales (90 acuerdos). En Argentina, las empresas colaboran fundamentalmente con universidades e instituciones de investigación (91 % de las colaboraciones locales). En cambio, solo 9 de los 146 acuerdos con organizaciones en el país se establecieron con empresas locales. Las colaboraciones con organizaciones en el extranjero fueron realizadas tanto con empresas (50 acuerdos) como con instituciones científico-tecnológicas (40 acuerdos). Un dato interesante es que la mayoría se realizó con entidades localizadas en Europa y Estados Unidos (el 59 % de los acuerdos). En cuanto a la relación entre los patrones de colaboración y la capacidad de innovación de las empresas, se encontró una importante correlación entre la capacidad de las firmas de introducir innovaciones de producto y proceso en el mercado, e incluso de patentar, y la participación en alianzas estratégicas (Stubrin, 2013a; 2013b).

Los patrones de colaboración de las empresas biotecnológicas argentinas en el ámbito local merecen algunas reflexiones, sobre todo a la luz de su posible relación con la capacidad de innovar de las compañías. Por un lado, el hecho de que la mayoría de las cooperaciones en el nivel local se produzcan con actores del sistema científico tecnológico no es sorprendente, dado que esta es precisamente una característica de la manera como se desarrolla la actividad biotecnológica en el mundo. Sin embargo, otros estudios recientes indican que la cantidad de colaboraciones público-privadas que se producen en Argentina está muy por debajo de las potenciales. Ello se explica fundamentalmente por las características de funcionamiento del sistema científico, la falta de masa crítica y los incentivos para colaborar. Se argumenta que la agenda científica en muchos casos está disociada de las necesidades tecnológicas de la industria; que la promoción profesional en la actividad científico-tecnológica está sesgada hacia las publicaciones científicas con pocos incentivos hacia la colaboración con el sector privado y el desarrollo tecnológico. Asimismo, que si bien el número de grupos de I+D en biotecnología ha crecido en la última década, en general se trata de grupos pequeños que en conjunto muestran una gran variedad temática, pero individualmente tienen baja escala y escasez de recursos (MINCyT, 2016b). A estos motivos se debe agregar la necesidad de conocimiento acerca de cómo construyen las empresas sus capacidades para colaborar, y de qué manera se puede contribuir al desarrollo de las mismas.

Por otro lado, la escasa colaboración entre iniciativas privadas en biotecnología en el ámbito local es una característica que no está presente en los países líderes en el área, donde la cooperación entre empresas es muy frecuente. Las razones de esa falta pueden ser de distinto tipo: tecnológicas, de mercado y de confianza. Entre las tecnológicas, puede ocurrir que las empresas locales tengan bases de conocimiento demasiado similares o demasiado disímiles, por lo que la colaboración entre ellas no resulta atractiva (Ahuja y Katila, 2001; Mowery *et al*., 1996; Gulati y Gargiulo, 1999; Duysters y Shoenmakers, 2006). La competencia en el nivel local —sobre todo en actividades donde hay pocas empresas locales— puede ser otro factor de peso

que impide la colaboración. Este argumento parecería tener bastante asidero para el caso argentino (Stubrin, 2013a). Vinculado con ello, la construcción de confianza es fundamental para la colaboración, sobre todo cuando involucra compartir información estratégica con terceros. Los aspectos culturales en general y de cultura organizacional en particular pueden jugar un rol decisivo en la propensión a construir esta confianza. Conocer más sobre las causas de la falta de colaboración en el nivel local y construir capacidades en ese sentido es una tarea a futuro.

Capacidades para aprovechar oportunidades de mercado

La experiencia histórica de los países ya desarrollados nos enseña que es en el inicio de las revoluciones tecnológicas cuando se maximizan las oportunidades para entrar a nuevos sectores y crear nuevos nichos de mercado (Pérez, 1983). En Inglaterra, por ejemplo, en la primera revolución industrial se aprovecharon las oportunidades dadas por la mecanización de la industria del hilado y el tejido de algodón, junto con el uso de los canales y de los molinos de agua. Por su parte, Alemania y Estados Unidos inauguraron la era del acero, la electricidad y la ingeniería pesada; en épocas más recientes los llamados "Tigres Asiáticos" capitalizaron los avances en las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) para desarrollar nuevos mercados de microelectrónica y comunicaciones. ¿Cuál es la próxima revolución tecnológica que les permitiría a los países aún no desarrollados poder posicionarse de manera privilegiada en nuevos mercados? Si bien todavía no se puede responder a esta pregunta con exactitud, se sabe que el desarrollo de nuevos campos científicos como la biotecnología, abre renovadas oportunidades de desarrollo de nuevos mercados que los países pueden aprovechar.

No obstante, pensando en el nivel de la firma, aun en actividades relativamente más incipientes como la biotecnológica muchos de los mercados donde esta tecnología puede jugar un rol clave ya se encuentran ocupados por pocos actores internacionales que en general proveen soluciones estandarizadas. Estos mercados tienden a estar bien consolidados, concentrados y poseen altas barreras de entrada. Pensemos por ejemplo en el de los transgénicos: este es un mercado dominado por un puñado de empresas trasnacionales a escala mundial, en el cual las barreras de entrada tecnológicas —y fundamentalmente financieras y regulatorias— son decisivas para el ingreso de nuevos jugadores (Schenkelaars *et al*., 2011; Bonny, 2017).

En paralelo, en las últimas décadas nos encontramos ante un importante cambio en los mercados y en las demandas de los consumidores (Marin *et al*., 2015a). Por un lado, la población mundial en ascenso junto con el creciente imperativo de crecimiento sustentable y sostenible, genera oportunidades para el desarrollo de nuevas soluciones que permitan aumentar los niveles de productividad y producir de manera más eficiente y amigable con el ambiente. Por otro lado, la demanda de productos menos estandarizados, con mayores grados de variedad y de más calidad, se ha extendido más allá de la manufactura y ha generado la oportunidad para abrir nuevos nichos de mercado vinculados a la alimentación, la salud y los recursos naturales en general. Estos cambios en la demanda abren nuevas oportunidades para innovar y desarrollar segmentos de mercado basados en soluciones biotecnológicas novedosas (Marin y Stubrin, en prensa).

En este contexto, ¿qué tipo de nichos de mercado podrían aprovechar empresas locales en un nuevo paradigma científico-tecnológico y productivo como la biotecnología? ¿Qué posibilidades tienen las empresas locales de entrar en mercados ya ocupados por grandes multinacionales? ¿Existen más chances de competir en nuevas porciones de mercado asociadas a problemáticas locales o regionales? Estos son algunos de los interrogantes que las empresas deben responder cuando planean entrar o crecer en el mundo de la biotecnología.

En este nuevo escenario mundial, poder identificar nichos potenciales no es trivial. La evidencia nos muestra que una posibilidad para encontrarlos radica en crear alternativas o trayectorias novedosas de mercado basadas en nuevos desarrollos tecnológicos que atiendan problemáticas locales, y que en algunos casos puedan también convertirse en

productos de exportación a países con problemáticas semejantes. Esto puede verse de manera muy clara en las actividades vinculadas a los recursos naturales. El conocimiento biotecnológico aplicado a soluciones en el ámbito de la agricultura, la maricultura o el tratamiento de suelos puede aprovecharse para satisfacer demandas muchas veces no atendidas por grandes empresas internacionales por falta de escala o por desconocimiento. Sabemos que muchas de las problemáticas que enfrentan los recursos naturales son contexto-específicas, y las soluciones estandarizadas provistas mundialmente pueden no resultar las adecuadas. En este contexto, las empresas locales pueden tener ventajas para conocer estas demandas y generar desarrollos *ad hoc* para poder satisfacerlas.

El caso de la agricultura en Argentina nos muestra cómo empresas locales de semillas desarrollan su ventaja competitiva sobre la base de la provisión de diversidad. Es decir, no basan su oferta tecnológica y productiva en productos estandarizados (como es el caso de los eventos transgénicos) sino en la innovación en variedades de semillas que se adaptan a las necesidades de cada lugar. Este modelo de negocio que adoptaron las firmas locales —las cuales han podido incluso internacionalizarse— se ha desarrollado con un énfasis diferente al de las grandes empresas multinacionales. Las compañías locales construyen ventajas competitivas a partir de conocer y explotar la tecnología disponible, el conocimiento local y el contexto regulatorio e institucional (ver *El caso de Don Mario*) (Marin *et al*., 2015b).

El caso de Don Mario

La empresa Don Mario, de capitales argentinos, se dedica al desarrollo de semillas. Su principal producto son las semillas de soja. Desde su fundación en 1982 ha experimentado un proceso de crecimiento que la ha llevado a obtener una participación significativa no solo en el mercado argentino de semillas de soja, sino también en los más importantes de América Latina. La empresa, con subsidiarias en Brasil, Bolivia, Uruguay, Paraguay y Estados Unidos, posee cerca del 50 % del mercado de soja argentino, aproximadamente el 25 % del total del mercado brasilero y se estima que el 25 % del total del mercado de soja en Latinoamérica. Además, el 20 % de la producción mundial de soja pertenece a la genética de Don Mario.

¿Cuál es su estrategia de mercado? Don Mario es una empresa de semillas altamente innovadora que no participa de forma deliberada en el negocio del desarrollo de eventos transgénicos. La decisión de no entrar en el mercado de transgénicos no se explica estrictamente por su falta de capacidad tecnológica, sino por los significativos costos que conlleva cumplir con los requisitos regulatorios de bioseguridad y patentamiento de estos eventos. Sin embargo, la compañía desarrolla semillas mejoradas mediante la tecnología de cruzamiento utilizando avanzadas herramientas biotecnológicas y de bioinformática, y posee una compleja red de experimentación de variedades distribuida en distintos países sojeros del mundo: Argentina, Brasil, Paraguay, Uruguay, Bolivia, Estados Unidos, Sudáfrica y algunos países europeos.

¿Qué le provee a las empresas? Las innovaciones de Don Mario permiten obtener significativas mejoras genéticas en semillas que repercuten en aumentos de rindes —se estima que el rinde promedio de las variedades de soja de Don Mario se incrementó alrededor de 1,6 % por año en el período 1998-2013, y el incremento del rinde total para ese mismo período ha sido de 22,84 %—, resistencia a enfermedades y plagas, y cambios en los hábitos de crecimiento de los cultivares, entre otros.

Fuente: Marin *et al*. (2015b), Marin y Stubrin (2017).

En el caso de la minería también conocemos ejemplos de empresas que han generado desarrollos a partir de demandas asociadas a problemáticas locales, pero que luego han podido internacionalizarse (Stubrin, 2017; Benavente y Goya, 2011). Por ejemplo, la empresa biotecnológica Aguamarina en Chile encontró un nicho de mercado asociado a la producción de biotecnológicos para la industria minera. A raíz del conocimiento de las necesidades de la producción minera local, la empresa identificó áreas como la corrosión de origen biológico, el material particulado o la biolixiviación, donde pudo aportar y generar oportunidades de negocio a partir del desenvolvimiento de nuevas soluciones biotecnológicas. En la actualidad sus clientes son mineras tanto locales como internacionales. En el proceso de expansión de su negocio, la empresa ha desarrollado un conjunto de capacidades no tecnológicas como aprender a negociar con multinacionales, fijar el precio a sus productos, resolver cuestiones regulatorias y de propiedad intelectual, entre otros.

En resumen, parece haber oportunidades para desarrollos innovadores que permiten a empresas locales entrar en cadenas de valor y ocupar nuevos espacios. El desarrollo de las energías renovables traerá seguramente importantes nichos para la innovación. Sin embargo, tanto el entendimiento de esas oportunidades como el desarrollo de capacidades para explotarlas resultan cruciales.

Reflexiones sobre perspectivas futuras

La actividad de biotecnología privada en Argentina está en proceso de expansión desde hace varias décadas. La evidencia cuantitativa nos muestra que hay cada vez más emprendimientos en diferentes aplicaciones de la biotecnología, que estos destinan un saldo cada vez mayor de sus ventas a la exportación y que sus esfuerzos de innovación son crecientes. Sin embargo, los estudios sobre las capacidades científicas, tecnológicas y de innovación en esta área en Argentina en general dejan la sensación de que *hay más ideas que proyectos, más proyectos que desarrollos, y más desarrollos que empresas y negocios biotecnológicos*.

Más allá de factores coyunturales y estructurales de la economía argentina, existen algunos específicos del desarrollo de la biotecnología que sin duda afectan su crecimiento. Si focalizamos en factores no estrictamente vinculados a la capacidad científico-tecnológica en la materia (temática fundamental en este campo, pero que escapa a los objetivos de este artículo), hay un conjunto de capacidades y recursos no tecnológicos que las empresas necesitan desarrollar para competir en el mundo de la biotecnología. En el capítulo hemos discutido dos: la capacidad de las empresas para vincularse y establecer redes con otras organizaciones, y la capacidad de identificar oportunidades de mercado. No obstante, pensando en las perspectivas futuras, cabe mencionar otro conjunto de desafíos para poder transformar ideas novedosas en innovaciones de mercado. Uno es la falta de equipamiento para las etapas de escalado, tanto en los centros científico-tecnológicos que puedan dar soporte a las empresas como en las empresas mismas (MINCyT, 2016b). Otro es la dificultad para financiar los desarrollos. La debilidad del mercado de capitales local y los altos niveles de incertidumbre son importantes barreras para el financiamiento. Los fondos de capital semilla empiezan a emerger para dar soporte a nuevos emprendimientos, aunque aún de manera incipiente. Por último, pero sin pretensión de exhaustividad, la formación de capacidades emprendedoras resulta central y debe comenzar desde los primeros niveles de formación de las personas.

Pensando en el futuro de los emprendimientos privados de biotecnología en Argentina, nuestro argumento es que el foco no debe estar solo en fortalecer tanto las capacidades científico-tecnológicas, sino también en conocer y desarrollar en paralelo las capacidades no tecnológicas que permitan maximizar la llegada de ideas novedosas al mercado. En este campo todavía tenemos mucho que aprender y un largo camino por recorrer.

Notas

[1] A estos relevamientos cuyo objetivo es capturar el panorama completo de las empresas biotecnológicas en Argentina, se agrega la encuesta realizada a empresas biofarmacéuticas radicadas en el país que contiene datos sobre las decisiones estratégicas de estas firmas entre los años 2011 y 2015 (Lavarello *et al.* 2018).

[2] DBFs hace referencia a su denominación en idioma inglés: *Dedicated Biotechnological Firms*.

Referencias bibliográficas

Ahuja, G. y Katila, R. (2001). Technological acquisitions and the innovation performance of acquiring firms: a longitudinal study. *Strategic Management Journal* 22,197–220.

Anlló, G.; Bisang, R. y Stubrin, L. (2010). Las empresas de biotecnología en Argentina. Documento de trabajo, CEPAL. Recuperado de: https://repositorio.cepal.org/handle/11362/3841

Barley, S. R., Freeman, J., & Hybels, R. C. (1992). Strategic alliances in commercial biotechnology. *Networks and organizations*, 311-347.

Bell, M. & Pavitt, K. (1993). Accumulating Technology Captivity in Developing Countries. *Industrial and Cooperative Change*, *2*(2), 35-44.

Bell, M. & Pavitt, K., (1995). The development of technological capabilities. *Trade, technology and international competitiveness*, *22*(4831), 69-101.

Belussi, F.; Sammarra, A. y Rita Sedita, S. (2008). Managing Long Distance and Localized Learning in the Emilia Romagna Life Science Cluster. *European Planning Studies*, *16*(5), 665 – 692.

Benavente, J. M.; Goya, D. (2011). Copper miningin Chile, Sectorial Report, Project Opening up Natural Resource-Based Industries for Innovation: Exploring New Pathways for Development in Latin America, IDRC. Recuperado de: https://docs.wixstatic.com/ugd/f051c2_e0a84f7a063ba318d8b815d5d2d56d22.pdf

Bercovich, N. y Katz, J. (1990). *Biotecnología y Economía Política: Estudios del caso Argentino*. Buenos Aires: Bibliotecas Universitarias - Centro Editor de América Latina -CEPAL.

Bisang, R.; Gutman, G.; Lavarello, P.; Sztulwark, S. & Díaz, A. (2006). *Biotecnología y desarrollo. Un modelo para armar en la Argentina*. Buenos Aires: UNGS - Prometeo Libros.

Bisang, R. y Stubrin, L. (2010). Las empresas de biotecnología en la Provincia de Santa Fe. Documento de trabajo –CEPAL. Recuperado de: https://www.unl.edu.ar/agenda/index.php?act=doDownload&sec=ac73001b1d44f4925449ce09d9f5d5ca&idArchivo=3261

Bonny, S. (2017). Corporate concentration and technological change in the global seed industry. *Sustainability*, *9* (9), 1632.

Bull, A. T.; Holt, G. & Lilly, M. D. (1982). *Biotechnology; international trends and perspectives*. París: OCDE.

Duysters, G. y Schoenmakers, W. (2006). Learning in Strategic Technology Alliances. *Technology Analysis and Strategic Management*, *18*(2), 245–264.

Fontes, M. (2003). Distant networking? The out-cluster strategies of new biotechnology firms. Technical report, Paper presented at ASEAT Conference on Knowledge and Economic and Social Change: New Challenges to Innovation Studies, Manchester, 79 abril.

Fontes, M. (2005). Distant networking: The knowledge acquisition strategies of "outcluster" biotechnology firms. *European Planning Studies*, *13*(6), 899–920.

Gilding, M. (2008). The tyranny of distance: Biotechnology networks and clusters in theantipodes. *Research Policy* 37 (6/7), 1132 – 1144.

Gulati, R. (1998). Alliances and networks. *Strategic Management Journal* 19, 293317.

Gulati, R. y Gargiulo, M. (1999). Where Do Interorganizational Networks Come From? *The American Journal of Sociology*, *104*(5), 1439–1493.

Gutiérrez, M. (1985). *El origen de las semillas mejoradas de trigo y maíz en Argentina: la dinámica de la creación y las modalidades de investigación pública y privada*. Buenos Aires: CISEA.

Kong, X.; Wan, J. B.; Hu, H.; Su, S. & Hu, Y. (2017). Evolving patterns in a collaboration network of global R&D on monoclonal antibodies. *mAbs*, *9*(7), 1041-1051.

Koput, K. W.; Smith-Doerr, L. & Powell, W. W. (1997). Learning and Industry Structure: The Evolution of Networks in Biotechnology, *Advances in Strategic Management Research*, 14, 229–254.

Kreimer, P. (2010*). Ciencia y periferia. Nacimiento, muerte y resurrección de la biología molecular en la Argentina*. Buenos Aires: EUDEBA.

Marin, A.; Navas-Alemán, L. y Pérez, C. (2015). Natural Resource Industries as a Platform for the Development of Knowledge Intensive Industries.Tijdschrift Voor Economische. *Sociale Geografie 106*(2).

Marin, A., Stubrin, L. & Da Silva Jr., J. J. (2015b). KIBS associated to natural resource based industries: seeds innovation and regional providers of the technology services embodied in seeds in Argentina and Brazil 2000-2014, Banco Interamericano de Desarrollo (BID), Discussion Paper IDB-DP-375. Recuperado de: https://publications.iadb.org/en/kibs-associated-natural-resource-based-industries-seeds-innovation-and-regional-providers

Marin, A. y Stubrin, L. (2017). Oportunidades y desafíos para convertirse en un innovador mundial en Recursos Naturales (RN). El caso de las empresas de semillas en Argentina. *Desarrollo Económico 220*(56).

Marin, A. y Stubrin, L. (en prensa). Industrias de recursos naturales como plataforma para el desarrollo de nuevas actividades. En Suárez, D.; Erbes, A. y Baretta, F. (SD) (Comps.). *Teoría de la innovación: evolución, tendencias y desafíos. Herramientas conceptuales para la enseñanza y el aprendizaje*. Buenos Aires, Madrid: UNGS -UCM.

MINCyT (2014). Las empresas de biotecnología en Argentina, Documento de trabajo, junio.

MINCyT (2016a). Las empresas de biotecnología en Argentina, Documento de trabajo, noviembre. Recuperado de: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/est_bio_las-empresas-de-biotecnologia-en-argentina-2016.pdf

MINCyT (2016b). Biotecnologia Argentina al año 2030: llave estratégica para un modelo de desarrollo tecnoproductivo, noviembre. Recuperado de: https://www.argentina.gob.ar/biotecnologia-argentina-al-ano-2030-documento-final

Lavarello, P., Gutman, G. y S. Sztulwark (2018). *Explorando el camino de la imitación creativa. La industria biofarmacéutica argentina en los 2000.* Buenos Aires: Editorial Punto Libro.

OECD (2005). A Framework for Biotechnology Statistics.

OECD (2018). Key biotechnology indicators. Recuperado de: http://www.oecd.org/sti/inno/keybiotechnologyindicators.htm

Owen-Smith, J. y Powell, W. W. (2004). Knowledge Networks as Channels and Conduits: The Effects of Spillovers in the Boston Biotechnology Community. *Organization Science* 15, 5–21.

Pérez, C. (1983). Structural change and the assimilation of new technologies in the economic and social systems. *Futures*, *15*(5), 357–375 [En castellano: 'Cambio estructural y asimilación de nuevas tecnologías en el sistema económico y social' http://www.carlotaperez.org/downloads/pubs/Futures_1983_cast.pdf]

Powell, W. W.; Koput, K. W. & Smith-Doerr, L. (1996). Interorganizational collaboration and the locus of innovation: Networks of learning in biotechnology. *Administrative science quarterly*, 116-145.

Schenkelaars, P., De Vriend, H. & Kalaitzandonakes, N. (2011). *Drivers of consolidation in the seed industry and its consequences for innovation. Report for COGEM (Commissie Genetische Modificatie)*. Wageningen (NL): Schenkelaars Biotechnology Consultancy.

Shan, W. (*et al.)* (1994). Interfirm cooperation and startup innovation in the biotechnology industry. *Strategic Management Journal* 15, 387394.

Stubrin, L. (2013a). Las empresas biotecnológicas argentinas: la relación entre la red de conocimiento y la capacidad de innovación. En Suárez, D. (comp.). *El Sistema Argentino de Innovación: instituciones, empresas y redes. El desafío de la creación y apropiación de conocimiento*. Buenos Aires: UNGS.

Stubrin, L. (2013b). High-tech activities in emerging economies. A network perspective on the Argentinean biotech activity (Tesis doctoral). Universitaire Pers Maastricht.

Cintia Carla Hernández

Universidad Nacional del Oeste y Universidad Nacional de Quilmes, Argentina.

Contacto: cintiachernandez@gmail.com

Paulina Becerra

Observatorio de Innovación y Transferencia Tecnológica, Universidad Nacional de Quilmes, Argentina.

Contacto: paulina.becerra@unq.edu.ar

Gestión estratégica de *startups* biotecnológicas

Resumen

Las biociencias han logrado dar respuesta a problemas del mercado, lo que ha favorecido la reinserción de los centros de creación de conocimiento en la dinámica económica. Indicadores regionales como las balanzas tecno-comerciales, señalan la dependencia de la importación de productos de alto valor agregado y la baja exportación de productos tecnológicos. En este contexto, resulta necesario el estímulo de diferentes modelos de empaquetamiento tecnológico para el desarrollo de bioproductos y la prestación de bioservicios acoplados a diferentes cadenas de valor. El presente capítulo propone abordar dimensiones conceptuales asociadas con la gestión estratégica de los negocios tecnológicos, orientada a fortalecer el surgimiento y estabilización de startups.

Las empresas de base tecnológica (en adelante EBT) pueden definirse como organizaciones con orientación comercial, basadas en la explotación de una invención o de una innovación tecnológica que conlleva la asunción de riesgos tecnológicos sustanciales. En particular, aquellas que hacen uso de productos y procesos asociados con organismos o materia viva constituyen el subconjunto de las empresas biotecnológicas (en adelante EBioT).

Hacia fines del siglo XX se consideraban empresas biotecnológicas solo aquellas que surgían de la aplicación en sus procesos de técnicas de biología molecular y/o ingeniería genética. En la actualidad debemos pensar el campo de las EBioT de una manera más amplia e incluir una mayor diversidad de experiencias.

En Argentina, la ley nacional N° 26270 en su artículo segundo define como biotecnología moderna

> a toda aplicación tecnológica que, basada en conocimientos racionales y principios científicos provenientes de la biología, la bioquímica, la microbiología, la bioinformática, la biología molecular y la ingeniería genética, utiliza organismos vivos o partes derivadas de los mismos para la obtención de bienes y servicios, o para la mejora sustancial de procesos productivos y/o productos, entendiéndose por "sustancial" que conlleve contenido de innovación susceptible de aplicación industrial, impacto económico y social, disminución de costos y aumento de la productividad.

Por lo tanto, dentro de las EBioT podríamos considerar a aquellas asociadas a diversos sectores industriales: biocombustibles, producción de biomasa, biopesticidas, semillas modificadas genéticamente, biorremediación, test genéticos, diagnósticos, terapia génica, ingeniería de tejidos, acuicultura, bioinformática, secuenciamiento genómico, biosensores, producción de enzimas, entre muchas otras.

En Argentina, aun sin estar plenamente en las fronteras internacionales de la biotecnología, las capacidades científicas tempranas (con íconos como los nobeles Houssay, Leloir y Milstein), los desarrollos tecnológicos (el dominio de las técnicas de clonación de plantas y animales) y productivos (cultivos transgénicos, interferón, EPO, anticuerpos monoclonales, etc.) abren las puertas a un mayor desarrollo en la dirección de la innovación biotecnológica (Anlló, 2016). Además, la presencia de una base empresaria con capacidades productivas, comerciales y de rutinas de funcionamiento, entre otros elementos, tiende a conformar una base sólida para lograr objetivos en materia de innovación.

Según un relevamiento del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva (MINCyT) en 2014 se registraban 201 EBioT, representantes de los distintos sectores antes mencionados pero con una participación destacada del segmento de industrias semilleras, que explica el 70 % de las ventas aproximadamente. El subconjunto de EBioT ubica a Argentina en el puesto 16 del *ranking* internacional de cantidad de empresas productivas.

En términos económicos, su actividad se traduce en un total de ventas de cerca de 15 mil millones de dólares en el año 2014, con niveles de facturación similares a los de la industria textil, la de confecciones, los calzados y los vinos, y que superan a los de la industria de la maquinaria agrícola. La relación exportaciones/ventas internas rebasa el 18 %: es similar a las colocaciones externas de sectores intermedios como textiles y confecciones, tabaco, caucho y manufacturas e incluso producción de maquinaria agrícola, y supera ampliamente las colocaciones externas de calzado y marroquinería o de los productos derivados de la elaboración de lana (MINCyT, 2014).

En 2016 la inversión en actividades de I+D biotecnológica había alcanzado poco más de 90 millones de dólares. El subconjunto EBioT empleaba para el mismo año 2659 personas en el área de investigación y desarrollo, el 41 % de ellas dedicadas a tareas estrictamente biotecnológicas, lo que arroja una inversión en I+D en biotecnología promedio por empleado de 82 mil dólares (Bisang y Regunaga, 2016).

En cuanto a estructura, las EBioT argentinas son principalmente pequeñas y medianas empresas: un 48 % son microempresas, el 43 % pequeñas y medianas, y solo el 9 % son grandes (Anlló, Bisang y Stubrin, 2011). En parte, esta estructura podría deberse a que más de la mitad de las empresas fueron fundadas en la última década (MINCyT, 2016), lo que pone en evidencia el dinamismo de la etapa de conformación del sector en el país.

El sector biotecnológico en Argentina parece seguir el patrón global para este tipo de compañías. Según Khilji (2006), este se caracteriza principalmente por:

1. La emergencia de empresas ágiles, que aprovechan innovaciones más radicales que otras industrias, en fuerte conexión con actividades científicas.
2. Interacciones intensas con el ámbito científico-académico, en las que fluye tanto conocimiento codificado como tácito que constituye la base para lograr la explotación económica del mismo.
3. Plazos extensos para lograr retornos económicos (desde la creación del emprendimiento hasta la facturación).

Este capítulo[1] se propone presentar algunos conceptos que podrían ayudar a reflexionar acerca de la problemática de la generación de nuevas EBioT, su promoción y su nexo con el afianzamiento de un nuevo sector productivo y de servicios. Se focaliza en los aspectos críticos que afectan el proceso de definición conceptual del negocio y la prefiguración de estrategias de dinamización para la puesta en marcha del mismo.

Aspectos críticos de las EBioT

La gestión de proyectos que tengan como objeto la generación de nuevos negocios debe hacer frente a múltiples desafíos que afectan no solo a las perspectivas de crecimiento a largo plazo, sino también a la capacidad de acción en lo inmediato para su validación conceptual. Estos aspectos ya han sido analizados y permitieron identificar a la fase inicial de puesta en marcha de proyectos como una etapa crítica para la sustentabilidad, que recibió el apodo de "valle de la muerte" (Gans, 2003).

Inicialmente, podríamos mencionar algunos factores clave asociados al origen de un proyecto de negocio. En primer lugar, las ideas o iniciativas de nuevos negocios pueden surgir al menos en tres contextos: como resultado de un proceso de I+D científico-tecnológico, como emergente de un proceso de I+D dentro de una empresa, o como alineación de capacidades personales/profesionales con oportunidades de negocio sin estar directamente asociadas a una institución madre (Solleiro, 1999). Si bien en cada uno de estos se plantean condiciones de entorno diferentes, pueden observarse factores críticos asociados con el momento de génesis del proyecto y su validación conceptual inicial. Vale la pena señalar que los procesos de I+D no se agotan en la generación, desarrollo y difusión de nuevos conocimientos sino que avanzan aún más en la creación de valor, proponiéndose frecuentemente la elaboración de productos, procesos y servicios innovadores.

Para las EBioT en particular, uno de los factores críticos es el estadio de desarrollo de la tecnología, que es el núcleo sobre el cual se construirá el negocio. El grado de madurez que tenga esa tecnología plantea de manera directa riesgos técnicos para su presentación e introducción en el mercado. Además, es frecuente que estos productos surjan de largos y costosos procesos de investigación, que pueden o no estar conectados con objetivos de mercado, lo que implica la necesidad de prefigurar el modo en que se deben "empaquetar" para poder transformarse en una oferta comercial.

Desde el punto de vista económico, presenta desafíos para la sustentabilidad del proyecto porque los procesos de I+D suelen requerir de grandes inversiones asociadas con recursos humanos altamente capacitados, equipos e infraestructura de trabajo de avanzada, e insumos complejos. La búsqueda y captación de este tipo de inversiones suele constituirse no solo como un obstáculo para la maduración de la tecnología sino también traducirse en un flujo negativo de fondos en la etapa de gestación del proyecto y antes del lanzamiento comercial, que con frecuencia amenaza las perspectivas de viabilidad y crecimiento (CEPAL, 2004).

Para erigirse como nuevos actores en el mercado, las EBioT deben desembarcar con un producto, servicio o proceso productivo que tenga al menos la capacidad de diferenciarse de la oferta existente para poder captar beneficios económicos. Por lo tanto, la optimización del proceso de innovación a través de la búsqueda y captación de fuentes de financiamiento, la gestión del proyecto para acelerar tiempos de llegada al mercado, y la selección de estrategias de sostenibilidad aparecen como aspectos clave a abordar desde el inicio del proyecto.

Internamente, este componente innovador está relacionado con adquirir y mantener ventajas competitivas que puedan asociarse con beneficios económicos o logísticos tales como acortamiento de plazos de producción u optimización de costos, entre otros. Asimismo, para los potenciales clientes o usuarios estos diferenciales deben ser percibidos como una propuesta de valor por la cual estén dispuestos a pagar, por lo que deben reconocerse de manera explícita las ventajas que otorga esta nueva oferta.

En consecuencia, conseguir la competitividad en empresas biotecnológicas mediante la innovación requiere moverse en un ámbito dinámico —impulsado en gran medida por la velocidad de los avances científico-tecnológicos— y muy competitivo, en el que las mayores oportunidades pueden ser capitalizadas por quienes sean capaces de llevar una propuesta de valor con calidad y velocidad al mercado. Por lo tanto, la gestión estratégica de los proyectos de generación de EBioT aumentaría las

chances de mantener ventajas competitivas en el plazo que requieren los procesos de desarrollo, y permitiría reaccionar en forma adecuada ante las oportunidades y peligros del entorno, y frente a las fortalezas y debilidades de la organización.

Si bien esta descripción no es exhaustiva, permite caracterizar de modo sintético los principales desafíos que establecen las condiciones de base para un proyecto de EBioT. Entre ellos se incluyen el estadio del desarrollo, el espacio de emergencia, las necesidades de inversión y la búsqueda de sustentabilidad económica, y el impulso de la competitividad a través de la innovación. Por lo tanto, revelar las características de los procesos de creación de este tipo de empresas e identificar los mecanismos de generación de las mismas podría ayudar a disminuir los múltiples riesgos y a trabajar de manera más sistemática en la definición de estrategias de negocio más efectivas y eficientes.

El proceso de generación y puesta en marcha de las EBioT

Para identificar con mayor claridad el momento de génesis de las EBioT a partir de un proyecto que busque estabilizar comercialmente el desarrollo de un proceso o producto innovador, es importante considerar las etapas de conformación y consolidación de una empresa. El Comité de Ciencia y Tecnología House of Commons (2013) definió cuatro estadios principales que deben transitar los proyectos: incubación, despegue, expansión y consolidación (Figura 1).

La etapa de incubación está asociada a la definición de una idea u oportunidad, el desarrollo de un modelo de negocios y la planificación del proceso de investigación, desarrollo y validación del concepto de negocios. En esta fase, los principales aspectos que ocupan a los emprendedores EBioT son la maduración de la idea y el concepto de negocio, el "empaquetamiento" del conocimiento y tecnología en una oferta competitiva, la organización de los recursos, el cálculo de la rentabilidad posible y la búsqueda de los recursos necesarios —humanos, económicos, técnicos, etc.—. Por tratarse de una fase realmente crítica, que muchos emprendimientos no logran superar, es frecuente que el equipo de trabajo busque apoyo en instituciones del ecosistema como universidades, incubadoras, programas de

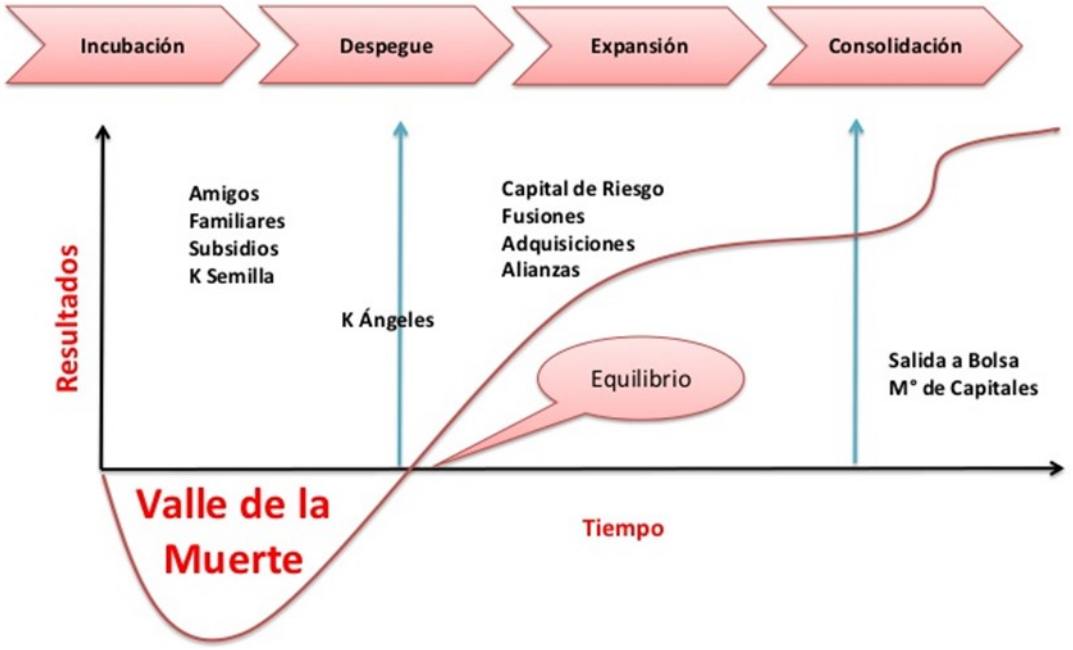

Figura 1. Etapas de generación y puesta en marcha de nuevas empresas (adaptación a partir de House of Commons, 2013).

apoyo y consultores, pero en ocasiones se trata simplemente de un proceso interno del grupo emprendedor.

La fase de despegue suele estar asociada a las primeras exploraciones del mercado, al inicio de actividades de comercialización y a la validación del modelo de negocios y de la propuesta de valor al mercado. En esta etapa se presentan problemas vinculados con la construcción de las redes comerciales, la captación y comunicación con potenciales clientes o usuarios, el ajuste de la propia oferta y la estructuración de la organización para favorecer la sostenibilidad del negocio. Las necesidades de inversión, si bien existen, suelen disminuir a partir de la generación de ingresos propios, aunque en el caso de las EBioT es frecuente que no se logre alcanzar el punto de equilibrio en esta fase.

La etapa de expansión se asocia al despliegue comercial, económico y financiero de la empresa; en ella también se suele estabilizar la oferta y alcanza su configuración final. En esta fase, los principales desafíos están relacionados con la logística —interna y externa— y con la captación de un margen más grande del mercado al que se orienta.

Por último, en la etapa de consolidación se puede decir que el negocio ha entrado en régimen y ha tomado la forma final tanto para la organización como para la propuesta de valor. Es esperable que en este estadio se observe una desaceleración del crecimiento de la compañía, y al mismo tiempo se produzca un mayor volumen de ingresos genuinos.

Uno de los puntos de inflexión en este proceso de desarrollo de la empresa se ubica entre la etapa de incubación y despegue, y por la complejidad del contexto que se presenta se lo identificó como el "valle de la muerte" (House of Commons, 2013). Se trata de un período en el que las inversiones en el proyecto superan a los ingresos —si es que los hay—, lo que da como resultado un flujo de caja negativo. Esta situación se vuelve aún más crítica cuando coincide con la etapa organizativa que los proyectos de EBioT atraviesan en su origen, asociada con la identificación del modelo de negocios y que puede ser identificada como el "momento *startup*".

Por la importancia que tienen las definiciones de esta fase de génesis del emprendimiento, vale la pena mirar con mayor detalle los factores que intervienen en la dinámica de ese momento en particular.

El "momento *startup*" en las EBioT

Como ya se mencionó, los equipos de trabajo deben enfrentar múltiples riesgos asociados principalmente con aspectos técnicos: la estabilización de las tecnologías, la generación de pruebas de concepto y los procesos de validación funcional. Pero al mismo tiempo deben abordar los desafíos relacionados con el ingreso al mercado, desarrollando los canales que les permitan identificar, validar y capturar una oportunidad vinculada a un segmento de consumidores o usuarios, y encontrar un modelo organizacional adecuado para que ese proceso pueda ejecutarse de modo autónomo y sostenible.

Las tipologías emergentes de los esfuerzos por conjugar las definiciones en estos tres aspectos guardan cierta relación con la procedencia institucional del conocimiento o la tecnología que está en el núcleo del proyecto, y con los modelos de relación formal que las *startups* logran armar con estas instituciones. De manera sintética, es posible caracterizar al menos tres tipologías (Hindle, 2004):

-*Los grupos de I+D*: conformados por investigadores, docentes o empleados de las instituciones madre —generalmente dentro del sistema de CyT—, que desarrollan actividades que derivaron en resultados innovadores, los cuales encuentran una conexión con oportunidades o problemas del entorno.

-*Los spin-offs*: constituidos por proyectos que buscan escindirse de las organizaciones en las que surge la idea, y que se pueden clasificar en dos subtipos:

1) directos: conformados por un grupo de personas que mientras forman parte

de la institución madre, deciden construir un nuevo arreglo organizacional para explotar de modo más efectivo un activo de propiedad intelectual o el *know-how* generado.

2) indirectos: conformados por exmiembros (como alumnos, docentes, investigadores o empleados) de una institución que identifican una oportunidad de explotación de capacidades o conocimientos adquiridos durante su trayectoria dentro de la misma, y deciden impulsar la constitución de una nueva organización para aprovecharla.

-Los *spin-in*: nuevas empresas derivadas del licenciamiento u otro acuerdo de explotación del conocimiento generado por instituciones de investigación pública o privada, que pueden o no operar como empresas discretas dentro de una ya existente.

Estas tipologías comparten un punto común, que es el momento difuso entre la identificación de la idea u oportunidad de negocio que culmina en la estructuración del modelo organizacional, que si bien es plástico y puede evolucionar hacia distintas configuraciones, marca un hito en la trayectoria del proyecto.

El término *startup* hace referencia al estadio de creación de una empresa, caracterizado como un proceso con alto grado de incertidumbre en el que un conjunto de personas (emprendedores) se agrupan con el objetivo de poner en marcha un nuevo negocio, a partir de la puesta a punto de un nuevo producto o servicio. Por ello, las *startups* requieren capacidades de gestión específicas para afrontar escenarios de gran incertidumbre y atravesar el proceso de innovación de manera que sea posible constituir dispositivos con los que sean capaces de llevar a cabo negocios sustentables (Morales Rubiano, 2007). En línea con estas concepciones, las *startups* de base tecnológica suelen constituirse como organizaciones con orientación comercial basadas en la explotación de una invención o desarrollo tecnológico, que implica la asunción de riesgos tecnológicos sustanciales.

Eric Ries (2011) señaló que el término *startup* recogió el sentido nuclear de esta etapa, y la definió como una "configuración organizacional temporal" que tuvo como objetivo la constitución de un negocio, el cual eventualmente pudo derivar en la conformación de una nueva empresa. El foco, afirmó, se puso en la estabilización y validación de un modelo de negocios que tuvo posibilidades de escalarse y sostenerse en el tiempo.

Dada la naturaleza cambiante del proceso de innovación, es preciso pensar que estas estructuras organizativas requieren de flexibilidad y plasticidad, de modo que resultan imbricadas en un proceso de triple construcción (Figura 2) entre:

-el conocimiento o tecnología en el núcleo del proyecto;

-el producto, servicio o proceso que se cataliza en una propuesta de valor comercial;

-la organización que sea capaz de gestionar y explotar el proceso y los resultados.

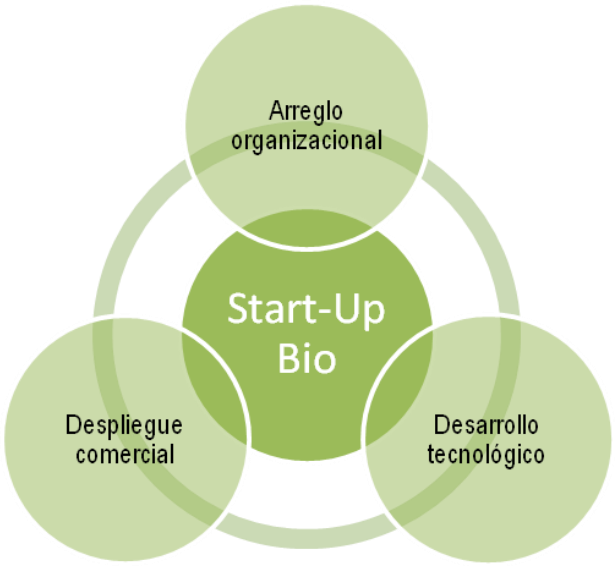

Figura 2. Componentes del modelo de negocio EBioT.

En esta combinación de esfuerzos, las *startups* —en cuanto dispositivos temporales y experimentales— intentan generar o adquirir competencias que refuercen su capacidad tecnológica e innovadora así como su potencial competitivo, el cual suele acentuarse en el acceso al conocimiento novedoso.

Gestión estratégica de *startups* biotecnológicas

Desde el punto de vista organizacional, aparecen distintas tipologías relativamente frecuentes de EBioT que podrían facilitar la reflexión acerca de los desafíos y posibilidades de desarrollo de las fases tempranas que comprende el "momento *startup*". Nocella (2006) delinea un panorama didáctico que permite identificar cinco tipologías aplicables a *startups* de base tecnológica: empresas de desarrollo, empresas integradas, empresas de producción, proveedores de tecnología, y empresas de servicios tecnológicos (ver Tabla 1).

La descripción taxonómica no es suficiente para dar cuenta de las acciones y estrategias necesarias al momento de convertir una idea en un negocio sostenible, sino que refleja modelos operativos de orientación para los equipos de trabajo en las definiciones organizacionales. En gran medida, el modelo de negocios dependerá de cómo se coordinan los tres ejes —desarrollo tecnológico, despliegue comercial y modelo organizacional— para ofrecer valor a través de productos y servicios en un mercado determinado.

En cambio, la convergencia de definiciones asociadas con los aspectos relativos al desarrollo tecnológico y al despliegue comercial constituye el contenido de "negocio tecnológico" que caracteriza a las EBioT. Esta caracterización podría ofrecer elementos concretos para tomar decisiones acerca de los modelos organizacionales más adecuados para explotar al máximo las oportunidades y prefigurar trayectorias a futuro.

Asimismo, se hace evidente que la estrategia de impulso en esa trayectoria deseable o posible requiere de la identificación del eje accionable (desarrollo tecnológico o despliegue comercial), las

Tabla 1: Tipologías de negocios

Modelo de negocio	Principales características
Empresas de desarrollo	Llevan a cabo actividades de investigación hasta la optimización de un nuevo proceso o producto.
Empresas integradas	Realizan todas las actividades principales de la cadena de valor.
Empresas de producción	Suelen adquirir los resultados de la investigación desarrollada por otras empresas o instituciones y dedican sus esfuerzos a las últimas fases del proceso innovador mediante la realización de la ingeniería.
Proveedores de tecnologías	Son empresas que efectúan el desarrollo y la producción industrial de productos tecnológicos para otras empresas. Estas compañías utilizan la tecnología en el proceso de producción con el fin de obtener productos tecnológicos.
Empresas de servicios	Venden servicios de investigación a las empresas que quieren mejorar sus competencias. El capital inicial que necesita este tipo de empresa es menor que el requerido por los modelos de negocio anteriores.

Fuente: Elaboración propia sobre la base de Nocella (2006).

posibilidades de dinamización (acciones que pueden ser ejecutadas para movilizar el proyecto) y los requerimientos a satisfacer para pasar al siguiente estadio.

Se considera que las *startups* deben crear valor adoptado por el mercado en forma de un producto o servicio innovador para lograr su sostenibilidad. Por ello, es importante considerar y comprender la lógica con la cual se planifican la creación, entrega y captura de dicho valor.

Hacia un modelo de caracterización del "negocio tecnológico"

Para identificar aspectos críticos en la gestión de las *startups* bio es necesario combinar enfoques conceptuales que permitan dar cuenta de la complejidad de las variables en juego. Por un lado, la identificación de la madurez tecnológica presenta los procesos de innovación de modo secuencial, sobre la base de la agrupación de ciertas características y requerimientos asociados al nivel de avance en el desarrollo de una nueva tecnología. Por otro lado, debe establecerse un diagnóstico respecto del grado de maduración del negocio, más allá de la tecnología embebida en la oferta, de modo que puedan incorporarse en el análisis las variables comerciales, igualmente relevantes para el éxito de la *startup*.

Por ello, se presenta un acercamiento conceptual orientado al análisis de los estadios que las *startups* deben atravesar en el proceso de innovación hasta convertirse en nuevas empresas sustentables. Este escenario facilita el análisis de necesidades, oportunidades, obstáculos y estrategias de abordaje para dichas *startups*, que se adecuen tanto a variables de desarrollo tecnológico como de despliegue comercial.

La escala de madurez tecnológica Technology Readiness Level (TDR, EARTO 2014) desarrollada especialmente por la NASA ha sido adoptada como parámetro para diagnosticar el estadio de desarrollo de una tecnología. Si bien esta escala propone nueve niveles, estos podrían ser ordenados en cuatro etapas de desarrollo: investigación básica (TRL1-3), desarrollo (TRL3-5), demostración (TRL6-7), y despliegue temprano (TRL8-9). En la Tabla 2 se resumen las principales características de cada una.

En este eje se observa un primer punto de inflexión —que podría constituir un momento de definición *go/no-go*— entre las etapas de desarrollo y demostración, debido a la escala que toman las actividades de I+D, ya que el traspaso a pruebas de campo conlleva cierta especificidad de recursos, lo que se traduce en mayor grado de irreversibilidad del proceso. Mientras que las pruebas en los primeros estadios del desarrollo tecnológico pueden llevarse a cabo en laboratorios con recursos genéricos, disponibles por lo general en instituciones de CyT, las etapas finales del mismo toman una envergadura mayor y requieren recursos que por su especificidad son más difíciles de conseguir y con mayores regulaciones del entorno.

Tabla 2: Etapas de desarrollo tecnológico

Nivel de desarrollo tecnológico	Características
INVESTIGACIÓN BÁSICA	Implica actividades de investigación en laboratorio.
DESARROLLO	Conlleva actividades de integración tecnológica en laboratorio y planta piloto.
DEMOSTRACIÓN	Involucra actividades de desarrollo de prototipos en una escala representativa.
DESPLIEGUE TEMPRANO	Implica entrar en régimen operativo.

Fuente: Elaboración propia, adaptado de EARTO, 2014

En lo que respecta al despliegue comercial, el modelo propuesto por Blank (2013) complementa de manera equilibrada al TDR al ofrecer una descripción en cuatro fases asociadas estrictamente a la conexión con el mercado hasta lograr su estabilización como nueva EBioT. En la Tabla 3 se presentan las fases de modo ejecutivo.

En este caso, el punto de inflexión se ubica entre las etapas de validación de mercado y de creación de la demanda, ya que para pasar de un punto a otro se requiere haber identificado y probado un modelo de negocio que permita capturar el valor y embeberlo en la oferta tecnológica. Si no se consigue esta identificación y apropiación de valor, el proyecto debe pivotar hasta encontrar un modelo que pruebe su capacidad para ser aceptable para el cliente y autosustentable desde el punto de vista económico.

De alguna manera, la combinación matricial de estos dos vectores permite observar con más detalle los esfuerzos necesarios para que el proyecto se mueva hacia una mayor solidez —tecnológica o comercial—, haciendo más concretas las definiciones que forman parte de la elaboración de una estrategia.

La conformación de modelos de negocio

En nuestra hipótesis de que el modelo de negocio emerge en la convergencia del desarrollo tecnológico, el despliegue comercial y el modelo organizacional, nos proponemos ensayar distintas posibilidades que pueden encontrarse en el contexto local de los negocios biotecnológicos.

Una primera posibilidad es la estrategia que busca desplegar simultáneamente el desarrollo tecnológico y las capacidades comerciales. Para que eso sea posible, debe contarse con amplia disponibilidad de recursos, ya que implica no solo la inversión en un extenso conjunto de actividades de la cadena de valor, sino especialmente en la coordinación de todas estas acciones bajo un eje común. Debe contarse con recursos suficientes —humanos,

Tabla 3: Etapas de despliegue comercial

Nivel de desarrollo de mercado	Características
DESCUBRIMIENTO DEL CLIENTE	Implica descubrir si las hipótesis de problemas, productos y clientes son correctas. Se debe identificar con los clientes cuáles son los problemas de alto valor, si el producto resuelve estos problemas, y quién es específicamente su usuario (quién tiene el poder de compra y quién utiliza el producto).
VALIDACIÓN DEL MERCADO	Conlleva crear un mapa de ruta de ventas, el cual cuenta con las estrategias del proceso de ventas probado y repetible. Con probado se refiere a que el producto ha sido vendido exitosamente a los clientes iniciales.
CREACIÓN DE LA DEMANDA	Implica crear la demanda del usuario final e impulsar esa demanda en el canal de ventas de la empresa.
CONSTRUCCIÓN DE LA COMPAÑÍA	Entraña la transformación que lleva desde un equipo informal de gestión de proyectos a una compañía formalizada.

Fuente: Elaboración propia sobre la base de Blanck (2013)

infraestructura, insumos, servicios, etc.— que permitan abordar un proceso de desarrollo que incluya las validaciones de concepto, las pruebas que exigen las entidades de regulación y también las que demanda el mercado. Al mismo tiempo, se debe avanzar en el despliegue del mercado, que requiere habilidades y redes comerciales así como conocimiento de las dinámicas y preferencias de clientes y usuarios. Esta estrategia podría asociarse entonces con la tipología de negocios de empresa integrada, e implicaría tiempos largos de desarrollo antes de lograr actividades comerciales que generen un flujo de fondos positivo.

Otra alternativa para las *startups* podría ser la aplicación de una estrategia de crecimiento basada en la tipología de negocios de empresa proveedora de tecnología. En este caso, los esfuerzos se centran inicialmente en el desarrollo de la tecnología, lo que supone procesos intensivos de I+D asociados con grandes inversiones en recursos y plazos largos. A diferencia del primer caso, no resultan tan necesarios los esfuerzos en el desarrollo de mercado, porque el mercado objetivo que se mueve por licencias y compra de tecnologías suele ser más acotado y específico. Una desventaja de este modelo podría ser una interacción tardía con el mercado; invertir demasiados esfuerzos en ofrecer una tecnología estable y consistente pero cuyos atributos no sean percibidos por este como un aporte diferencial de valor.

Un tercer camino está asociado a la disminución de los riesgos del proceso de innovación al buscar minimizar los plazos de desarrollo para ingresar lo antes posible al mercado. En este sentido, la tipología de empresas de desarrollo promueve la generación rápida de un producto, proceso o servicio basado en conocimiento tecnológico y su "empaquetamiento" de manera que pueda lanzarse inmediatamente al mercado, aunque se trate de un nicho muy particular y reducido. En este caso, podrían evitarse los requerimientos de infraestructura y recursos necesarios para llevar adelante el despliegue comercial temprano, enfocándose en aquellos atributos de valor específicos que requiere este mercado concentrado.

Una forma de reforzar esta estrategia es mejorar la capacidad de apropiación del valor de la innovación a través del uso de herramientas de protección de la propiedad intelectual. Estas herramientas pueden variar en el nivel de formalidad desde patentes hasta contratos de *know-how* o contratos con proveedores o clientes, y su robustez dependerá del grado de innovación del producto, proceso o servicio, así como de las estrategias de gestión del conocimiento aplicadas durante el proceso de desarrollo (Hernández, 2017).

Una cuarta alternativa de evolución de las *startups* que se encuentran en estadios iniciales de desarrollo es concentrarse en el despliegue comercial, sin intentar madurar la tecnología. Esta estrategia posibilitaría generar actividad comercial de manera rápida, lo cual permitiría validar la existencia de un mercado y su alineación con una propuesta de valor diferencial al mismo tiempo que se gana tiempo para tomar las decisiones asociadas con la inversión en recursos necesarios para el desarrollo técnico. Se configura de este modo una tipología de negocios de provisión de servicios que capitaliza las habilidades y el *know-how* técnico sin requerir grandes inversiones extra en recursos. Asimismo, la conexión directa con clientes y usuarios puede constituir una herramienta dinamizadora del propio desarrollo, al identificar características deseables para futuros resultados de la evolución tecnológica. Esta estrategia requerirá poseer o desarrollar habilidades comerciales y de generación de redes de contactos, los cuales podrían ser clientes potenciales.

Finalmente, la *startup* también puede organizarse a partir de la adquisición de tecnologías en estadios tempranos de desarrollo por licenciamiento de propiedad intelectual, por ejemplo a través de la obtención de patentes o la generación de contratos de explotación de *know-how*. Así el esfuerzo se focaliza en el desembarco en un mercado demandante de alta tecnología, sin la responsabilidad de maduración de la misma, lo que podría considerarse complementario de las empresas de desarrollo ya mencionadas. Esta es una alternativa de acortamiento de los procesos de innovación en la cual se adopta una tipología de negocios de empresa de producción, que requiere aptitudes para el desarrollo co-

mercial del proyecto, como también la infraestructura y recursos adecuados para la producción.

En este panorama inicial, que no pretende ser exhaustivo ni excluir otras posibilidades, se busca señalar cómo la interacción entre las tres dimensiones identificadas como críticas se pone en juego en el proceso embrionario que implica la fase de *startup* de EBioT.

Comentarios finales acerca de desafíos en la gestión de EBioT

Este capítulo se propuso explorar de manera conceptual algunas dimensiones relevantes en el período de génesis de las *startups* biotecnológicas, con el objetivo de identificar más claramente los factores críticos, los requerimientos y las posibilidades de acción que presentan los modelos de negocio de base tecnológica.

Es evidente que los equipos de trabajo implicados en la construcción de EBioT asumen desafíos múltiples que incluyen procesos de desarrollo tecnológico, iniciativas de conexión y consolidación con los mercados y esfuerzos de organización de recursos que hagan posible la oferta con valor diferencial en un contexto determinado. Según Ries (2011), la actividad fundamental de una *startup* es transformar las ideas en productos, medir cómo responden los clientes y luego aprender a iterar estos procesos para optimizar el desarrollo tecnológico y el ingreso al mercado. Por lo tanto, acelerar ese ciclo de retroalimentación del proceso de innovación podría redundar en una tasa creciente de empresas biotecnológicas sustentables.

Sin embargo, el modo en que los emprendedores —docentes, investigadores, estudiantes, graduados, empleados y técnicos— suelen abordar el proceso de planificación e inicio de las actividades suele enfrentarlos al dilema de priorizar entre el desarrollo tecnológico, el despliegue comercial o la definición de la estructura y tipología de la empresa. Es necesario, entonces, un nuevo enfoque que señale la complementariedad e interdependencia de esas variables, pero que al mismo tiempo ofrezca elementos operativos para accionar consciente y estratégicamente sobre el proceso de maduración y puesta en marcha de negocios tecnológicos.

Si consideramos que la etapa de *startup* enfrenta desafíos tanto en el desarrollo y la estabilización de la tecnología como en el despliegue comercial, se podrían plantear al menos tres objetivos:

-*Minimizar los riesgos técnicos*: buscar una mayor solidez tecnológica a través de la continuación del proceso de I+D, y avanzando sobre el eje de madurez que plantea el TDR, para que una vez que la tecnología se encuentre en su estadio ideal se plantee un modelo comercial de menor riesgo.

-*Validar la oportunidad de negocios*: explorar de manera temprana las posibilidades comerciales del conocimiento o la tecnología, intentando conectar con potenciales clientes para asegurar ingresos lo más pronto posible y recibir *feedback* de los usuarios, que permita decidir cuáles serán los esfuerzos que vale la pena hacer en términos de I+D.

-*Construir un negocio competitivo e innovador*: equilibrar sistemáticamente los esfuerzos de desarrollo tecnológico y despliegue comercial en ciclos iterativos en ambas direcciones, de modo que las decisiones de inversión y las definiciones técnicas guarden relación continua con las respuestas del mercado.

Los modelos de negocios emergentes materializan las visiones que persiguen los emprendedores y su concepción de las prioridades, señalando trayectorias de evolución con una mirada estratégica. Si bien los lineamientos que se sugieren en este trabajo deben ser revisados y validados, parece delinearse un camino a partir de la identificación de variables de gestión críticas para las *startups* —como lo son el desarrollo tecnológico y el despliegue comercial— cuya parametrización podría ser una base interesante del análisis de experiencias con mayor rigurosidad y sistematicidad.

Asimismo, esta caracterización podría facilitar la identificación de medidas necesarias y posibles

para la acción consciente orientada a la consolidación de nuevas EBioT. Sobre la base de la ubicación del estadio de madurez —tecnológica, comercial y organizacional— del inicio de un proyecto, y considerando los recursos y capacidades disponibles, podrían visualizarse las múltiples alternativas de acción y sus consecuentes efectos potenciales sobre el mismo: sostenibilidad económica, diferenciación a través de la innovación y eficiencia organizacional para facilitar su conexión con el mercado y los consumidores.

El planteo exploratorio de este trabajo se propone, entonces, como un punto de partida en la discusión de nuevas modalidades no solo para el análisis de trayectorias de desarrollo de los proyectos emprendedores de base tecnológica, sino especialmente como puntapié para la identificación y el desarrollo de nuevos formatos y herramientas de acompañamiento e impulso de EBioT, en búsqueda de la dinamización del entorno local de negocios tecnológicos.

Notas

[1] Este capítulo se desarrolló como parte de la tesis de Cintia Carla Hernández, estudiante de la Maestría en Ciencia, Tecnología y Sociedad de la Universidad Nacional de Quilmes (Director: Magíster Darío Gabriel Codner).

Referencias bibliográficas

Anlló, G.; Añon, M. C.; Bassó, S.; Bellinzoni, R.; Bisang, R.; Cardillo, S.; Carricarte, V.; Cassullo, E.; Ciccia, G.; Corley, E.; Fuchs, M.; Genovesi, M.; Gutiérrez, M. A.; Ortiz, I.; Pagano, E.; Plata, B.; Trigo, E.; Regunaga, M. (2016). *Biotecnología argentina al año 2030: llave estratégica para un modelo de desarrollo tecno-productivo* (1ª ed.). Buenos Aires: Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva.

Anlló, G.; Bisang, R. & Stubrin, L. (2011). *Las empresas de biotecnología en Argentina 2011.* Documentos de Proyectos. Santiago de Chile: CEPAL.

Bisang, R.; Regunaga, M.; Rodríguez, S. (Coordinadores) (2016). *Las empresas de biotecnología en Argentina 2016.* Documento de trabajo. Buenos Aires: Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva.

Blank, S. (2013). *The four steps to the epiphany: successful strategies for products that win*. Book Baby.

Comisión Económica para América Latina y el Caribe CEPAL (2004). *América Latina y el Caribe rezagada en investigación y desarrollo*. Recuperado de https://www.cepal.org/es/comunicados/america-latina-caribe-rezagada-investigacion-desarrollo (último acceso: 20 de Junio de 2018).

EARTO (2014). *The TRL Scale as a Research & Innovation Policy Tool*. Working Paper. EARTO Recommendations.

Gans, J. S. & Stern, S. (2003). *Managing Ideas: Commercialization Strategies for Biotechnology* (Working Paper N.° 1, febr. 2003). Intellectual Property Research Institute of Australia.

Hernández, C. (2017). *Estrategias de protección de la propiedad intelectual en las Nuevas Empresas de Base Tecnológica de Biotecnología (NEBT's BIO) en Argentina. Colección de Propiedad Industrial e Intelectual;* volumen 2016/2017. elDial.com y ASDIN.

Hindle, K. & Yencken, J. (2004). Public research commercialisation, entrepreneurship and new technology based

firms: an integrated model. *Technovation*, *24*(10), 793-803.

House of Commons, Science and Technology Committee - UK. (2013). *Bridging the valley of death: improving the commercialisation of research* (Eighth Report of Session 2012–2013). London: The Stationery Office by Order of the House.

Khilji, S. E.; Mroczkowski, T. & Bernstein, B. (2006). From invention to innovation: toward developing an integrated innovation model for biotech firms. *Journal of product innovation management*, *23*(6), 528-540.

Ley N° 26270. Boletín Oficial de la República Argentina, 27 de Julio de 2007.

Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva (2014). *Las Empresas de Biotecnología en Argentina.* Documento de trabajo. Buenos Aires: MINCyT.

Morales Rubiano, M. E.; Castellanos Domínguez, O. F.; Jiménez Hernández, C. N. (2007). Consideraciones metodológicas para el análisis de la competitividad en empresas de base tecnológica. *Revista Facultad de Ciencias Económicas: Investigación y reflexión*. Colombia: Universidad Militar Nueva Granada.

Nosella, A.; Petroni, G. & Verbano, C. (2006). How Do Italian Biotech Startups Survive? *Journal of Business Chemistry*, *3*(2).

Ries, E. (2011). *The Lean StartUp: How today´s entrepreneurs use continuos innovation to create radically successful businesses*. New York: Crown business.

Solleiro, J. L. & Castañón, R. (1999) Technological strategies of successful Latin American biotechnological firms. *Electronic Journal of Biotechnology*, Vol. 2, abril.

Galo Ezequiel Balatti

Instituto de Física de Buenos Aires; Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco; Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Argentina.

Contacto: balatti@live.com / gbalatti@df.uba.ar

Nathalia M. V. Flórez-Zapata

Centro de Bioinformática y Biología Computacional de Colombia BIOS, Colombia; Universidad EIA, Colombia.

Contacto: nathalia.florez@eia.edu.co

Bioinformática para la creación y fortalecimiento de empresas de base tecnológica: conceptos y aplicaciones

Resumen

La bioinformática nace como una aproximación multidisciplinaria con el propósito de desarrollar técnicas de recolección, clasificación, almacenamiento y análisis de datos biológicos mediante la gestión de recursos computacionales. En los últimos años, ello generó un crecimiento exponencial de este tipo de datos, y el mayor desafío radica en convertir dicha información en recursos útiles para el sector académico e industrial. Así, la bioinformática ha logrado extenderse a la actividad comercial, donde empresas de base tecnológica (EBT) desarrollan y/o usufructan sus herramientas para ofrecer servicios de alto valor agregado. En el presente artículo describiremos la gama de herramientas disponibles para emprendedores tecnológicos y analizaremos el surgimiento de algunas de estas EBT.

Aunque no existe un consenso general sobre qué es la bioinformática, se la puede pensar como una disciplina que se encarga de la aplicación de técnicas computacionales para comprender y organizar la información biológica (Luscombe, Greenbaum y Gerstein, 2001). Dado que dicha información se encuentra principalmente almacenada en macromoléculas como el ADN, ARN y las proteínas, no es de extrañar que esta disciplina haya cobrado gran importancia conforme han ocurrido avances tecnológicos que permiten la obtención de información a partir de tales macromoléculas a menor costo, por ejemplo, mediante las tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS). No obstante, se acepta que la bioinformática nació en la década de los 50, mucho antes del auge de la secuenciación de ADN, con las contribuciones de Margaret Dayhoff en la aplicación de los primeros métodos computacionales para el análisis de las secuencias de proteínas (Gauthier, Vincent, Charette & Derome, 2018).

Si bien el origen de la bioinformática se remonta a varias décadas atrás, el interés comercial en ella es mucho más reciente. La generación masiva de datos biológicos y la necesidad de dar a estos un significado biológico aplicable ha generado la demanda de soluciones bioinformáticas y dado oportunidad a la creación de empresas biotecnológicas especializadas (Saviotti, Michelland & Catherine, 2000). En el año 2000 se pronosticaba que el mercado de la bioinformática sería comparable con la "fiebre del oro", en la que sobre todo las industrias farmacéuticas estarían interesadas en invertir su dinero para generar nuevos medicamentos a partir de la información genética derivada de la secuenciación del genoma humano y del auge de la era genómica (Howard, 2000). Durante esta época surgieron varias empresas especializadas que abarcaron distintos nichos, como el desarrollo de *software* bioinformático (p. ej. *Silicon Genetics*), la generación de plataformas de análisis como *Double Twist*, y provi-

sión de infraestructura computacional y experticia en bioinformática como *Lion BioScience* (Saviotti *et al*., 2000).

Aun cuando varias de estas primeras empresas bioinformáticas desaparecieron como resultado de su adquisición por compañías más grandes o por su incapacidad de responder a las necesidades del mercado y continuar siendo rentables (Knight, 2002), ello no implica que los emprendimientos en bioinformática sean poco lucrativos. De acuerdo con los pronósticos del mercado de la bioinformática realizados por *Markets and Markets™* (2018) se espera que para el 2023 este ascienda a los 13,5 mil millones de dólares a una tasa de crecimiento anual compuesto (CAGR, por sus siglas en inglés) del 14,5 %; las oportunidades del mercado que se destacan son la disponibilidad de datos y herramientas, el incremento en las colaboraciones e iniciativas que requieren de bioinformática, el surgimiento de nuevas tecnologías como el *blockchain* y cómputo en la nube, la integración de la inteligencia artificial y la llegada de inversión de grandes empresas del sector de las tecnologías de la información (TI). El reto es, entonces, poder encontrar un modelo de negocio para empresas en bioinformática o para EBT que utilicen a la bioinformática, que tenga en cuenta todas estas oportunidades del mercado y las materialice en productos o servicios de valor agregado que impacten en uno o varios sectores (p. ej. salud, académico, agrícola, ambiental).

Este capítulo recoge algunas de las herramientas más utilizadas en distintas aplicaciones de la bioinformática, así como un breve análisis del surgimiento de empresas de o relacionadas con la bioinformática, de manera que sea un punto de partida para todos aquellos interesados en generar un emprendimiento en esta área.

Datos biológicos: dónde encontrarlos

Como se ha mencionado, uno de los hechos que ha marcado el auge de la bioinformática ha sido el crecimiento exponencial de la información biológica generada. Según las últimas estadísticas del GeneBank —una de las principales bases de datos que alberga información de secuencias de nucleótidos—, desde 1982 al presente el número de bases depositadas en esta se ha duplicado cada 18 meses (National Center for Biotechnology Information, 2018). Las nuevas tecnologías de secuenciación han llevado a las ciencias biológicas a la era del *Big Data*, donde se proyecta que la cantidad de información generada será comparable con la de otros productores de *Big Data*, tales como la astronomía, Twitter y Youtube (Stephens *et al*., 2015). Adquirir, almacenar, distribuir y analizar tal cantidad de información supone grandes retos, como por ejemplo la necesidad de computadoras extremadamente poderosas; no obstante, también presenta grandes oportunidades (Marx, 2013). Los millones de datos depositados pueden ser utilizados para el desarrollo de nuevos productos basados en el conocimiento, y ahí es cuando la posibilidad de extraer y dar significado a esta gran cantidad de información disponible se convierte en una ventaja comparativa para las empresas del sector biotecnológico.

Las bases de datos biológicos pueden ser vistas como una fuente organizada de información biológica proveniente de experimentos y herramientas de análisis de información (Cannataro, Guzzi, Tradigo & Veltri, 2014). Por lo general se las clasifica de distintas maneras de acuerdo a los tipos de datos que pueden incluir (nucleótidos, proteínas, etc.) o según su fuente de información (primaria o secundaria). Las bases de datos *primarias* contienen la información básica de la secuencia de macromoléculas como nucleótidos y proteínas, mientras que las *secundarias* pueden contener un resumen de los resultados de los análisis del primer tipo de datos (Selzer, Marhöfer & Rohwer, 2008). También existen las *compuestas*, que pueden englobar varias bases de datos. Un ejemplo de lo anterior es Entrez, administrada por el Centro Nacional para la Información Biotecnológica (*National Center for Biotechnology Information* –NCBI-) de los Estados Unidos, que a su vez se conecta con cerca de 39 bases de datos que albergan seis categorías de información: literatura, datos clínicos, genomas, genes, proteínas y químicos (Agarwala *et al*., 2018).

En la actualidad, existen tres principales bases de datos de nucleótidos: el GeneBank, el EMBL-EBI y el DDBJ, las cuales son administradas por Estados Unidos, Europa y Japón, respectivamente. Entre 1986 y 1987 las tres establecieron una importante colaboración para estandarizar el formato de los datos que eran almacenados, definir la mínima información que debía ser depositada y facilitar el intercambio de información entre ellas (Gauthier *et al*., 2018). Dicha colaboración se conoce como la *International Nucleotide Sequence Database Collaboration* (INSDC), la cual hoy continúa vigente como una de las más importantes iniciativas en el intercambio de datos de dominio público (Karsch-Mizrachi, Takagi & Cochrane, 2018). Todos los días, la información depositada en alguna de estas bases de datos es intercambiada para asegurar la cobertura global de la misma (Benson *et al*., 2018). Este espíritu de generar iniciativas globales para hacer cambios recíprocos y estandarizar la distribución de información se ha mantenido en las ciencias biológicas y ha permitido el nacimiento de nuevas colaboraciones, como por ejemplo la *Global Alliance For Genomics and Health*,[1] la *Coordination of Standards In Metabolomics*[2] y el *International Molecular Exchange Consortium*,[3] entre otras. Lo anterior, sumado a la filosofía de muchos entes de financiación y revistas académicas de promover que los datos generados por la investigación científica sean de dominio público, ha llevado a que cada vez sea más fácil acceder a los datos biológicos, por lo que el reto sigue siendo poder analizar y obtener información relevante.

Un esfuerzo adicional que se ha hecho en busca de la estandarización e interoperabilidad (capacidad de intercambiar información) de las bases de datos es la utilización de ontologías para la descripción, organización, clasificación y contextualización de los datos biológicos generados (Schuurman & Leszczynski, 2008). Las ontologías proveen un vocabulario estandarizado que permite conceptualizar la información generada de manera que exista un conocimiento compartido de los objetos (por ejemplo, genes) que son estudiados (Stevens, Rector & Hull, 2010). Aunque existen distintas ontologías en las ciencias biológicas, una de las más utilizadas es el Gene Ontology (GO), mantenida por el *Gene Ontology Consortium*,[4] la cual ha sido utilizada para describir los genes en tres categorías: el proceso biológico en el que participan, la función molecular que desempeñan y el componente celular en el que se encuentran. Conocer la existencia de este vocabulario estandarizado es sin duda de gran ayuda para poder realizar análisis y búsquedas automatizadas.

Un aspecto fundamental a tener en cuenta en la selección de la fuente de información de datos biológicos a utilizar es si la base de datos elegida se encuentra o no *curada*. Dado que hoy en día casi cualquier persona puede depositar y compartir la información que genera, es importante que esta sea revisada y filtrada periódicamente por expertos: a este proceso se lo denomina "curación de datos". Aunque la curación de bases de datos puede demandar recursos económicos y humanos, es sumamente importante, puesto que la calidad de los datos no solo afectará las conclusiones derivadas de su análisis, sino que también hará lo propio con la posibilidad de integrarlos a datos preexistentes, e incluso con su accesibilidad y sostenibilidad (Odell, Lazo, Woodhouse, Hane & Sen, 2017). Un ejemplo de este tipo de bases curadas es la del *RefSeq*, que en 1999 empezó como un proyecto del NCBI para proveer a la comunidad de datos de genes revisados y actualizados, y que hoy alberga secuencias de referencia de eucariotas, procariotas y virus (Haft *et al*., 2018). Asimismo, las bases de datos específicas de organismos modelo como por ejemplo TAIR (Huala *et al*., 2001), Fly Base (Consortium, 2003) y MGD (Bult *et al*., 2008), que albergan información de *Arabidopsis thaliana*, *Drosophila melanogaster* y *Mus musculus*, respectivamente, también son bases de datos curadas. Finalmente, aquellas creadas con fines específicos —como PATRIC, que provee información de bacterias infecciosas (Wattam *et al*., 2013), o SILVA, especializada en secuencias de RNA ribosomal (Quast *et al*., 2012)—, son frecuentemente revisadas por expertos, por lo cual podrían catalogarse como bases de datos curadas.

La Tabla 1 presenta una selección de bases de datos biológicas muy utilizadas. La lista no es exhaustiva, por lo que sugerimos a los lectores interesados en conocer más acerca de bases de datos biológicas, consultar el número especial del año

2018 de la revista *Nucleic Acids Research* sobre bases de datos (Rigden & Fernández, 2018), así como algunas de las diversas revisiones que existen en el tema (Baxevanis & Bateman, 2015; Tang, Wang, Zhu & Zhao, 2015; Zhulin, 2015; Zou, Ma, Yu & Zhang, 2015).

Tabla 1. Bases de datos biológicas muy utilizadas

Base de datos	Descripción	Dirección web
Nucleótidos		
GenBank	Colección pública de secuencias de nucleótidos anotadas, administrada por el NCBI de los Estados Unidos.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank
ENA EMBL-EBI	Repositorio de secuencias nucleotídicas y de procedimientos experimentales relacionados.	https://www.ebi.ac.uk/ena
DDBJ	Colección de secuencias de ADN administrada por el Instituto Nacional de Genética de Japón.	https://www.ddbj.nig.ac.jp/index-e.html
Proteínas		
Uniprot	Base de datos libre de secuencias e información funcional de proteínas.	https://www.uniprot.org
PDB	Base de datos abierta de estructuras 3D de proteínas y ácidos nucleicos, administrada por el Worldwide Protein Data Bank.	https://www.rcsb.org
Pfam	Base de datos del EMBL que recoge una colección de familias de proteínas, determinadas a partir de su información de secuencia.	https://pfam.xfam.org
Rutas metabólicas		
KEGG	Colección de bases de datos de genomas, rutas metabólicas, enfermedades y sustancias químicas. La visualización de información en la web es libre. Para la descarga de información debe pagarse suscripción.	https://www.genome.jp/kegg/

Metacyc	Base de datos curada que contiene información sobre rutas metabólicas dilucidadas experimentalmente.	https://metacyc.org
Reactome	Base de datos abierta y curada de rutas metabólicas. Contiene información sobre reacciones, proteínas y rutas metabólicas.	https://reactome.org/what-is-reactome
Genomas y metagenomas		
ENSEMBL ENSEMBL GENOMES	La base de datos ENSEMBL recoge información de secuencias y análisis de genomas de vertebrados. Por otra parte, ENSEMBL GENOMES alberga información de plantas y no vertebrados.	http://www.ensembl.org/index.html http://ensemblgenomes.org
GOLD	Base de datos de secuencias y proyectos de secuenciación de genomas y metagenomas.	https://gold.jgi.doe.gov
MGnify	Base de datos y herramientas web de análisis de datos provenientes de experimentos metagenómicos.	https://www.ebi.ac.uk/metagenomics/
MicrobiomeDB	Repositorio de datos y plataforma para el análisis de datos provenientes de microbiomas.	http://microbiomedb.org/mbio/app/
Otras		
RefSeq	Colección curada y no redundante de secuencias de referencia de ADN, transcritos y proteínas.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/
SRA	Repositorio de archivos de datos crudos de NGS.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra
DrugBank	Información detallada y profusa acerca de fármacos y sus interacciones moleculares	https://www.drugbank.ca/
ZINC	Colección con más de 230 millones de posibles ligandos para *docking*	http://zinc15.docking.org/

Aplicaciones bioinformáticas para el análisis de datos ómicos

Una vez descritas distintas fuentes de datos biológicos, cabe mencionar algunas de las herramientas y aplicaciones que puede tener la bioinformática en el análisis de dichos datos. Así, dentro de sus aplicaciones se destacan aquellas que giran en torno al análisis y desarrollo de herramientas para el estudio de datos provenientes de las "ómicas". Las ciencias ómicas pueden definirse como un conjunto de disciplinas que, a través de la generación masiva de datos por tecnologías de alto rendimiento, buscan el entendimiento de los sistemas vivos en términos de su composición y complejidad molecular (Palsson, 2002). Las más desarrolladas en los últimos años son aquellas asociadas al estudio de la información contenida en el ADN, ARN, proteínas y metabolitos, que se denominan genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica, respectivamente (Figura 1).

De acuerdo a lo anterior, una de las características de los datos biológicos es su heterogeneidad, lo cual supone que son diversas las herramientas que se han desarrollado para poder manipularlos y analizarlos. En bioinformática existen tanto herramientas libres como herramientas cuyo uso se debe pagar. Las de acceso libre ofrecen un sinnúmero de ventajas, incluyendo el ahorro de recursos financieros. No obstante, la mayoría de estas han sido desarrolladas para computadoras con sistemas operativos basados en Unix (p. ej. Linux), y en general carecen de una interfaz visual amigable para el usuario, lo cual puede ser intimidante para aquellos que no están habituados a la línea de comandos (Vincent & Charette, 2014). Por tanto, no es sorprendente que, para aquellos interesados en desarrollar habilidades en bioinformática, una de las principales recomendaciones sea familiarizarse con Unix y la línea de comandos (Dudley & Butte, 2009). Las herramientas presentadas en la Tabla 2 son principalmente libres; sin embargo, para los lectores interesados en las pagas, se sugiere consultar la revisión de Smith (Smith, 2014). Por otro lado, cabe aclarar que algunas de las herramientas aquí mencionadas y muchas otras pueden encontrarse en repositorios públicos como Bioconductor (Gentleman *et al*., 2004) o Bioconda (Grüning *et al*., 2018), por ejemplo, los cuales también pueden ser explorados por aquellos interesados en tener mayor información al respecto.

Como ya se mencionó, una de las características distintivas de los datos generados por las ciencias ómicas es su gran volumen, por lo que para el análisis de tal cantidad de información suelen re-

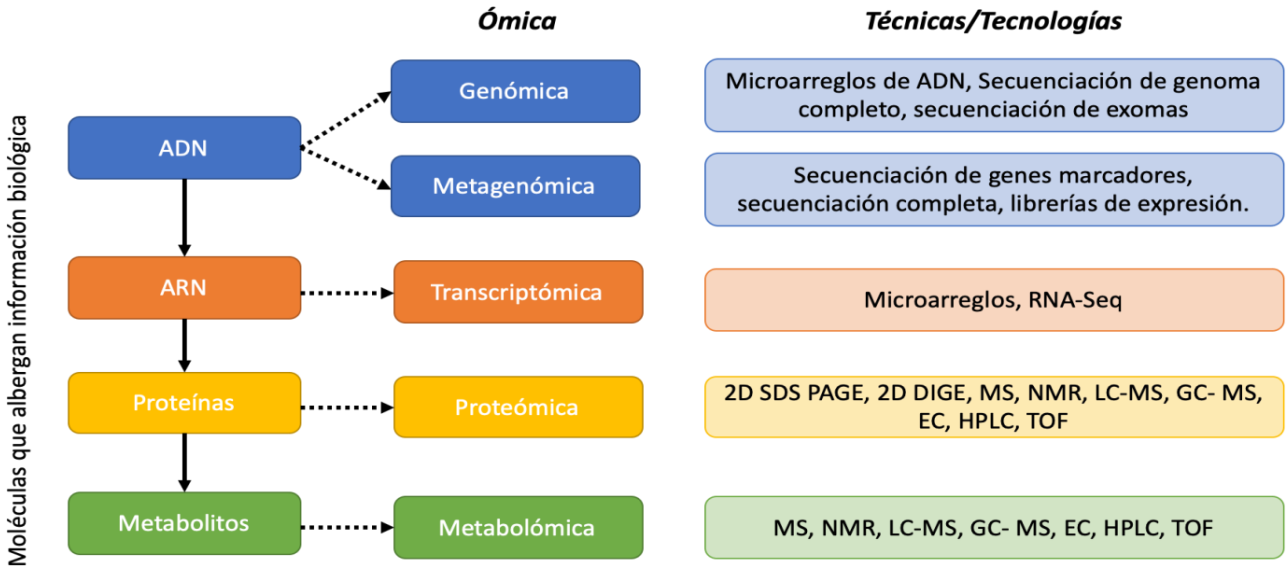

Figura 1. Fuentes de información biológica (diferenciadas por colores) y tecnologías utilizadas para su obtención en las principales ciencias ómicas.

querirse infraestructuras computacionales robustas (p. ej. *grids*, *clusters*). En general, los laboratorios de ciencias de la vida y las EBT no cuentan con dicha infraestructura, y es por esto que la computación en la nube (*cloud computing*) ha cobrado relevancia para la bioinformática en los últimos años (Balakrishnan & Soam, 2013). Dentro de las principales ventajas de este tipo de computación en bioinformática se destaca la conveniencia de no tener que invertir dinero en la adquisición y mantenimiento de la infraestructura, y la flexibilidad de poder pagar únicamente por la cantidad de recursos utilizados (Langmead & Nellore, 2018). Por ende, esta puede ser una alternativa a explorar para principiantes y emprendedores en bioinformática que no cuenten con una infraestructura computacional robusta.

Habitualmente, el primer paso en los análisis bioinformáticos es el control de calidad y preprocesamiento de los datos. Este control de calidad permite eliminar errores o el ruido que puede tener el set de datos, de manera que se reduzca el impacto negativo de estos sobre las conclusiones obtenidas (Cannataro, Guzzi, Mazza, Tradigo & Veltri, 2006; Del Fabbro, Scalabrin, Morgante & Giorgi, 2013). Algunas de las herramientas que pueden ser utilizadas para este propósito figuran en la Tabla 2. Los pasos a seguir *a posteriori* dependerán, entre otras cosas, de la pregunta que se pretenda responder con el análisis y la información previa que se tenga del organismo con el cual se está trabajando.

Cuando lo que se busca en este tipo de análisis es comprender la información contenida en el ADN de un organismo, de manera que permita hacerse una idea de qué genes están presentes, cómo estos se encuentran organizados, qué función pueden desempeñar y cómo dicho organismo ha evolucionado, la aproximación ómica más adecuada es la genómica. En general, la información del genoma es estudiada mediante la secuenciación del mismo (determinación del orden de los nucleótidos), lo cual genera pequeños fragmentos de información que tienen que ser armados a través de la bioinformática, en un proceso conocido como ensamblaje, con el propósito último de tener la representación continua y sin huecos (*gaps*) de su secuencia (Phillippy, 2017). No obstante, no siempre es posible tener un genoma completo, por lo cual se habla de borradores del genoma de distinta calidad y genomas terminados (Chain *et al*., 2009), que por su nivel de calidad delimitan el tipo de conclusiones a las que se puede arribar. Luego de armar el genoma por medio de herramientas bioinformáticas, este es anotado, lo cual supone identificar la posición de los genes en el genoma, predecir su función y su participación en distintos procesos biológicos (Stein, 2001). Finalmente, con la información de contenido y función del genoma, en muchos casos se decide compararlo con el de otros organismos (genómica comparativa), a fin de encontrar los cambios evolutivos que han ocurrido y sus consecuencias.

A diferencia de la genómica, la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica proporcionan información global del conjunto de RNA, proteínas y metabolitos en un momento específico y bajo las condiciones particulares estudiadas. Es decir que transcriptoma, proteoma y metaboloma de un organismo pueden cambiar en respuesta a una condición fisiológica, un estímulo, una etapa de desarrollo, el tipo celular del organismo, entre otros. Aunque las herramientas utilizadas varían (Tabla 2), en términos generales los pasos de análisis de estas tres ómicas se asemejan, pues luego del preprocesamiento de los datos, se busca la identificación del transcrito, proteína o metabolito (según corresponda), la cuantificación que posibilita medir sus niveles y finalmente se realizan análisis estadísticos que permiten evaluar su representación o comportamiento diferencial en distintas muestras (De Bruin, Deelder & Palmblad, 2012; Kim, Kim, Kim, Hwang & Yoo, 2016; Yang & Kim, 2015).

Por último, corresponde resaltar que la bioinformática también ha tenido gran aplicación en la metagenómica, la cual está orientada a describir el material genético de una comunidad de microorganismos. Esta ómica ha cobrado gran importancia pues ha permitido entender cómo el microbioma humano participa en los estados de salud/enfermedad, estudiar microorganismos que no crecen en el laboratorio, dilucidar la participación de los microorganismos en el medio ambiente y explorar nuevos productos naturales provenientes de este tipo de organismos (Handelsman, Rondon, Brady,

Clardy, 2017; Martín, Miquel, Langella & Bermúdez-Humarán, 2014; Oulas *et al*., 2015; Tringe *et al,* 2005). Típicamente, el flujo de trabajo posterior al control de calidad que se sigue para analizar datos metagenómicos parte del ensamblaje y anotación de secuencias, y continúa con análisis taxonómicos y comparativos que permiten entender la composición y estructura de la comunidad (Ladoukakis, Kolisis & Chatziioannou, 2014). Existen varias herramientas que poseen flujos integrados de análisis metagenómicos; algunas de las más utilizadas figuran en la Tabla 2.

Tabla 2. Herramientas disponibles en las diferentes aplicaciones de la bioinformática

Herramienta	Descripción	Plataforma	Dirección web
Control de calidad y limpieza de secuencias			
FastQC	Permite revisar parámetros de calidad de datos de NGS.	Windows, Linux, MacOS	https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/
Trimmomatic	Permite el filtrado y cortado de secuencias obtenidas mediante la tecnología Illumina, según parámetros de calidad fijados.	Windows, Linux, MacOS	http://www.usadellab.org/cms/?page=trimmomatic
Blobology	Identificación de contaminantes provenientes de diferentes grupos taxonómicos en secuencias genómicas.	Linux, MacOS	https://github.com/blaxterlab/blobology
Genómica			
Ensamble SPAdes Velvet ABySS FALCON Canu	Diferentes programas de ensamble que permiten reconstruir la secuencia de genomas. FALCON y Canu son especiales para el ensamble de secuencias largas provenientes de las tecnologías PacBio y Oxford Nanopore	Linux, MacOS	http://cab.spbu.ru/software/spades/ https://www.ebi.ac.uk/~zerbino/velvet/ http://www.bcgsc.ca/platform/bioinfo/software/abyss https://pb-falcon.readthedocs.io/en/latest/ https://canu.readthedocs.io/en/latest/quick-start.html

QUAST	Permite evaluar la calidad de diferentes ensambles a partir de la estimación de métricas.	Linux, MacOS	http://bioinf.spbau.ru/quast
Augustus MAKER Prokka BLAST	Herramientas para identificación y predicción de genes, y para encontrar su posible función por homología (BLAST). Algunos son específicos de eucariotas (Augustus), mientras que otros están especializados en procariotas (Prokka).	Linux, MacOS, Windows (BLAST)	http://bioinf.uni-greifswald.de/augustus/ http://www.yandell-lab.org/software/maker.html http://www.vicbioinformatics.com/software.prokka.shtml https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi
Samtools Picard GATK Mauve FreeBayes	Este conjunto de herramientas permite el alineamiento, manipulación de archivos y llamado de variantes en algunos flujos de análisis de genómica comparativa.	Linux, MacOS, Windows (Mauve)	https://github.com/samtools/samtools https://broadinstitute.github.io/picard/ https://software.broadinstitute.org/gatk/ http://darlinglab.org/mauve/mauve.html https://github.com/ekg/freebayes
Metagenómica			
MG-RAST Mothur MEGAN QIIME	Flujos de trabajo y/o conjunto de herramientas para el análisis de datos metagenómicos que permiten la identificación de microorganismos y realización de pruebas estadísticas.	Linux, MacOS, Windows	https://www.mg-rast.org/ https://www.mothur.org/ http://ab.inf.uni-tuebingen.de/software/megan6/ http://qiime.org/

Transcriptómica			
BWA Bowtie2 STAR RSEM eXpress	Programas orientados al alineamiento de secuencias para su identificación, y/o cuantificación de dichos alineamientos para determinar niveles de expresión.	Linux, MacOS	https://github.com/lh3/bwa http://bowtie-bio.sourceforge.net/bowtie2/index.shtml https://github.com/alexdobin/STAR https://deweylab.github.io/RSEM/ https://pachterlab.github.io/eXpress/overview.html
edgeR DEGseq EBSeq	Estos son algunos de los paquetes disponibles en el *software* de cómputo estadístico R, que permiten identificar genes diferencialmente expresados.	Linux, MacOS, Windows	https://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/edgeR.html https://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/DEGseq.html https://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/EBSeq.html
Enrichr PANTHER GOrilla	Este grupo de herramientas web apoya la definición de funciones de los genes a través de su anotación en términos GO y rutas metabólicas.	*On-line*	http://amp.pharm.mssm.edu/Enrichr/ http://www.pantherdb.org/downloads/index.jsp http://cbl-gorilla.cs.technion.ac.il
Proteómica y metabolómica			
ExPASy	Portal de recursos para el análisis de proteínas	*On-line*	https://www.expasy.org/tools/
MaxQuant	Permite el análisis de grandes sets de datos proteómicos obtenidos por espectrometría de masas.	Windows, Linux	https://maxquant.org/maxquant/
MetaboAnalyst	Conjunto de herramientas para el análisis de datos de metabolomas.	*On-line*	https://www.metaboanalyst.ca

XCMS	Paquete disponible en el *software* de cómputo estadístico R, que permite visualizar y procesar datos cromatográficos.	Linux, MacOS, Windows	https://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/xcms.html
Edición y visualización molecular			
Avogadro	*Software* de visualización y edición molecular	Windows, MacOS, Linux	https://avogadro.cc/
SWISS-MODEL	*Software* para realizar modelado por homología	*On-line*	https://swissmodel.expasy.org/
VMD	*Software* de visualización con soporte para visualizar y analizar trayectorias de simulaciones	Windows, MacOS, Linux	https://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/
Diseño racional de fármacos			
McQSAR	Motor para cálculos de relación cuantitativa estructura-actividad	Windows, MacOS, Linux	http://users.abo.fi/mivainio/mcqsar/index.php
AutoDock	*Software* de *docking* molecular	Windows, MacOS, Linux	http://autodock.scripps.edu/
CHARMM-GUI	Interfaz *on-line* para la preparación de *inputs* de dinámica molecular	*On-line*	http://www.charmm-gui.org/
GROMACS NAMD	Suite de programas de simulación y análisis molecular de ME, MD, Montecarlo y otros.	Windows, MacOS, Linux	http://www.gromacs.org/ http://www.ks.uiuc.edu/Research/namd/

Bioinformática para el análisis de estructuras e interacciones moleculares

En forma análoga a lo ocurrido con las ómicas —y con la genómica en particular—, el advenimiento de las supercomputadoras y la enorme reducción en el costo de cómputo hicieron que el campo del modelado molecular creciera también en forma exponencial. El modelado molecular comprende las técnicas que permiten estudiar e interrelacionar la estructura y la función molecular mediante el uso de modelos matemáticos y de computadoras, a fin de imitar y reproducir el comportamiento de las moléculas. En su concepción más básica implica el uso de modelos físicos —como esferas y varillas plásticas— para

representar y estudiar la estructura en el nivel atómico (p. ej. los grados de libertad de una molécula). Con el advenimiento del cómputo de alta potencia, estos modelos lograron complejizarse a sistemas de miles de átomos. Así, el modelado molecular involucra desde la simple visualización de moléculas en tres dimensiones hasta los complejos modelos *ab initio* que permiten estudiar el comportamiento de electrones y simular reacciones químicas utilizando fundamentos de la mecánica cuántica (Schlick, 2010).

Para el modelado en tres dimensiones de moléculas sencillas de estructura desconocida (p. ej. ligandos o péptidos) se puede hacer uso de un *software* de edición molecular que tenga incorporado un algoritmo capaz de optimizar la geometría espacial de los átomos mediante una minimización de energía (ME). Estos programas utilizan modelos matemáticos llamados *campos de fuerzas* que describen la energía potencial del sistema. Una alternativa de libre distribución, uso sencillo y multiplataforma es el *software* Avogadro (Hanwell *et al*., 2012), que permite construir átomo por átomo un compuesto químico y luego asignarle una estructura mediante cálculos de optimización geométrica utilizando el campo de fuerza universal (UFF). Las moléculas o complejos que revisten mayor complejidad requieren técnicas más allá de la optimización geométrica: las estructuras de biomacromoléculas —como proteínas, ARN o complejos ADN-proteína— pueden obtenerse en forma experimental por medio de cristalografía de rayos X o resonancia magnética nuclear (RMN). Las estructuras obtenidas de esta forma se encuentran almacenadas en el *Protein Data Bank* (Berman *et al*., 2000). Además, proteínas o fragmentos de ellas cuya estructura se desconozca y que por la complejidad secuencial que posean no puedan ser optimizadas geométricamente *ab initio* pueden ser modeladas utilizando estructuras similares ya presentes en bases de datos. A esto se le llama *modelado por homología*, y es posible realizarlo con servicios como SWISS-MODEL (Waterhouse *et al*., 2018).

Uno de los sectores que hace una utilización profusa de este tipo de herramientas es la industria farmacéutica para el desarrollo de medicamentos. A pesar de ser un mercado dominado por grandes empresas, las *startups* están jugando un rol muy importante en la innovación: mientras las grandes compañías están disminuyendo sus niveles de innovación para concentrar sus recursos en el *marketing* y la producción de medicamentos, las pequeñas EBT farmacéuticas tienen una participación cada vez más importante en el descubrimiento de nuevas drogas. Al ocupar aquel lugar vacante, las *startups* (algunas incluso incubadas o financiadas por las grandes farmacéuticas) funcionan en simbiosis con los mayores jugadores del mercado (Dean, Zanders & Bailey, 2001; Holgersson, Phan y Hedner, 2016). También el sector público contribuye a la innovación a través de los laboratorios de investigación, con el aporte de nuevas moléculas de interés (Stevens *et al*., 2011). Así, la innovación del sector pasa ante todo por el descubrimiento y la caracterización de nuevos compuestos químicos. Históricamente este proceso se llevó adelante por medio de métodos de *screening* convencionales, que evaluaban experimentalmente grandes sets de sustancias, naturales o sintéticas, con el fin de encontrar efectos terapéuticos novedosos. Las sustancias halladas de esta manera (moléculas prototipo), con potencial para cierta área terapéutica, sufrían luego las modificaciones químicas necesarias para mantener o potenciar la actividad biológica sin comprometer la toxicidad (Gago, 1994). Si bien este método de muestreo fue el predominante durante décadas, por su naturaleza empírica su eficiencia era, a todas luces, muy baja. Se estima que solo una sustancia entre 10000 ensayadas conducía a un descubrimiento de relevancia (Sheridan & Venkataraghavan, 1987). Con el objeto de utilizar métodos más racionales para el diseño de fármacos surgió una de las primeras aproximaciones de *screening virtual (VS)*, el *Quantitative Structure-Activity Relationships* (QSAR) (Hansch & Fujita, 1964). QSAR construye modelos matemáticos que correlacionan con validez estadística descriptores fisicoquímicos de una estructura con la actividad o toxicidad de la molécula. McQSAR (Vainio & Johnson, 2005) es una implementación multiplataforma de estos algoritmos con interfaz de línea de comandos que genera soluciones utilizando los descriptores provistos por el usuario.

Otra herramienta relativa al VS de fármacos es el reconocimiento o *docking* molecular. Utilizando

una molécula blanco, un conjunto de potenciales ligandos puede ser ensayado tridimensionalmente dentro del sitio de unión de dicha molécula. A su vez, los ligandos pueden adoptar diversas orientaciones y conformaciones. Luego de realizar todas las combinaciones proteína-ligando relevantes, el algoritmo devuelve las soluciones óptimas, asignando una puntuación (*score*) basada en la energía de unión al ligando de los complejos proteína-ligando más estables (Meng, Zhang, Mezei & Cui, 2011). Así, el *docking* es una herramienta muy poderosa en el descubrimiento de fármacos a la hora de investigar cómo un ligando interacciona con un receptor de superficie, o para la evaluación de una serie de drogas diseñadas *de novo*, por ejemplo. Autodock es una *suite* de herramientas de *docking* de licencia libre muy poderosa y sencilla de utilizar. Si no se cuenta con posibles ligandos, la base de datos ZINC es una colección de libre acceso con más de 230 millones de compuestos de disponibilidad comercial para ser ensayados en moléculas blanco mediante *docking* (Sterling & Irwin, 2015).

Por último, para poseer la descripción más refinada del sistema molecular y explorar en detalle las interacciones moleculares de sus componentes entre sí (p. ej. para validar resultados de *docking*), las simulaciones permiten modelar con detalle atómico el comportamiento dinámico microscópico de prácticamente cualquier estructura química. Este tipo de simulaciones incluye tanto a las mencionadas ME utilizadas para optimización geométrica, como a las simulaciones de dinámica molecular (DM), donde las ecuaciones de mecánica clásica de Newton son resueltas en forma numérica (Tuckerman & Martyna, 2000). Debido a que es un modelo tan general, en el cual debe calcularse la energía potencial para cada par de átomos del sistema en cada instante de tiempo, su costo computacional es muy elevado. Ello resulta en una limitación respecto al tamaño de las moléculas simuladas y al tiempo de simulación total. Es por esta razón que en sistemas muy extensos se puede recurrir a métodos "de grano grueso", en los cuales los campos de fuerzas consisten en varios átomos agrupados en un solo sitio de interacción. Dentro de ellos, el campo de fuerzas MARTINI ha logrado representar con éxito sistemas como grandes complejos proteína-ADN, polímeros, nanopartículas e incluso membranas eucariotas complejas. El sitio CHARMM-GUI (Jo, Kim, Iyer & Im, 2008) permite, mediante una interfaz web sencilla, generar sistemas y archivos para realizar simulaciones de dinámica molecular en *suite* de programas de DM como GROMACS, de distribución libre y código abierto (Van Der Spoel *et al*., 2005) o NAMD (Philips *et al*., 2005), de similares características. Ambas opciones también poseen entre sus utilidades programas de análisis de las trayectorias obtenidas de la simulación. Para visualizar tales trayectorias, un *software* ampliamente extendido y de licencia gratuita es el VMD (Humphrey, Dalke & Schulten, 1996). Las simulaciones de Montecarlo (MC) son otro tipo de aproximación computacional, pero de tipo probabilístico, no relevantes a los fines de este trabajo.

Al uso de técnicas de VS en el descubrimiento de fármacos se le suma la influencia cada vez más grande de la inteligencia artificial (IA). Grandes compañías como Sanofi, Roche, Genentech, Merck, Bayer o Glaxo recurren al servicio de *startups* de IA para aplicaciones que van desde la búsqueda de blancos terapéuticos para oncología o biomarcadores para la gripe, hasta el monitoreo de pacientes (Mak & Pichika, 2018). También empresas informáticas como IBM, a través de su sistema WATSON, colabora con farmacéuticas como Pzifer o Novartis para investigar nuevas estrategias terapéuticas en oncología. Por ejemplo, WATSON ha logrado, mediante el análisis semántico de bibliografía científica, encontrar una serie de proteínas de unión a ARN que se encuentran alteradas en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (Bakkar *et al*., 2018). Las técnicas de IA como el aprendizaje automatizado (*machine learning)* y su derivado, el aprendizaje profundo (*deep learning)*, pueden ser aplicadas a lo largo de todo el proceso de desarrollo de un fármaco, y, de hecho, se están utilizando en áreas como predicción de ADMET,[5] estudios de drogabilidad de receptores, búsqueda y validación de blancos, diseño *de novo* y rediseño de drogas, análisis de bibliografía, análisis de pacientes para ensayos clínicos, farmacovigilancia, entre otras (Mak & Pichika, 2018). A pesar de ser un campo de aplicación novedoso (en la actualidad no se comercializan medicamentos desarrollados mediante IA) el uso de IA promete disminuir en

forma considerable los grandes costos que implica atravesar las fases de desarrollo de un medicamento (Fleming, 2018).

La información fisicoquímica sobre drogas ya descubiertas, así como su farmacodinámica y otros datos útiles, puede encontrarse en la base de datos *drugbank* (Wishart *et al*., 2017). Otras herramientas alternativas o complementarias para el descubrimiento de fármacos no tratadas aquí, están compiladas en la página del Instituto Suizo de Bioinformática denominada *Click2Drug.*[6]

Un aspecto adicional del modelado molecular con gran potencial comercial es la impresión tridimensional (3D). La *startup* Organovo[7] se dedica al diseño y fabricación de tejidos humanos mediante impresión 3D para ser utilizadas en *screening* y ensayos de toxicidad de drogas (Vaidya, 2015). En la misma línea, n3D Biosciences[8] utiliza la misma técnica como soporte del cultivo celular tradicional, y ha logrado así reproducir con éxito modelos físicos tridimensionales de tejidos cancerosos (Jaganathan *et al.*, 2014).

EBTs en bioinformática: algunos casos de estudio

Genómica y blockchain: Nebula Genomics

Nebula Genomics[9] es una empresa de genómica aplicada a la medicina personalizada fundada por tres profesionales del área de la biomedicina y la informática. Por un lado, con solo una muestra de sangre extraída con un kit preparado para tal fin, la empresa ofrece un informe genotípico exhaustivo a fin de personalizar los tratamientos de los pacientes y conocer el riesgo de padecer posibles enfermedades, así como proporcionarle al cliente datos acerca de su genealogía. Por otra parte, ofrece un servicio de información genética para equipos de investigación y empresas de biotecnología. Dicha información genética es aportada por los mismos clientes. Nebula proporciona reportes gratuitos a cambio de la información recabada del genoma y de la respuesta que da el interesado acerca de su salud a fin de crear un perfil que pueda ser asociado a marcadores genéticos (enfermedades existentes, consumo de alcohol y tabaco, calidad de sueño, etc.). Según la empresa, la privacidad de los datos obtenidos de los usuarios se encuentra protegida por hacer uso de la tecnología *blockchain*. Esta permite prescindir de un nodo centralizado que valide el acceso a la información y conecta así al poseedor de la información con quien la compra (en general, investigadores científicos). Para la secuenciación utilizan NGS y secuencian la totalidad del genoma. El emprendimiento está financiado fundamentalmente por capitales de riesgo (*venture capitals)* y tiene un fondeo de 4,3 millones de dólares (Crunchbase, 2019).

Inteligencia Artificial aplicada: BenevolentAI

BenevolentAI es una empresa con sede en Londres fundada en 2013 por Ken Mulvany, un reconocido emprendedor del sector biotecnológico y de salud (Crunchbase, 2019). La compañía desarrolla algoritmos de IA, *machine learning* y *big data* para analizar información científica y clínica con el objetivo de hallar nuevas drogas y terapias contra enfermedades como el síndrome de Parkinson, glioblastoma o sarcopenia. Actualmente está en cartera el desarrollo de más de 20 drogas (Mulvany, 2018). Según su página web, BenevolentAI (2019) es “la única compañía de IA con capacidad de participar en todo el proceso de desarrollo de un fármaco: desde el descubrimiento temprano hasta la última etapa de ensayos clínicos”. La idea generó enormes expectativas. Tan es así que la firma se ha financiado con rondas de inversión que incluyen aportes de capitales de riesgo así como de grandes grupos de inversión como Goldman Sachs, logrando recaudar más de 207 millones de dólares (Crunchbase, 2019). Su valuación es tal (alrededor de 2 mil millones de dólares) que es considerada una *startup* de tipo “unicornio” (mote reservado a empresas cuya valuación supera los mil millones de dólares).

Computación en la nube: Seven Bridges

Seven Bridges[10] es una compañía de análisis de datos (*data analytics)* con sede en los Estados Unidos

fundada en 2009 por Deniz Kural (biólogo computacional) e Igor Bogicevic (ingeniero de *software*). La empresa ofrece una plataforma integral de análisis bioinformático con aplicación para medicina personalizada que incluye sets de datos, aplicaciones de análisis y la infraestructura de *cloud computing* integrados en una interfaz orientada al trabajo científico colaborativo. Esta compañía se encuentra en fase de *Early Stage Funding*, habiendo logrado en 2018 una ronda de inversión de tipo "B" y un fondeo total de 98 millones de dólares (Crunchbase, 2019).

Bioinformática en Latinoamérica: Neoprospecta

Neoprospecta[11] es una empresa brasileña fundada en 2011 por un grupo de doctorandos de la Universidade Federal de Rio Grande do Sul (UFRGS) que buscaban desarrollar un método sencillo de identificación de microorganismos aplicando secuenciación y algoritmos bioinformáticos. Al comienzo, y contando solo con un plan de negocios, recibieron el *Prémio para a Inovação e Emprendedorismo* del Banco Santander S. A., y al año siguiente el *Premio Iberoamericano a la Innovación y el Emprendimiento* de la Secretaría General Iberoamericana (Da Silveira, 2014). Luego lograron financiarse con inversores *ángel* en 2013, y con un capital semilla en 2014 para superar el millón de dólares de fondeo (Crunchbase, 2019). Hoy su servicio de diagnóstico microbiológico digital, que incluye el análisis bioinformático y el procesamiento de los datos genéticos de bacterias, virus, hongos y protozoos, es ofrecido a los sectores de salud, alimentos, agricultura, desarrollo farmacéutico y veterinaria (Neoprospecta, 2019).

Discusión y conclusiones

La revolución digital que comenzó a mediados del siglo XX con la proliferación de las primeras computadoras digitales y continúa en la actualidad con la popularización de internet, la hiperconectividad y la aparición de tecnologías emergentes de gran potencial como *blockchain*, comparte similares características con la explosión del sector biotecnológico, que empezó a mediados de los años 70 con los primeros experimentos en ingeniería genética y trajo aparejada la creación de la primera *startup* biotecnológica, la icónica Genentech.

Este fenómeno condujo a la creación de una gran cantidad de empresas, a tal punto que existen índices bursátiles especializados como el NBI (NASDAQ Biotech Index). Sin embargo, la biotecnología aún despierta grandes expectativas en el sector salud, propiciadas en buena medida por los avances logrados en bioinformática, sumados a una disminución abrupta de los costos y alcances de secuenciación, que suponen gran cantidad de información biológica disponible.

De esta manera, la bioinformática —que procesa enormes cantidades de información biológica gracias al soporte tecnológico de la computación— se convierte en una disciplina con gran potencial para la generación de iniciativas tecnológicas de alto valor agregado y capital intelectual. En efecto, hemos mencionado algunos casos de éxito en los cuales empresas con tan solo una idea y el conocimiento científico-tecnológico pertinente como único capital, obtienen financiamiento millonario en poco más de un año (y en ocasiones, sin sacar un solo producto al mercado). De esta manera, las herramientas bioinformáticas, que se encuentran en constante evolución desde el punto de vista académico, ofrecen un sinnúmero de oportunidades desde el punto de vista comercial.

Latinoamérica, región con dificultades a la hora de innovar debido a su inestabilidad macroeconómica, entre otras razones (Acs & Amorós, 2008), y caracterizada por ser exportadora de materias primas, posee una fuerte ventaja estratégica que reside en su gran diversidad biológica, un recurso muy apreciado en un mundo donde la biodiversidad disminuye a un ritmo alarmante. Este tipo de recursos estratégicos solo pueden explotarse mediante el conocimiento científico de alto nivel. Por tomar un caso, el centro de Bioinformática y Biología Computacional de Colombia (BIOS) cuenta con una importante infraestructura computacional, y surgió como medio para la búsqueda y análisis de secuencias genéticas de la megadiversidad colombiana con mi-

ras a su uso sostenible. La creación de BIOS se debió a una iniciativa de la empresa norteamericana Microsoft en un acuerdo con el Estado colombiano (BIOS, 2018). Otras iniciativas, como la argentina Biocódices, especializada en medicina personalizada, fueron incubadas en su totalidad por el sector público, a través de la Universidad de Buenos Aires y del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva (Biocódices, 2018). Estos casos, además de los puntualizados en el texto, indican que con el financiamiento adecuado —sea de fuentes privadas, estatales o mixtas—, la región tiene un enorme potencial para el surgimiento de emprendimientos de base tecnológica basados en bioinformática.

El acceso público a gran parte de la información biológica, así como a las herramientas que permiten su análisis, puede ser un punto de partida o bien una fuente de inspiración para cualquier emprendedor biotecnológico. El uso de estas herramientas puede complementar un servicio o producto de origen biotecnológico, ser útil en la búsqueda de nuevos nichos de explotación comercial, o bien servir de base para el desarrollo de nuevas aplicaciones bioinformáticas.

Notas

[1] Más información en la URL: https://www.ga4gh.org

[2] Más información en la URL: http://cosmos-fp7.eu

[3] Más información en la URL: http://www.imexconsortium.org

[4] Más información en la URL: http://geneontology.org

[5] Acrónimo en inglés para referirse a la absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad de un fármaco.

[6] Más información en la URL: https://www.click2drug.org

[7] Más información en la URL: https://organovo.com

[8] Más información en la URL: http://www.n3dbio.com

[9] Más información en la URL: https://www.nebula.org

[10] Más información en la URL: https://www.sevenbridges.com

[11] Más información en la URL: https://neoprospecta.com

Referencias bibliográficas

Acs, Z. J. & Amorós, J. E. (2008). Entrepreneurship and competitiveness dynamics in Latin America. *Small Business Economics*, *31*(3), 305-322 DOI: https://doi.org/10.1007/s11187-008-9133-y

Agarwala, R.; Barrett, T.; Beck, J.; Benson, D. A.; Bollin, C.; Bolton, E.; Zbicz, K. (2018). Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Research*, *46*(D1), D8–D13. DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkx1095

Bakkar, N.; Kovalik, T.; Lorenzini, I.; Spangler, S.; Lacoste, A.; Sponaugle, K.; Bowser, R. (2018). Artificial intelli-

gence in neurodegenerative disease research: use of IBM Watson to identify additional RNA-binding proteins altered in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta neuropathologica*, *135*(2), 227-247. DOI: https://doi.org/10.1007/s00401-017-1785-8

Balakrishnan, M. & Soam, S. (2013). Cloud Computing Technologies and its Applications in Bioinformatics. In: Roy, A. K. (Ed). *Information and Knowledge Management tools, Techniques and Practices* (pp. 93-100). New Delhi: New India Publishing Agency.

Baxevanis, A. D. & Bateman, A. (2015). The importance of biological databases in biological discovery. *Current Protocols in Bioinformatics*, *2015* (September), 1.1.1-1.1.8. DOI: https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0101s50

Benson, D. A.; Cavanaugh, M.; Clark, K.; Karsch-Mizrachi, I.; Ostell, J.; Pruitt, K. D. & Sayers, E. W. (2018). GenBank. *Nucleic Acids Research*, *46*(D1), D41–D47. DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkx1094

Berman, H. M.; Westbrook, J.; Feng, Z.; Gilliland, G.; Bhat, T. N.; Weissig, H. & Bourne, P. E. (2000). The protein data bank. *Nucleic acids research*, *28*(1), 235-242.

Biocódices (2018). Web institucional. Recuperado (marzo de 2019) de: https://www.biocodices.com/

BIOS (2018). Web institucional. Recuperado (marzo de 2019) de: http://bios.co/

Bult, C. J.; Eppig, J. T.; Kadin, J. A.; Richardson, J. E.; Blake, J. A. & Mouse Genome Database Group. (2008). The Mouse Genome Database (MGD): mouse biology and model systems. *Nucleic acids research*, *36*(suppl_1), D724-D728. DOI: https://dx.doi.org/10.1093%2Fnar%2Fgkm961

Cannataro, M.; Guzzi, P. H.; Mazza, T.; Tradigo, G. & Veltri, P. (2006). On the Preprocessing of Mass Spectrometry Proteomics Data. In B. Apolloni, M. Marinaro, G. Nicosia & R. Tagliaferri (Eds.). *Neural Nets* (pp. 127–131). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Cannataro, M.; Guzzi, P. H.; Tradigo, G. & Veltri, P. (2014). Biological Databases. In N. Kasabov (Ed.). *Springer Handbook of Bio-/Neuroinformatics* (pp. 431–440). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-642-30574-0_26

Chain, P. S. G.; Grafham, D. V.; Fulton, R. S.; Fitzgerald, M. G.; Hostetler, J.; Muzny, D. & Detter, J. C. (2009). Genomics. Genome project standards in a new era of sequencing. *Science (New York, N. Y.)*, *326*(5950), 236–237. DOI: https://doi.org/10.1126/science.1180614

Consortium, F. (2003). The FlyBase database of the Drosophila genome projects and community literature. *Nucleic Acids Research*, *31*(1), 172–175.

Crunchbase (2019). Web institucional. Recuperado (marzo de 2019) de: https://www.crunchbase.com/

da Silveira (2014). Multiplicação dos alvos. *Pesquisa FAPESP*. Recuperado de: http://revistapesquisa.fapesp.br/2014/12/29/multiplicacao-dos-alvos/

De Bruin, J. S.; Deelder, A. M. & Palmblad, M. (2012). Scientific Workflow Management in Proteomics. *Molecular & Cellular Proteomics*, *11*(7), M111.010595. DOI: https://doi.org/10.1074/mcp.M111.010595

Del Fabbro, C.; Scalabrin, S.; Morgante, M. & Giorgi, F. M. (2013). An extensive evaluation of read trimming effects on illumina NGS data analysis. *PLoS ONE*, *8*(12), 1–13. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085024

Dean, P. M.; Zanders, E. D. & Bailey, D. S. (2001). Industrial-scale, genomics-based drug design and discovery. *TRENDS in Biotechnology*, *19*(8), 288-292.

Dudley, J. T. & Butte, A. J. (2009). A quick guide for developing effective bioinformatics programming skills. *PLoS Computational Biology*, *5*(12). DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000589

Fleming, N. (2018, mayo 30). How artificial intelligence is changing drug discovery. *Nature*, *557*(7706), S55-S55.

Gago, F. (1994). Métodos computacionales de modelado molecular y diseño de fármacos. *Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia*. Recuperado de: https://www.analesranf.com/index.php/mono/article/view/338

Gauthier, J.; Vincent, A. T.; Charette, S. J. & Derome, N. (2018). A brief history of bioinformatics. *Briefings in Bioinformatics*, (June), 1–16. DOI: https://doi.org/10.1093/bib/bby063

Gentleman, R. C.; Carey, V. J.; Bates, D. M.; Bolstad, B.; Dettling, M.; Dudoit, S. & Hornik, K. (2004). Bioconductor: open software development for computational biology and bioinformatics. *Genome biology*, *5*(10), R80. DOI: https://doi.org/10.1186/gb-2004-5-10-r80

Grüning, B.; Dale, R.; Sjödin, A.; Chapman, B. A.; Rowe, J.; Tomkins-Tinch, C. H. & Bioconda, T. (2018). Bioconda: sustainable and comprehensive software distribution for the life sciences. *Nature Methods*, *15*(7), 475. DOI: https://doi.org/10.1038/s41592-018-0046-7

Haft, D. H.; Di Cuccio, M.; Badretdin, A.; Brover, V.; Chetvernin, V.; O'Neill, K.; … Pruitt, K. D. (2018). RefSeq: An update on prokaryotic genome annotation and curation. *Nucleic Acids Research*, *46*(D1), D851–D860. DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkx1068

Handelsman J.; Rondon, M.; Brady, S.; Clardy, J. G. R. (2017). Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: A new frontier for natural products. *Chemistry and Biology*, *5*(10). DOI: https://doi.org/10.1016/S1074-5521(98)90108-9

Hansch, C. & Fujita, T. (1964). p-σ-π Analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. *Journal of the American Chemical Society*, *86*(8), 1616-1626.

Hanwell, M. D.; Curtis, D. E.; Lonie, D. C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E. & Hutchison, G. R. (2012). Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *Journal of cheminformatics*, *4*(1), 17. DOI: https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-17

Holgersson, M.; Phan, T. & Hedner, T. (2016). Entrepreneurial patent management in pharmaceutical startups. *Drug discovery today*, *21*(7), 1042-1045. DOI: https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.02.018

Howard, K. (2000). The bioinformatics gold rush. *Scientific American*, *283*(1), 58–63.

Huala, E.; Dickerman, A. W.; García-Hernández, M.; Weems, D.; Reiser, L.; La Fond, F.; ... & Mueller, L. A. (2001). The Arabidopsis Information Resource (TAIR): a comprehensive database and web-based information retrieval, analysis, and visualization system for a model plant. *Nucleic acids research*, *29*(1), 102-105.

Humphrey, W.; Dalke, A. & Schulten, K. (1996). VMD: visual molecular dynamics. *Journal of molecular graphics*, *14*(1), 33-38. DOI: https://doi.org/10.1016/0263-7855(96)00018-5

Jaganathan, H.; Gage, J.; Leonard, F.; Srinivasan, S.; Souza, G. R.; Dave, B. & Godin, B. (2014). Three-dimensional in vitro co-culture model of breast tumor using magnetic levitation. *Scientific reports*, *4*, 6468. DOI: https://doi.org/10.1038/srep06468

Jo, S.; Kim, T.; Iyer, V. G. & Im, W. (2008). CHARMM-GUI: a web-based graphical user interface for CHARMM. *Journal of computational chemistry*, *29*(11), 1859-1865. DOI: https://doi.org/10.1002/jcc.20945

Karsch-Mizrachi, I.; Takagi, T. & Cochrane, G. (2018). The international nucleotide sequence database collaboration. *Nucleic Acids Research*, *46*(D1), D48–D51. DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkx1097

Kim, S. J.; Kim, S. H.; Kim, J. H.; Hwang, S. & Yoo, H. J. (2016). Understanding Metabolomics in Biomedical Research. *Endocrinology and Metabolism*, *31*(1), 7. DOI: https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.1.7

Knight, J. (2002). Software firm falls victim to shifting bioinformatics needs. *Nature*, *416*, 357.

Ladoukakis, E.; Kolisis, F. N. & Chatziioannou, A. A. (2014). Integrative workflows for metagenomic analysis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *2*(November), 1–11. DOI: https://doi.org/10.3389/fcell.2014.00070

Langmead, B. & Nellore, A. (2018). Cloud computing for genomic data analysis and collaboration. *Nature Reviews Genetics*, *19*(4), 208.

Luscombe, N. M.; Greenbaum, D. & Gerstein, M. (2001). What is bioinformatics? An introduction and overview. *Yearbook of Medical Informatics*, 83–100. DOI: https://doi.org/10.1053/j.ro.2009.03.010

Mak, K. K. & Pichika, M. R. (2018). Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. *Drug discovery today*. DOI: https://doi.org/10.1038/nrg.2017.113

Markets and Markets (2018). Bioinformatics Market. Recuperado de: https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/bioinformatics-39.html.

Marx, V. (2013). The big challenges of big data. *Nature*, *498*(7453), 255–260. DOI: https://doi.org/10.1038/498255a

Martín, R.; Miquel, S.; Langella, P. & Bermúdez-Humarán, L. G. (2014). The role of metagenomics in understanding the human microbiome in health and disease. *Virulence*, *5*(3), 413–423. DOI: https://doi.org/10.4161/viru.27864

Meng, X. Y.; Zhang, H. X.; Mezei, M. & Cui, M. (2011). Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Current computer-aided drug design*, *7*(2), 146-157.

Mulvany, K. (19 de abril de 2018). Entrevista realizada por Paul Sandle y Ben Hirschler; editada por Alison Williams y Susan Fenton. *Euronews.* Disponible en: https://www.euronews.com/2018/04/19/ai-drug-hunter-benevolentai-worth-2-billion-after-fund-raising

Odell, S. G.; Lazo, G. R.; Woodhouse, M. R.; Hane, D. L. & Sen, T. Z. (2017). The art of curation at a biological database: Principles and application. *Current Plant Biology*, *11–12* (November), 2–11. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cpb.2017.11.001

Oulas, A.; Pavloudi, C.; Polymenakou, P.; Pavlopoulos, G. A.; Papanikolaou, N.; Kotoulas, G. & Iliopoulos, I. (2015). Metagenomics: Tools and Insights for Analyzing Next-Generation Sequencing Data Derived from Biodiversity Studies. *Bioinformatics and Biology Insights*, *9*. DOI: https://doi.org/10.4137/BBI.S12462

Palsson, B. (2002). In silico biology through "omics." *Nature Biotechnology*, *20*(7), 649–650. DOI: https://doi.org/10.1038/nbt0702-649

Phillippy, A. M. (2017). New advances in sequence assembly, 0–3. DOI: https://doi.org/10.1101/gr.223057.117

Phillips, J. C. (*et al.*)(2005). Scalable molecular dynamics with NAMD. *Journal of computational chemistry*, *26*(16), 1781-1802. DOI: https://doi.org/10.1002/jcc.20289

Quast, C.; Pruesse, E.; Yilmaz, P.; Gerken, J.; Schweer, T.; Yarza, P. & Glöckner, F. O. (2012). The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. *Nucleic Acids Research*, *41* (D1), D590—D596.DOI: https://dx.doi.org/10.1093%2Fnar%2Fgks1219

Rigden, D. J. & Fernández, X. M. (2018). The 2018 Nucleic Acids Research database issue and the online molecular biology database collection. *Nucleic Acids Research*, *46*(D1), D1–D7. DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkx1235

Saviotti, P. P.; Michelland, S. & Catherine, D. (2000). The changing marketplace of bioinformatics. *Nature biotechnology*, *18*(12), 1247. DOI: https://doi.org/10.1038/82351

Schlick, T. (2010). *Molecular modeling and simulation: an interdisciplinary guide: an interdisciplinary guide* (Vol. 21). Madrid: Springer Science & Business Media.

Schuurman, N. & Leszczynski, A. (2008). Ontologies for bioinformatics. *Bioinformatics and Biology Insights*, *2*, 187–200.

Selzer, P. M.; Marhöfer, R. J. & Rohwer, A. (Eds.). (2008). Biological Databases. In *Applied Bioinformatics: An Introduction* (pp. 45–74). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-540-72800-9_3

Sheridan, R. P. & Venkataraghavan, R. (1987). New methods in computer-aided drug design. *Accounts of Chemical Research*, *20*(9), 322-329.

Smith, D. R. (2014). Buying in to bioinformatics: An introduction to commercial sequence analysis software. *Briefings in Bioinformatics*, *16*(4), 700–709. DOI: https://doi.org/10.1093/bib/bbu030

Stein, L. (2001). Genome annotation: from sequence to biology. *Nature Reviews Genetics*, *2*(7), 493. DOI: https://doi.org/10.1038/35080529

Stephens, Z. D.; Lee, S. Y.; Faghri, F.; Campbell, R. H.; Zhai, C.; Efron, M. J.; … Robinson, G. E. (2015). Big data: Astronomical or genomical? *PLoS Biology*, *13*(7), 1–11. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002195

Sterling, T. & Irwin, J. J. (2015). ZINC 15–ligand discovery for everyone. *Journal of chemical information and modeling*, *55*(11), 2324-2337. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jcim.5b00559

Stevens, R.; Rector, A. & Hull, D. (2010). What is an ontology? *Ontogenesis*. Recuperado de: http://ontogenesis.knowledgeblog.org/66

Stevens, A. J.; Jensen, J. J.; Wyller, K.; Kilgore, P. C.; Chatterjee, S. & Rohrbaugh, M. L. (2011). The role of public-sector research in the discovery of drugs and vaccines. *New England Journal of Medicine*, *364*(6), 535-541. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMsa1008268

Tang, B.; Wang, Y.; Zhu, J. & Zhao, W. (2015). Web resources for model organism studies. *Genomics, Proteomics and Bioinformatics*, *13*(1), 64–68. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gpb.2015.01.003

Tringe, S. G., & Rubin, E. M. (2005). Metagenomics: DNA sequencing of environmental samples. *Nature Reviews Genetics*, *6*(11), 805–814. DOI: https://doi.org/10.1038/nrg1709

Tuckerman, M. E. & Martyna, G. J. (2000). Understanding modern molecular dynamics: Techniques and applications. *The Journal of Physical Chemistry B*, *104*(2), 159–178. DOI: https://doi.org/10.1021/jp992433y

Vincent, A. T. & Charette, S. J. (2014). Freedom in bioinformatics. *Frontiers in Genetics*, *5*, 259. DOI: https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00259

Vaidya, M. (2015). Startups tout commercially 3D-printed tissue for drug screening. *Nature Medicine News, 21*(1), 2-3.

Vainio, M. J. & Johnson, M. S. (2005). McQSAR: A Multiconformational Quantitative Structure− Activity Relationship Engine Driven by Genetic Algorithms. *Journal of chemical information and modeling*, *45*(6), 1953-1961. DOI: https://doi.org/10.1021/ci0501847

Van Der Spoel, D.; Lindahl, E.; Hess, B.; Groenhof, G.; Mark, A. E. & Berendsen, H. J. (2005). GROMACS: fast, flexible, and free. *Journal of computational chemistry*, *26*(16), 1701-1718. DOI: https://doi.org/10.1002/jcc.20291

Waterhouse, A.; Bertoni, M.; Bienert, S.; Studer, G.; Tauriello, G.; Gumienny, R. & Lepore, R. (2018). SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes. *Nucleic acids research*, *46*(W1), W296-W303. DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gky427

Wattam, A. R.; Abraham, D.; Dalay, O.; Disz, T. L.; Driscoll, T.; Gabbard, J. L. & Machi, D. (2013). PATRIC, the bacterial bioinformatics database and analysis resource. *Nucleic acids research*, *42*(D1), D581-D591. DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkt1099

Wishart, D. S.; Feunang, Y. D.; Guo, A. C.; Lo, E. J.; Marcu, A.; Grant, J. R. & Assempour, N. (2017). DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic acids research*, *46*(D1), D1074-D1082. DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037

Yang, I. S. & Kim, S. (2015). Analysis of Whole Transcriptome Sequencing Data: Workflow and Software. *Genomics & Informatics*, *13*(4), 119–125. DOI: https://doi.org/10.5808/GI.2015.13.4.119

Zhulin, I. B. (2015). Databases for microbiologists. *Journal of Bacteriology*, *197*(15), 2458–2467. DOI: https://doi.org/10.1128/JB.00330-15

Zou, D.; Ma, L.; Yu, J. & Zhang, Z. (2015). Biological databases for human research. *Genomics, Proteomics and Bioinformatics*, *13*(1), 55–63. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gpb.2015.01.006

Martín A. Lema[1]

Universidad Nacional de Quilmes, Argentina;
Dirección de Biotecnología, Secretaría de Alimentos y Bioeconomía, Argentina.

Contacto: mlema@unq.edu.ar

Cómo integrar los aspectos regulatorios en un bioemprendimiento

Resumen

La planificación temprana de los procesos regulatorios debe formar parte del plan de negocio de los bioemprendimientos, ya que usualmente impacta de manera significativa en los tiempos, la inversión requerida y la viabilidad de los mismos.

En el presente capítulo se abordan consideraciones importantes para dicha planificación, presentadas de forma tal que puedan aplicarse a cualquier producto biotecnológico. Las mismas se organizan en forma de hoja de ruta para hacer más inmediata su aplicación práctica, y se utiliza a los cultivos biotecnológicos como estudio de caso para ilustrar los conceptos.

Primera etapa: "enyoguícese"

Si está leyendo este libro, usted probablemente afrontará la regulación en calidad de desarrollador de productos biotecnológicos. Desde la perspectiva de un desarrollador, sobre todo si es la primera vez que encara un proceso de este tipo, más tarde o más temprano llegará a pensar que al menos alguna particularidad de la regulación (sea en sus aspectos técnicos o en los formales) es arbitraria, poco científica, kafkiana, sesgada, innecesariamente complicada, etc. Y esto llevará a que se frustre un poco.

Por lo tanto, el primer paso de la hoja de ruta es aprender a "enyoguizarse", tomando el neologismo acuñado por Kiwi (1995), y así estar mental y físicamente preparado para afrontar algún estrés que el proceso pueda generarle en determinadas ocasiones a lo largo de los años que dure.

En tal sentido, debe entender que la regulación es un hecho necesario de la vida en sociedad, como los impuestos. Seguramente usted valora la regulación gubernamental en otras tecnologías de las que es usuario, como la seguridad vehicular o de los aparatos eléctricos. La regulación es necesaria porque existe un rol indelegable del Estado de velar por el bienestar común; el mismo se extiende en particular sobre productos biotecnológicos que usualmente se usan como fármacos, se consumen como alimentos o se liberan al medio ambiente.

De hecho, en cierta forma la regulación contribuye a una mayor aceptación pública de los productos, lo cual es particularmente importante cuando, como suele ocurrir en biotecnología, los mismos son muy novedosos y en alguna ocasión pueden evocar el "*yuck factor*" (Schmidt, 2008), más aún cuando circula desinformación sobre los mismos.

Por último, en el balance entre eficiencia en dar una respuesta al interesado y eficacia en proteger el interés general, reconozcamos que —como principio general— lo deseable es que cualquier desvío del balance perfecto sea pequeño y en todo caso en dirección a lo segundo. La regulación nunca es perfecta, pero es perfectible. Suelen existir canales para dialogar con los reguladores, participar en la elaboración de nuevas normativas, solicitar reconsideración o aclarar en casos especiales, y estas oportunidades pueden y deben ser aprovechadas.

Segunda etapa: conozca a fondo la regulación aplicable

En la concepción de un producto biotecnológico, desde un primer momento se debe conocer y anticipar hasta donde sea posible la regulación aplicable cuando se lo haya logrado desarrollar. Los bioemprendimientos no son unipersonales, es conveniente entonces —también desde el principio— identificar un referente que sea la persona encargada de interiorizarse de la normativa, plantear la estrategia regulatoria, mantener las reuniones con reguladores, redactar las solicitudes, etc.

Esto quiere decir, literalmente, desde que el emprendimiento es solo una idea en papel, antes de iniciar cualquier prueba de concepto, búsqueda de financiamiento, etc. Incluso si ese primer paso lo diera una institución académica de investigación pública, toda vez que el objetivo sea un potencial producto o la prueba de concepto de futuros productos.

Lo anterior se refiere a aplicaciones específicas e innovaciones incrementales respecto de tecnologías madre inventadas previamente, lo cual suele ser la norma en países en desarrollo. En lo relativo a la invención original de una tecnología nueva, conviene postergar la exploración de su futura regulación hasta contar con al menos un producto concreto ya desarrollado, que sirva como caso testigo.

Por ejemplo, considérese el desarrollo actual de un cultivo transgénico, al que nos referiremos también como cultivo u organismo genéticamente modificado (OGM) en los ejemplos ilustrativos que daremos a lo largo de este capítulo. Aun cuando el desarrollo sea en una especie nunca antes modificada por transgénesis e incluso si es para otorgar una característica nunca antes vista, de todas formas será una innovación incremental respecto de la invención de los métodos básicos para generar este tipo de modificaciones genéticas, los cuales datan de la década de 1980, como por ejemplo el método de Valvekens *et al.* (1988). Por lo tanto, el nuevo OGM debiera estar sometido a la misma regulación.

Es necesario anticipar la regulación aplicable porque la misma demandará un conjunto importante de recursos adicionales y diferentes a los del desarrollo técnico. Por ello, un posible producto que *prima facie* parece técnicamente factible puede resultar inviable desde el punto de vista comercial, o simplemente menos conveniente que otra opción tecnológica, cuando se considera la inclusión de las etapas regulatorias.

En el trabajo de Song *et al.* (2003) se plantea la transferencia al cultivo de papa, mediante ingeniería genética, de un gen de resistencia a hongos proveniente de una especie silvestre emparentada. A pesar del aparente éxito de la prueba de concepto, el producto nunca llegó al mercado. Una de las probables razones es que una transferencia génica equivalente puede generarse por la técnica biotecnológica de híbridos somáticos, que aun cuando es una opción más imprecisa y lenta, da lugar a productos que están sometidos a una regulación más exigua y barata.

Las siguientes preguntas-guía pueden resultar útiles para comenzar a recopilar información sobre la regulación aplicable.

¿Cuáles son las características de mi producto que pueden estar sujetas a regulación?

Posiblemente su producto, aunque usted lo considere como uno solo, clasifica para más de una categoría de producto, característica o método de obtención que son objeto de regulaciones diferentes y que se superponen en el suyo en particular.

Asimismo, para el caso de productos que puedan ser industrializados o consumidos por una cadena productiva, considere la posibilidad de que subproductos, derivados o terceros productos que de algún modo incorporarían el suyo, puedan estar alcanzados también por otras normativas. En tal caso conviene anticipar si usted afrontará —a veces en forma opcional, a veces forzosa— esos procesos regulatorios antes de iniciar la comercialización o *a posteriori*.

En el año 2015 en Argentina se desreguló una soja genéticamente modificada para producir aceite con alto contenido de ácido oleico, el cual contribuiría a la reducción del consumo de grasas *trans* (MAGyP, 2015). Ello requirió que los desarrolladores presentaran una solicitud de autorización comercial para el evento de transformación correspondiente a este OGM; se trata de un procedimiento cuya principal normativa específica es la Resolución MAGyP 763/2011 (INFOLEG, 2011a).

Sin embargo, una vez obtenida dicha autorización, para poder comercializar las semillas de soja que contienen este evento de transformación se requiere el registro de la variedad vegetal ante el Instituto Nacional de Semillas (INASE). Este es un trámite independiente del que debe aplicar cualquier nueva variedad vegetal, sea un OGM o no, y de orden más general.

Lo anterior no resultó una sorpresa para los desarrolladores, que contaban con experiencia previa en desregular otros cultivos GM. Sin embargo, debieron sortear además otro tipo de regulación que no habían anticipado. Por tener la peculiaridad de producir un aceite "alto oleico", el interesado debió solicitar una modificación del Código Alimentario Argentino (CAA), puesto que este definía al aceite de soja por parámetros de concentración del ácido oleico relativamente acotados, entre otras características. En consecuencia, el aceite del OGM no podía ser vendido con una etiqueta que indicara "aceite de soja". La cuestión se resolvió creando una subcategoría de producto (lo que implicó desarrollar una nueva normativa *ad hoc*), para incluir en el CAA el "aceite de soja alto oleico" (INFOLEG, 2017). Es importante entonces: procure conseguir *toda* la normativa vigente; no se detenga tras leer únicamente la primera norma que encuentre.

Como ya se mencionó, la desregulación de los cultivos genéticamente modificados en la Argentina posee una normativa específica principal que es la Resolución MAGyP 763/2011. Cuando se accede a esta norma en el *Portal de Información Legislativa y Documental* del Ministerio de Justicia y Derechos Humanos puede apreciarse que, además del texto completo de la misma, se indica que "Esta norma es complementada o modificada por 35 norma(s)" que también están disponibles allí (INFOLEG, 2011b). Por tanto, conviene leerlas a todas para tener un conocimiento más cabal del marco regulatorio. En este caso la norma principal es muy sencilla y solo asigna competencias entre las áreas intervinientes. Desde el punto de vista del desarrollador, es vital acceder al contenido de las normas complementarias, cada vez más detalladas, donde encontrará los requisitos y presentaciones que deben realizarse.

A su vez, para cada categoría o característica de producto identificada como objeto de una regulación específica se deberá desarrollar por separado la pregunta que sigue: ¿cuáles son los organismos competentes para regular este tipo de productos o características? Para esto, considerar que puede haber regulación tanto nacional, provincial como municipal. En la resolución mencionada se establece que los productos estarán sometidos a tres análisis técnicos diferentes (bioseguridad, inocuidad e impacto productivo/comercial), que deben ser solicitados en tres áreas diferentes del Ministerio de Producción: el INASE, el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA) y la Dirección de Mercados Agrícolas. Además, de la lectura de la normativa complementaria surge la intervención de una Dirección de Biotecnología como responsable primaria del trámite, y de la Comisión Nacional Asesora en Biotecnología Agropecuaria (CONABIA) que tiene a su cargo la evaluación de bioseguridad.

Asimismo, cuando se trate de un producto exportable o que se aplica sobre otro que sí lo es, se debe averiguar sobre la regulación en los países de destino, y qué influencia tiene la obtención de una aprobación en el extranjero respecto de la aprobación en el propio país.

La Resolución 763/2011 establece el requisito de realizar, entre otros, un "análisis de los impactos en la producción y comercialización". Para terminar de entender los alcances de dicho análisis se requiere mirar la normativa complementaria, con lo que finalmente se arriba a la Resolución 510/11 (SAGyP, 2011). Entre otros asuntos, esta última establece que se tomará en cuenta "... la situación regulatoria del Organismo Vegetal Genéticamente

Modificado y sus derivados en los mercados de exportación relevantes de la República Argentina, y en los países competidores".

¿Existen estudios de caso?

Busque si existen decisiones o solicitudes de autorización para productos similares que hayan sido publicadas. Cuando no están disponibles públicamente, los reguladores en general son reticentes a proporcionarlas; ello se debe a la posible responsabilidad de divulgar información comercialmente sensible. En tales casos a veces pueden conseguirse igual, por ejemplo mediante un pedido formal dirigido a la oficina de acceso a la información de cada organismo público.

Una vez familiarizado con estos antecedentes (no antes) contacte a los reguladores por los canales que cada oficina regulatoria posea para evacuar dudas. Consulte la aplicabilidad de la normativa a su producto en particular. Si para ello debe proporcionar información confidencial, identifíquela como tal, y ponga sobre aviso a los reguladores para que sea manejada en forma apropiada. Pero no permita que su abogado o su paranoia lo lleven a la exageración de rotular *todo* como confidencial "*por las dudas*", ya que esto limitará significativamente la rapidez de la respuesta, y en algunos casos su fiabilidad.

Al continuar buceando en la normativa complementaria a la Resolución 763/11 puede apreciarse que para distintos productos y actividades se ofrece una "Instancia de Consulta Previa". Por ella cualquier interesado puede dirigirse a la CONABIA para consultar los criterios de evaluación que serán aplicados a su producto, aun antes de presentar los formularios correspondientes.

Llegado a este punto, es posible que para anticipar de manera cabal la regulación aplicable a su producto, si este es excepcionalmente novedoso en algún aspecto particular, se llegue a la conclusión de que será necesario el desarrollo de normativa específica. De ser así, intente averiguar cuál sería el proceso para modificar la normativa y la escala de tiempo que implica (preferentemente sobre la base de ejemplos concretos de cambios normativos recientes), y cómo podría, en calidad de interesado, iniciar el proceso y aportar al desarrollo de dicha regulación.

¿Existen caminos alternativos?

Una vez conocida en profundidad la regulación, en ciertos casos hasta le será posible concebir diferentes caminos regulatorios alternativos para un mismo producto. La comparación entre estas alternativas será multifactorial: puede implicar distinta escala de tiempos, diferentes costos, diversas complicaciones o autoridades regulatorias. Puede incluso diferir en la posibilidad de "abrir el juego" a posibles competidores.

En el caso de los cultivos GM desarrollados para el *molecular farming,* en Argentina existen dos posibilidades: a) su autorización comercial plena, como cualquier OGM; b) la autorización de una actividad confinada "de producción de biomasa" para luego extraer la molécula de interés a partir de la biomasa cosechada.

La primera posibilidad da completa libertad de acción, ya que tras la autorización comercial cualquiera puede cultivar la planta en cualquier terreno; por lo tanto se puede vender semilla a terceros, y la autorización es por tiempo indefinido. No obstante, esa opción requiere pasar por tres instancias de evaluación: de bioseguridad, de inocuidad alimentaria y de impactos comerciales. Reunir la información necesaria para estas evaluaciones es costoso, lleva tiempo, y en algunos casos demanda al regulador asumir situaciones hipotéticas de uso más amplio o irrestricto respecto de lo que realmente va a ocurrir con un proyecto de este tipo, lo cual complica arribar a una evaluación favorable.

La segunda opción, en cambio, implica una única evaluación más rápida y simple (evaluación de medidas de contención), pero requiere su renovación periódica y el pago reiterado de los costos de inspecciones oficiales periódicas. Supone limitaciones al uso del terreno, al movimiento de materiales, etc. En este tipo de sistema hay que considerar los costos de disposición de residuos, ya que por precaución se deben disponer en forma segura, lo cual

además impide generar ingresos secundarios por la comercialización de subproductos. Por otra parte, esta opción no permite que un tercero pueda hacer uso del cultivo, lo cual en algunos casos puede ser considerado ventajoso desde el punto de vista del desarrollador; ello es porque se configura una situación comparable a la protección del sistema de propiedad intelectual frente a la réplica de la invención.

Tercera etapa: revise el diseño

Una vez interiorizado sobre la regulación aplicable, vuelva al escritorio para revisar el diseño tecnológico y la estrategia de obtención del producto. He aquí nuevamente una serie de preguntas-guía para esta etapa, que se irán respondiendo a lo largo del apartado.

¿Existen alternativas de diseño que luego simplifiquen la regulación aplicable?

Una vez conocida la normativa, trate de establecer si existe un "arbol de decisión", aun cuando no sea explícito. Nos estamos refiriendo a esquemas de toma de decisiones por los cuales las características del producto o el proceso productivo determinarán un cierto camino regulatorio o requerimientos de estudios específicos.

La evaluación de inocuidad de los alimentos derivados de OGM tiene muy en cuenta la posibilidad de que nuevas proteínas producidas por el transgén pudieran resultar alergénicas. En este tema, el estándar regulatorio mundial es el Anexo I de las Directrices específicas del *Codex Alimentarius* (CODEX, 2007). Dichas directrices proporcionan una serie de recomendaciones sobre la evaluación que no se presentan formando un esquema de decisión concreto; sin embargo, existen otros documentos de referencia que permiten ordenar las recomendaciones de acuerdo al "árbol de decisión" real que siguen muchos evaluadores (Bindslev-Jensen *et al.,* 2003). En el examen de alergenicidad de los alimentos derivados de OGM se solicitan, entre otros estudios, ciertos análisis bioinformáticos de homología de secuencia entre las proteínas recombinantes y bases de datos de alérgenos conocidos. Además, los procedimientos de estimación de la alergenicidad prestan especial atención a la glicosilación de las proteínas, puesto que muchos alérgenos son proteínas glicosiladas. En consecuencia, una proteína con esta característica suele incitar un examen más detallado y estudios adicionales.

En otro orden, la evaluación de inocuidad en general es más benevolente con aquellas proteínas a las que se les reconoce un "historial de uso seguro". Vale decir, un historial que demuestra que se consumen en otros alimentos sin que se registren problemas sanitarios.

Teniendo en cuenta lo anterior, supongamos que se pretende generar una planta GM en la cual se expresará una nueva enzima para modificar una ruta metabólica, como en el caso del "arroz dorado" (Paine *et al.*, 2005). De los posibles genes a utilizar provenientes de diferentes organismos, en un primer diseño el desarrollador quizá pretenda usar una enzima con la que está familiarizado; por ejemplo, de una bacteria del suelo que ha venido estudiando. Pero si por un lado, esa bacteria nunca ha sido consumida formando parte de un alimento, y por otro, la secuencia de la proteína contiene sitios crípticos de glicosilación (secuencias que en un entorno eucariota son reconocidos por la maquinaria de glicosilación), la comodidad de recurrir a un gen que se tiene a mano se pagará luego con dolores de cabeza en la etapa regulatoria.

Por ello, al desarrollador le convendrá buscar otro gen que codifique para una isoenzima, y que provenga de un cultivo u otro organismo que ya se utilice como fuente de alimento. Además, será conveniente que compare sus opciones de genes contra las bases de datos de alérgenos, para descartar aquellos que tengan una homología de secuencias "significativa" desde el punto de vista regulatorio (UTMB, 2013).

Un mismo OGM debe afrontar diversos procesos regulatorios de distinto orden, y el análisis de alternativas de diseño puede aplicarse a más de un proceso. Por ejemplo, al momento de ensayar a campo el producto anterior, al desarrollador se le exigirá que cuente con una serie de medidas de con-

tención física, biológica, fenológica, etc.

Entre tales medidas, suele ser un factor muy importante la contención del polen de la planta GM, lo que en general lleva a establecer distancias de aislamiento donde no debe crecer ninguna planta sexualmente compatible. Lo anterior se torna especialmente difícil de implementar con cultivos de polinización entomófila, puesto que los polinizadores alados pueden viajar grandes distancias.

Una alternativa de diseño para mitigar esta cuestión en ciertos casos sería que en lugar de transformar el genoma del núcleo celular, se procure la transformación del genoma plastídico. Lo anterior se basa en que los cloroplastos no suelen estar presentes en el polen y, cuando (infrecuentemente) lo están, quedan diluidos por el aporte mayoritario de cloroplastos del óvulo que fecundan. En combinación con otras medidas de confinamiento y monitoreo, este diseño alternativo en el nivel de la biología molecular puede que *a posteriori* facilite conducir las actividades agronómicas de ensayo a campo a satisfacción de los reguladores.

¿Qué tan competitivo resulta el producto frente a otras alternativas tecnológicas cuando se considera el proceso regulatorio?

El inciso anterior se refería a pequeñas alteraciones de una estrategia para generar un producto determinado. En contraste, aquí se plantea considerar métodos de obtención o producción completamente diferentes, que incluso lleven a un producto distinto que solo conserve la característica principal buscada; ello en virtud de estar sujetos —el producto o proceso alternativos— a un proceso regulatorio más accesible.

Por ejemplo, en el caso de la edición génica, que es una tecnología novedosa, solo en tiempos muy recientes algunos países como Argentina, Brasil, EE. UU., etc. han establecido cómo serán regulados los cultivos mejorados con ella (Whelan & Lema, 2015). En estos países se ha determinado que, aun cuando se utilicen técnicas de ADN recombinante, el producto obtenido en muchos casos no se considera un cultivo GM y está sujeto a la regulación ordinaria de las nuevas variedades de plantas (como aquellas con mutaciones generadas por radiaciones o mutágenos químicos).

Por ende, ciertas características que hasta el momento se obtenían por transgénesis (con una enorme carga regulatoria) o por mutagénesis aleatoria (sin tanta carga regulatoria pero con mucha dificultad), ahora pueden conseguirse por edición génica combinando la rapidez técnica de la biotecnología moderna con la accesibilidad de la regulación aplicada a las variedades mejoradas por mutagénesis. En otro orden, estos desarrollos acarrean la desventaja de tener que pagar la licencia de una patente nueva (por la tecnología de edición génica), en tanto que muchas tecnologías de transgénesis y mutagénesis ya están *off-patent*.

Podría darse el caso de un desarrollador cuya trayectoria tecnológica previa lo lleve por inercia a plantear un proyecto basado en transgénesis (o, con otro recorrido previo, en mutagénesis aleatoria). Luego de interiorizarse sobre las novedades tecnológicas y regulatorias, quizá concluiría que le resulta más conveniente basar su desarrollo en una estrategia de edición génica. Entre los ejemplos concretos de esto se incluyen cultivos de soja (“editados”, no transgénicos) con tolerancia a herbicidas o con alto contenido de ácido oleico en el aceite.

¿Hay alguna manera en la que el proceso regulatorio puede beneficiarlo?

Recuerde el proverbio que afirma que de las complicaciones pueden surgir oportunidades. En ciertos contextos, la regulación puede actuar como un factor que “contribuya” a su competitividad, por ejemplo, al dificultar la competencia.

Los cultivos GM se autorizan caso a caso, lo cual quiere decir evento de transformación por evento de transformación. El hecho de que un determinado evento de maíz BT (protegido contra insectos plaga) consiga autorización comercial no habilita a que otros maíces transgénicos con las mismas características se puedan comercializar.

Luego, cuando un segundo desarrollador ex-

presa la misma proteína BT en un nuevo cultivo transgénico, muchos sistemas regulatorios le exigen que demuestre la seguridad del producto *de novo*, y en otros se le requiere solamente probar la equivalencia entre proteínas (como en los genéricos en la industria farmacéutica). En este último caso, el segundo desarrollador se beneficia un poco de la inversión regulatoria del primero.

En la Unión Europea, las autorizaciones sanitarias de OGM se otorgan por un plazo de diez años. Vencido este plazo, se le da al desarrollador original la posibilidad de pedir solamente una renovación. Considerando que las patentes duran veinte años, y que la I+D más la regulatoria previa a la primera autorización puede llevar una década, para el momento de la primera o segunda renovación de la autorización sanitaria, el OGM ya es una invención de dominio público.

A esa altura de las circunstancias, usualmente el desarrollador original tiene otra versión "mejorada" del cultivo GM (y protegida por una patente más reciente). Vale decir que cuando terceros interesados en explotar un OGM que se ha evaluado como seguro y se ha usado por 10-20 años estarían en libertad de hacerlo desde el punto de vista de la propiedad intelectual, se les niega tal posibilidad por haber expirado la autorización cuya renovación está monopolizada por el desarrollador original (Lema & Lowenstein, 2008).

¿Cuáles serán los tiempos y los costos regulatorios?

Prepare un esquema de actividades regulatorias, detallando sus costos y tiempos. Anticipe cada uno de los estudios técnicos a realizar, los honorarios de gestores, etc. Incluso si su producto se desregulara en más de un país, conviene anticipar los requerimientos, costos y tiempos por separado en cada jurisdicción.

Para ciertos productos específicos existe alguna bibliografía disponible. En tales casos, familiarícese con esos estudios pero no adopte los costos o tiempos que reportan como igualmente válidos para su proyecto: haga sus propios cálculos detallados.

En cuanto a los OGM, hay estudios publicados sobre los costos regulatorios, pero sus resultados son muy divergentes (Bayer *et al.*, 2010; Pray *et al.*, 2005; Kalaitzandonakes *et al.*, 2006; McDougall 2011). Ello puede deberse a que los costos y los tiempos varían en función del país en el que se desregula, las características del producto e incluso la metodología de estimación de dichos costos. Algunos de estos trabajos reportan costos tan astronómicos que, de haber asumido que eran universales, las empresas locales que lograron desregular eventos transgénicos en Argentina, Brasil o Bangladesh, dado su tamaño, jamás lo hubieran intentado.

¿Qué informaciones debe reunir?

Haga una lista de datos e informaciones que debe recopilar o que conviene obtener durante el proceso de generación del producto, y que luego le vayan a ser requeridos por las autoridades regulatorias.

Conviene tener un borrador de los formularios a los que se les van cargando datos y resultados; ello permite ir evaluando en forma continua la información que se deberá obtener más delante y registrar aquella de la que ya se dispone. Este ejercicio permite algunas veces anticipar las dudas del desarrollador sobre la validez o interpretación que hacen los reguladores de cierto tipo de estudios, lo cual a su vez permitirá adelantarles consultas sobre el particular, y así establecer si los estudios con los que se cuenta están en línea con lo esperado o, por el contrario, si conviene ir haciendo otros.

Por ejemplo, en el caso de los OGM se suelen pedir estudios sobre la estabilidad del ADN insertado en el genoma a lo largo de varias generaciones. En virtud de saber esto de antemano, se reconocerá la conveniencia de guardar muestras de semillas a lo largo de las generaciones del proceso de *breeding*, para realizar estos estudios.

El análisis molecular de la modificación genética de un OGM originalmente estaba basado en datos sobre distintos aspectos, provenientes de una combinación de técnicas de *Southern Blot*, PCR y secuenciación de sitios acotados. Sin embargo, cuando la posibilidad de secuenciar genomas com-

pletos en poco tiempo estuvo disponible, los desarrolladores con más capacidad propusieron a los reguladores aprovechar esa posibilidad para responder con una sola técnica las diferentes preguntas que antes se resolvían combinando distintos estudios. Dicha propuesta tuvo lugar durante una etapa temprana del desarrollo de los productos en cuestión, de manera de establecer anticipadamente qué tipo de estudios habrían de realizarse.

Por otra parte, a medida que la nueva técnica va tornándose el estándar, otros desarrolladores con capacidades técnicas diferentes —o con desarrollos obtenidos y caracterizados hace varios años—, deben dialogar con los reguladores para asegurarse que aún acepten el mismo tipo de estudios que antes resultaban aceptables, en lugar de requerirles la secuenciación de genoma completo.

En ciertos casos, conocer de antemano los requerimientos de distintos países permite realizar de una sola vez cada tipo de estudio regulatorio con un nivel de exigencia acorde a la normativa más exigente. De esa manera, un mismo estudio será válido en todos los países donde resultaría de interés solicitar la desregulación.

Para analizar si la inserción de un transgén afectaría la expresión de genes preexistentes, usualmente se exige una secuenciación del genoma del OGM en la zona que flanquea al ADN insertado. Este requisito es común a la gran mayoría de los sistemas regulatorios, pero no hay un acuerdo universal sobre cuántos pares de base a cada lado de la inserción debe cubrir dicha secuenciación, y en general no está escrito en las normativas. En este caso, conviene realizar dicha secuenciación una sola vez y cubriendo la extensión mayor que requieran los reguladores del país más exigente en este punto.

Cuarta etapa: inicie el desarrollo (pero no desatienda la regulatoria)

Ahora sí, conociendo lo que implicaría el desarrollo completo del producto, ponga manos a la obra en el laboratorio o en la planta piloto. Es posible que falten años para que deba hacer una presentación formal ante los reguladores, pero eso no implica que se desentienda de las cuestiones regulatorias. Estas son algunas de las actividades "prerregulatorias" que, según el caso, podría llevar adelante durante esta etapa.

Atender a la actualización normativa

Esto incluye, si es necesario, trabajar en pos de que la normativa se actualice para poder abarcar su producto. Aun cuando no fuera el caso, debería mantenerse actualizado sobre los cambios normativos, y participar si hubiera oportunidades —estar atento a consultas públicas y sectoriales sobre la normativa aplicable, actualizar su conocimiento de aprobaciones de productos comparables, realizar publicaciones de artículos técnicos sobre su producto o tecnología que puedan ser leídos por los reguladores, etc.—.

La normativa argentina para los OGM es actualizada permanentemente, con un promedio de dos resoluciones nuevas por año. Los pasos previos a solicitar permisos específicos —o sea, la etapa de laboratorio del desarrollo de un cultivo GM— suelen demandar de uno a tres años. Esto significa que el marco normativo probablemente sufra algún cambio entre que un proyecto de este tipo es concebido y el momento en que es presentado para su evaluación regulatoria.

Los proyectos de nuevas normativas son elaborados en su mayoría por la CONABIA, en la cual los desarrolladores están representados por entidades que tienen carácter de observadoras sin derecho a voto. A ellas pueden remitirse los desarrolladores interesados en estar al tanto o aportar comentarios.

Sondear el mercado considerando la normativa regulatoria

Es probable que su plan de negocios incluya realizar estudios de mercado, percepción pública, etc. En tal caso, considere si el diseño de estos estudios podría servir también para obtener información que resulte necesaria o conveniente para acompañar el proceso

regulatorio.

En la Argentina y otros países, al momento de considerar la aprobación de un OGM se tiene en cuenta la posibilidad de que el nuevo producto no tenga suficiente aceptación entre los consumidores finales de los alimentos producidos con el mismo. Véase por ejemplo el caso del trigo tolerante a la sequía (Chacra, 2019).

Cuando se trata de autorizar nuevos OGM en cultivos como soja o maíz, al existir ya muchos eventos en el mercado esto no es una cuestión difícil de estimar. Pero cuando se pretende introducir una variedad GM por primera vez en un cultivo diferente, el asunto se analiza con especial atención; en tal caso el desarrollador estará mejor posicionado cuanto más haya hecho por generar y demostrar la futura aceptación comercial/social del producto.

Asegure el financiamiento para la etapa regulatoria

Una vez estimado el costo y esfuerzo de la etapa regulatoria, puede que los recursos o la misión de su organización no alcancen para llevarla adelante.

Los emprendimientos surgidos de un vínculo público-privado (por ejemplo, instituto de investigación estatal y empresa privada) son especialmente ventajosos porque combinan las capacidades técnico-comerciales de dos tipos de actores diferentes. Específicamente en lo relativo al financiamiento externo, permiten asimismo combinar la posibilidad de conseguirlo de fuentes diferentes para las distintas etapas del proyecto.

También puede ocurrir que el desarrollo global del negocio lo lleve a buscar socios para la desregulación en el exterior. En esa situación, si ha procedido a iniciar el desarrollo será porque supone que luego de obtener el producto lo licenciará o conseguirá financiamiento externo para la desregulación. En tal caso, este es el momento adecuado para resolver con quién lo hará.

Ponga en valor todo lo que ha estudiado y analizado

Cuanto más pueda demostrar que conoce la regulatoria y que tiene la capacidad de anticipar sus costos, así como cualquier avance concreto en conseguir los "datos de prueba", más interesante debería resultarle el proyecto a un inversor; o si se trata de un licenciamiento, podrá aspirar a una mayor valorización de la tecnología.

En Argentina la empresa Bioceres-INDEAR ha logrado hacer avanzar la desregulación de diversos cultivos GM —algo que por su costo no estaba al alcance de una empresa de su tamaño original— estableciendo *joint ventures* con diferentes *partners* para cada cultivo. Por ejemplo, véase el ya mencionado caso del trigo tolerante a sequía (Bioceres, 2015) y la soja tolerante a sequía (Agroempresario, 2019).

La gran mayoría de los productos biotecnológicos desarrollados en Argentina provenientes de la colaboración entre el sistema de I+D público y empresas nacionales, sufren demoras para salir al mercado por los costos regulatorios. Por tal motivo, se estableció un fondo gubernamental específico de subsidios y préstamos para financiar las etapas regulatorias: el Fondo de Regulación de Productos Biotecnológicos (FONREBIO) (MinCyT, 2016).

Estudios preliminares y generación de capacidad analítica

Habrá ciertos estudios de laboratorio o determinaciones preliminares que deberá hacer solamente para los fines regulatorios (es decir, que no son necesarios para el desarrollo del producto y su prueba de concepto). Analice si le resulta factible y conveniente adelantar alguno de ellos en esta etapa.

Por otra parte, es posible que respecto de algún estudio que pretenda realizar *in house*, se cuente con la capacidad operativa de hacerlo, pero que se requiera obtener certificaciones (como por ejemplo ISO, GLP, etc.) para su aceptación por parte de los reguladores. En tal caso, este podría ser un momento conveniente para adecuar sus capacidades operativas y obtener certificaciones que sean lentas de conseguir. Como se mencionó, tenga en cuenta la conveniencia de realizar una sola vez los estudios con el nivel de estrictez más alto de cuantas regula-

ciones nacionales y extranjeras deba afrontar.

Para la autorización de un cultivo GM se solicitan estudios de alimentación animal con cantidades crecientes de las proteínas recombinantes purificadas (cuando estas no tienen un historial de uso seguro). Se trata de un estudio complejo y que suele insumir una significativa cantidad de tiempo y dinero. Dada la gran cantidad de proteína que se necesita, es usual que se acepte que las proteínas empleadas para el estudio sean producidas en bacterias recombinantes; vale decir, no tienen que provenir necesariamente del cultivo GM.

Esto significa que las bacterias y las proteínas recombinantes purificadas pueden ir obteniéndose en paralelo con la selección de los cultivos GM, incluso antes de elegir el evento de trasformación más conveniente para llevar al mercado. En realidad, el estudio de alimentación animal con proteína purificada no depende de la concreción de dichos pasos finales.

Anticipe la posible resistencia sociotécnica

Si usted es un bioemprendedor o trabaja en la industria biotecnológica, probablemente se ha formado en las ciencias naturales. Aproveche su tiempo libre para cultivarse ("ablandarse") adquiriendo conocimientos de sociología y familiarizándose, en particular, con la literatura sobre resistencia sociotécnica. Considere cómo la misma podría llegar a influir indirectamente en la regulación o en el trabajo de los reguladores. Calestous Juma (2016) ha escrito un libro muy ameno al respecto.

Luego de leer a Juma como introducción, podrá abordar textos que analizan rigurosamente la génesis y la dinámica de este tipo de procesos (Garrido *et al.*, 2018; Mokyr, 2000). Con ese conocimiento, reflexione, planifique y empiece a actuar para anticipar y encauzar de manera constructiva la posibilidad de encontrar resistencia sociotécnica, considerando que no solo será cuestión de tratar de actuar sobre el enfoque de los demás, sino también de "adecuar sociotécnicamente" su proyecto (Garrido *et al.*, 2011).

Los capítulos IX (sobre cultivos GM) y X (sobre salmón GM) del libro de Calestous Juma son muy ilustrativos sobre los fenómenos de resistencia sociotécnica. Asimismo, ejemplifican claramente otras cuestiones mencionadas antes, tales como las complicaciones que pueden surgir para regular productos que son el primero en su tipo, o el "inopinado" interjuego entre regulación sanitaria y resistencia sociotécnica.

Muchos desarrolladores que estudian el funcionamiento "en teoría" de los sistemas regulatorios aplicables a su producto guiándose por el contenido literal de los documentos oficiales, se confían en la "base científica" (refiriéndose a las ciencias naturales) de los mismos. Lamentablemente, en todos los sistemas regulatorios "de objetivos sanitarios y base científica" se percolan en mayor o menor medida las cuestiones de aceptación social y resistencia sociotécnica. Esta es una de las principales razones que explican la existencia del acuerdo de medidas sanitarias y fitosanitarias (AMSF o SPS por sus siglas en inglés) de la Organización Mundial del Comercio (OMC).

Hasta la fecha, el caso más complejo que debió resolver el Órgano de Solución de Diferencias (una especie de tribunal comercial internacional) de la OMC fue el que enfrentó a Argentina, Canadá y Estados Unidos contra la Comunidad Europea (CE) por los OGM. En el mismo se reclamó que el sistema regulatorio europeo no estaba respetando el acuerdo SPS puesto que, a pesar de que la propia autoridad científico-sanitaria de la CE —la *European Food Safety Authority* o EFSA— había evaluado favorablemente varios cultivos GM, las autoridades políticas no tomaban la decisión de autorizarlos. Dicha "moratoria *de facto*" obedecía a razones de proteccionismo comercial, mal disfrazadas como preocupaciones sobre una posible incertidumbre científica respecto de la seguridad de los OGM (Mendez *et al.*, 2006; WTO, 2010).

En muy pocos sistemas regulatorios este tipo de injerencia está transparentada o reglamentada, y se da una interesante paradoja al respecto. Cuando un sistema transparenta el manejo de estos aspectos, ello proporciona una ventaja al interesado, por-

que entonces tiene un ámbito claro donde responder al *lobby* en contrario por parte de terceros, o a las consideraciones manifiestas de algún funcionario respecto de las desventajas "socioeconómicas" que acarrearía la aprobación de su producto. El intercambio queda explícito en un expediente, y esto reduce las posibilidades del macaneo y la arbitrariedad.

Por otra parte, la incorporación explícita de cuestiones socioeconómicas en sistemas creados con el fin de salvaguardar aspectos sanitarios es pasible de reclamos jurídicos por cualquiera que no esté satisfecho con el resultado (ya sea con las aprobaciones o con la falta de las mismas). Esto es así porque dichos reclamos están basados en la "arbitrariedad" de incluir consideraciones ajenas a lo estrictamente sanitario en un sistema de regulación sanitaria.

En contraste, en los sistemas regulatorios donde estas consideraciones no son explícitas, el interesado no tiene la misma capacidad de defender sus intereses; las cuestiones son analizadas con menor estrictez científica (nos referimos ahora a las ciencias sociales, por tratarse de cuestionamientos comerciales y socioeconómicos). En algunos casos puede llegar a torcerse sutilmente el proceso administrativo —o incluso la propia evaluación sanitaria— para "acomodar" una falta de voluntad política de otorgar la autorización por parte de la autoridad. En síntesis, cuando los sistemas regulatorios más transparentan estas cuestiones son más pasibles de resultar criticados, incluso judicialmente, por quienes se benefician de dicha transparencia.

Cuando surge un *lobby* contrario a la desregulación de un producto, el mismo suele actuar en forma directa o indirecta sobre el técnico regulador, la autoridad de aplicación, o ambos, pero los *lobbyists* rara vez procuran tomar contacto con el desarrollador para resolver el tema "por fuera del Estado": más bien lo evitan.

El desarrollador, por su parte, cuando se entera tardíamente de este *lobby*, tampoco intenta acercarse al objetor para negociar, limar asperezas y resistencias. En lugar de ello también trata de dirigirse al regulador para presentar contraargumentos, con lo cual aumenta la presión sobre el sistema regulatorio, a veces en relación con aspectos que finalmente no son de su competencia explícita.

El bioemprendedor debe intentar anticipar estas situaciones para acercarse en forma temprana y sin intermediarios a los posibles objetores. De acuerdo a la naturaleza de los mismos (consumidores/usuarios, competidores, intermediarios, mercados externos) podrá desarrollar una estrategia para mitigar la resistencia sociotécnica. Dicha estrategia puede combinar tácticas de convencimiento, rediseño del producto o de la forma de introducción en el mercado; forjar alianzas comerciales, procurar desregulaciones previas/simultáneas en terceros mercados, etc.

De este modo, cuando los formularios lleguen a los reguladores, la resistencia sociotécnica será la menor posible. Incluso en caso de subsistir objetores más refractarios, el desarrollador posiblemente contará con contraargumentos acendrados por el intercambio previo con los mismos. Este trabajo previo reducirá las tensiones externas sobre los reguladores, y les permitirá concentrarse en su tarea principal con mayor eficacia.

Posiblemente el mejor ejemplo de estrategia de comunicación pública que una compañía biotecnológica haya realizado sobre un OGM hasta el momento sea el de *Oxitec* en Brasil (Diaz, 2017). Su producto consiste en mosquitos de la especie transmisora del dengue, zika y chikungunya, los cuales fueron modificados genéticamente para controlar las poblaciones naturales del insecto y así limitar la dispersión de estas enfermedades.

Al mismo tiempo que realizaba los trámites gubernamentales en la capital del país, la empresa mantenía entrevistas públicas con las autoridades locales de las poblaciones donde proponían realizar las liberaciones. Asimismo, montaban sitios demostrativos en esquinas concurridas donde explicaban el proyecto, los beneficios de la tecnología, e incluso realizaban demostraciones para que la gente experimentara que sus mosquitos GM (por ser todos machos) no pican a las personas.

Esto les valió una demanda *bottom-up* o *lobby* a favor de la tecnología, proveniente de las mismas personas del público que se beneficiarían con su aplicación. Si no se hubieran molestado en realizar estas campañas y se hubieran limitado solo a gestionar la aprobación de la comisión de bioseguridad en Brasilia, probablemente habrían sufrido luego una resistencia sociotécnica de ese mismo público. Es posible que tal resistencia haya sido fogoneada por desinformación diseminada tanto por los detractores usuales de los OGM (a los que en esta ocasión se adelantaron), como por el *establishment* de competidores que comercializan tecnologías preexistentes para el control de los vectores y de la enfermedad misma.

Quinta etapa: presente los formularios

Si ha hecho los deberes anteriores, esta etapa será apenas de una burocracia insoportable, pero sin llegar al calvario irracional e injusto del que se quejan ciertos desarrolladores novatos que no se ocupan de la regulatoria hasta que se tropiezan con ella. De hecho, quizá note que esta es la sección más corta de este capítulo, y ello está en línea con el concepto de que la mayor parte de un trabajo regulatorio bien hecho debe anticiparse a la etapa de presentación de solicitudes.

Recomendaciones generales

Recomendaciones inspiradas en casos reales, para considerar una vez que ya presentó los formularios:

-Procure mantener una comunicación fluida con los reguladores. Si recibe una nota de ellos, contéstela. Si no entiende a fondo el planteo subyacente a un pedido de los mismos, solicite más explicaciones. Intente comprender el punto de vista del regulador, cuáles son sus objetivos, su conocimiento/abordaje de los temas, etc.

-Lleve una bitácora detallada (con fechas) de las consultas y respuestas, de los vaivenes de los trámites, etc. Esto último le será de gran utilidad, entre otras cosas, si llega al extremo de tener que realizar un reclamo en caso de que su trámite se torne demasiado lento o errático.

-Establezca instancias de reflexión interna en su organización sobre oportunidades de integrar el *feedback* explícito e implícito del pasaje por el sistema regulatorio en el rediseño del producto, su forma de uso, la estrategia de introducción al mercado, etc.

-Sea proactivo en encontrar puntos de encuentro entre requerimientos que han surgido *ad hoc* para su caso y parecen inalcanzables o injustificados, y la información o condiciones que esté a su alcance ofrecer. Lo importante —y usualmente no negociable— es una *conclusión* a la que se debería llegar para obtener el aval regulatorio. Los reguladores entonces solicitan ciertos datos o requerimientos que se les ha ocurrido que pueden servir para llegar a dicha conclusión; pero, en algunos casos, otras alternativas en las que no han pensado también permitirán arribar a las conclusiones buscadas.

-Tenga siempre presente el axioma de Moltke: “Ningún plan resiste el contacto con la realidad” (con “el enemigo” en la formulación original; véase Hinterhuber & Popp, 1992). Pase lo que pase, no pierda los estribos; aplique también el axioma de los Broncos (2016): “el que se enoja, pierde”.

-Si se encuentra realizando estudios durante esta etapa, sea transparente (y comuníquese rápido) con los reguladores respecto de cualquier problema, brecha en la bioseguridad, complicación ética, resultados que contradicen informaciones anteriores, etc. Que las autoridades se enteren por usted y no por los diarios u otras fuentes indirectas. Si está trabajando en mitigar o reparar un problema, no postergue el aviso hasta después de haberlo solucionado, porque de este modo permite que se pueda enviar un inspector a constatar la realización correcta de las medidas que está tomando. Las demoras o faltas en informar este tipo de cuestiones puntuales pueden generar una desconfianza generalizada sobre sus pre-

sentaciones regulatorias. Dicha desconfianza le acarreará demoras y requerimientos de reaseguros adicionales, incluso en otros aspectos del trámite regulatorio que no estén relacionados con el "incidente".

Imprevistos de origen externo

Por definición, los imprevistos no pueden preverse; pero pueden originarse en fuentes previsibles y monitoreables, tales como:

-La evolución en las normativas regulatorias (que las más de las veces elevan el nivel de estrictez o la demanda de estudios).

-Cambios sistémicos en la administración pública, como por ejemplo un cambio de gobierno, que puede demorar la toma de decisiones en el nivel del cargo político que ostenta la autoridad de aplicación, pero asimismo puede afectar el trabajo técnico de los reguladores en formas indirectas.

-*Lobby* o presentaciones de terceros conteniendo objeciones.

Si bien estas cuestiones pueden (y deberían) anticiparse en etapas previas, pueden surgir en cualquier momento, y por tanto se debe continuar atento a las mismas.

Sexta etapa y conclusión: el "pos" de "la" desregulación

El abuso de comillas en el título precedente pretende llamar la atención sobre un error común de percepción cuando se encara un proceso regulatorio por primera vez. Suele ocurrir que exista un hito significativo —llámese "aprobación", "habilitación", "registro"— y el desarrollador simplifique su percepción considerando que una vez conseguido ese hito, ya ha concluido la desregulación.

Como ya se dijo, los productos biotecnológicos suelen estar sometidos a regulaciones cruzadas relativas a la naturaleza del producto, al método de obtención, a sus diversos usos, a las competencias de autoridades locales, nacionales y supranacionales, etc. Además, algunos permisos expiran y por tanto hay que prever su renovación.

Por consiguiente, salvo en productos particulares, no existe tal cosa como "la" desregulación, porque en general es una sumatoria de procesos. Como estos no terminan nunca del todo, también es relativo hablar del "pos" regulatorio.

Hecha esta aclaración, supongamos que ha alcanzado ese hito. Puede que sea el más significativo porque le permite anunciar con relativa confianza la próxima comercialización de su producto; porque es el papel más costoso de obtener de todos los que debe gestionar; porque la mayor parte de la sociedad tiene una visión simplificada del proceso regulatorio donde ese hito es generalmente reconocido como "la" aprobación, etc. ¡Felicitaciones! Pero aunque el camino parece que ahora va "cuesta abajo", no se duerma en los laureles y atienda a la siguiente información.

Coletazos de resistencia sociotécnica

Algunas veces surge resistencia sociotécnica adicional *a posteriori* de la autorización "principal", puesto que el anuncio de esta hace que un público mayor se entere de que el producto está saliendo al mercado.

Aún en esta etapa debe atenderse con cuidado esta cuestión, ya que usualmente siguen existiendo pasos regulatorios secundarios (habilitaciones, emisión de certificados...) que pueden verse afectados por dicha resistencia, como se ha descripto antes.

Renovación de autorizaciones

Tenga presente que algunas autorizaciones tienen vigencia por un tiempo limitado. En tales casos debe planificarse si se ha de pedir la renovación a futuro, y de ser así, planear cómo deberá reunirse la información necesaria para conseguirla. Según el caso,

puede que sea más sencillo reunirla sobre la marcha. En los OGM, como se mencionó, el sistema regulatorio europeo otorga autorizaciones por diez años, luego de lo cual es necesario solicitar una renovación o la autorización caduca.

Usualmente, la base técnica de la renovación consiste en una declaración jurada por parte del desarrollador respecto de que no tiene nueva información que aportar en lo relativo a la seguridad del producto. Esto incluye una búsqueda mundial de publicaciones de terceros acerca del producto que ilustre la ausencia de nuevas informaciones sobre la posibilidad de problemas sanitarios.

En este caso, el desarrollador debe mantener una bitácora de informaciones propias y de terceros a medida que van surgiendo, y luego, muy cerca de la fecha de la renovación, debe realizar la búsqueda bibliográfica.

Búsqueda de inversores o licenciatarios

Tenga en cuenta que, desde el punto de vista del valor de una inversión externa en su proyecto o en el licenciamiento del producto, este es el momento en el cual la regulación le da su máxima contribución al valor del mismo. Esto se debe a que ya está asegurada "la" aprobación (mayor seguridad para la inversión), no hay que esperar para salir al mercado, y el período de validez del permiso (si es por tiempo limitado) recién se inicia.

La tentación de "patear la escalera"

Algunas veces el primer desarrollador que consigue colocar un cierto tipo de producto en el mercado luego puede verse tentado de emplear su experiencia, contactos regulatorios, etc. para complicar la desregulación posterior de productos similares presentados por competidores. Por ejemplo, sugiriendo "mejoras" a los requisitos que conducen a requerimientos más onerosos para el desarrollador, pero sin mejorar sustancialmente la calidad del trabajo regulatorio. Para un análisis más detallado (y cínico) de esta cuestión, véanse las referencias a la "captura regulatoria" así como a la relación entre industria y ciertos reguladores en Taleb (2018).

Los sistemas regulatorios ideales deberían ser inmunes a este tipo de prácticas desleales, pero igual ocurren, siquiera sutilmente, incluso en los más respetados del mundo. La cuestión es que si bien en el corto plazo puede parecer que otorga una ventaja táctica para el desarrollador inicial, a largo plazo termina "embarrando la cancha" para todos los desarrolladores y para la sociedad.

En el caso de los OGM, ciertos sistemas regulatorios requieren que algunas de las determinaciones estén realizadas en laboratorios analíticos con certificaciones tipo ISO o GLP. En general este requisito no está claramente especificado en las normativas, sino que es a criterio del regulador, y muchas veces la exigencia no guarda relación con lo que se pretende analizar sino con la disponibilidad de laboratorios certificados para tal o cual tipo de análisis. En gran medida, esto se relaciona con "cubrirse la espalda" frente a un hipotético planteo externo de que está basando su análisis en resultados obtenidos por terceros pagados para ello por el desarrollador.

Otros sistemas regulatorios no presentan tal exigencia. Si debieran fundamentarlo, esto podría guardar relación con que el garante de la fiabilidad de los datos es siempre el desarrollador y no puede transmitir esa responsabilidad al laboratorio en el que terciarice los análisis. Además, puesto que se trata de esquemas de certificación privados, la legitimidad de ponerlos como condición para un trámite ante el Estado es debatible. Por último, y principal, ese tipo de certificaciones no garantiza la fiabilidad de los estudios (las certificadoras mismas lo dejan bien en claro): un resultado puede fraguarse, o pueden cometerse errores incluso en laboratorios ISO o GLP.

Por otra parte, este tipo de requerimiento resulta en una desventaja para bioemprendedores de países menos desarrollados, donde no les resulta fácil encontrar laboratorios que hayan pagado por conseguir una de estas costosas certificaciones. Se les torna así complejo y muy gravoso requerir los estudios a laboratorios de países centrales.

Ciertos desarrolladores con mayor capacidad económica que operan en múltiples países, dado que realizan los estudios una sola vez para presentarlos en todos lados (como se recomienda en otra sección de este capítulo), hacen algunos estudios —pero no todos— en laboratorios certificados. Cuando los presentan en países donde no existe ese requisito, a veces intentan que los reguladores no solo aprecien que algunos de sus estudios vienen con este "reaseguro", sino que además se lo exijan a otros, con lo cual demoran o excluyen a los desarrollos locales.

Cuide y valorice el recurso humano especializado

Como ya se ha mencionado, son muy escasos los recursos humanos (RR. HH.) experimentados en este tipo de procesos, en tanto que el desarrollo de productos biotecnológicos está en expansión. En esta etapa habrá formado RR. HH. potencialmente codiciados por competidores (o incluso empresas que ofrecen productos diferentes).

Si estas otras empresas, aun de menor envergadura que la suya, están dispuestas a pagar mejor, puede perder a su experto en asuntos regulatorios. Incluso dicho personal puede verse tentado a iniciar una carrera *freelance*. Cualquiera de estos escenarios le complicará su capacidad de continuar realizando presentaciones regulatorias a futuro, y quizá se lo facilite a su competencia.

Una forma inteligente de afrontar esta posibilidad es poner en valor su experiencia y capacidad regulatoria en momentos ociosos, ofreciéndola como un servicio a terceros. Por ejemplo en los casos del Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) y del Instituto de Agrobiotecnología Rosario (INDEAR), a la par de ofrecer servicios o *joint ventures* en desarrollo de OGM, también ofrecen la gestión de trámites y ensayos regulatorios como un servicio para desarrolladores nacionales o de terceros países, a los que les resulte más conveniente tercializar dichas actividades en lugar de crear capacidades propias *de novo* en el ámbito local.

Notas

[1] *Deslinde de responsabilidades:* La información y opiniones vertidas corresponden al autor y no deben ser atribuidas a las organizaciones donde se desempeña.

Referencias bibliográficas

Agroempresario (2019). La biotecnología argentina está presente en China. Recuperado (11/02/2019) de: https://www.agroempresario.com.ar/nota-1042.html

Bayer, J. C.; Norton, G. W. & Falck-Zepeda, J. B. (2010). Cost of compliance with biotechnology regulation in the Philippines: Implications for developing countries. *AgBioForum*, *13*(1), 53-62.

Bindslev-Jensen, C.; Sten, E.; Earl, L. K.; Crevel, R. W. R.; Bindslev-Jensen, U.; Hansen, T. K. & Poulsen, L. K. (2003). Assessment of the potential allergenicity of ice structuring protein type III HPLC 12 using the FAO/WHO 2001 decision tree for novel foods. *Food and chemical toxicology*, *41*(1), 81-87.

Bioceres (2015). Tecnologías de segunda generación en semillas de trigo. Recuperado (11/02/2019) de: http://www.bioceres.com.ar/unidades-de-negocio/trigall-genetics-tecnologias-de-segunda-generacion-en-semillas-de-trigo/

Broncos (2016). El Que Se Enoja Pierde. Recuperado (11/02/2019) de: https://youtu.be/ytQD9f_uKDw

Chacra (2019). El trigo transgénico no será aprobado por el mercado. Recuperado (11/02/2019) de: http://www.revistachacra.com.ar/nota/23874-el-trigo-transgenico-no-sera-aprobado-por-el-mercado/

CODEX (2007). Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Derived from Recombinant-DNA Plants. Recuperado (11/02/2019) de: http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/gmfp/docs/CAC.GL_45_2003.pdf

Diaz, E. (2017). Nothing to hide: An interview with Hadyn Parry. Recuperado (11/02/2019) de: https://emiliadiaz.cl/2017/08/14/interview-with-hadyn-parry/

Garrido, S.; Lalouf, A. & Thomas, H. (2011). Resistencia y adecuación socio-técnica en los procesos de implementación de tecnologías. Los dispositivos solares en el secano de Lavalle. *AVERMA*, 15.

Garrido, S. M.; Thomas, H. E. & Becerra, L. D. (2018). Tecnología, ideología y hegemonía. Repensando los procesos de resistencia socio-técnica. *Ciencia, Docencia y Tecnología, 29*(56), 186-207.

Hinterhuber, H. H. & Popp, W. (1992). Are you a strategist or just a manager? *Harvard Business Review*, *70*(1), 105-113.

INFOLEG (2011a). Resolución 763/2011. Recuperado (11/02/2019) de: http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/185000-189999/185806/norma.htm

INFOLEG (2011b). Normas complementarias a la Resolución 763/2011. Recuperado de: http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verVinculos.do?modo=2&id=185806.

INFOLEG (2017). Resolución Conjunta 9-E/2017. Recuperado (11/02/2019) de: http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/280000-284999/280580/norma.htm

Juma, C. (2016). *Innovation and its enemies: Why people resist new technologies*. New York: Oxford University Press.

Kalaitzandonakes, N.; Alston, J. M. & Bradford, K. J. (2006). Compliance costs for regulatory approval of new biotech crops. In J. M. Alston, D. Zilberman & R. Just, (Eds.), *Economics of regulation of agricultural biotechnologies* (pp. 227-240). New York: Springer

Kiwi, S. (1995). Cómo Soportar Situaciones Tensas en el Campo Laboral. Recuperado (11/02/2019) de: https://youtu.be/QSsWOCbnz6Q

Lema, M. A. & Lowenstein, V. (2008). Tit for tat: Agbiotech intellectual property and corporate social responsibility. *Bridges Trade BioRes Review*, *2*(3), 11-12.

Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca de la Nación Argentina-MAGyP (2015). Resolución 398. Recuperado (11/02/2019) de: https://www.agroindustria.gob.ar/sitio/areas/biotecnologia/ogm/_archivos/Res_398%20comercializacion.pdf

McDougall, P. (2011). The cost and time involved in the discovery, development and authorisation of a new plant biotechnology derived trait. Recuperado (11/02/2019) de: https://croplife.org/wp-content/uploads/pdf_files/Getting-a-Biotech-Crop-to-Market-Phillips-McDougall-Study.pdf

Mendez, G.; Morelli, E.; Lema M. A. & Burachik, M. (2006). A controvérsia sobre productos agrícolas Biotecnológicos na OMC. *Pontes*, *2*(2), 6-8.

Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva-MinCyT (2016). FONREBIO. Recuperado (11/02/2019) de: http://www.mincyt.gob.ar/convocatoria/fonrebio-11901

Mokyr, J. (2000). Innovation and its enemies: the economic and political roots of technological inertia. In Olson, M.

& Kähkönen, S. (Eds), *A Not-So-Dismal Science: A Broader View of Economics* (pp. 61-91). New York: Oxford University Press.

Paine, J. A.; Shipton, C. A.; Chaggar, S.; Howells, R. M.; Kennedy, M. J.; Vernon, G. & Drake, R. (2005). Improving the nutritional value of Golden Rice through increased pro-vitamin A content. *Nature biotechnology*, *23*(4), 482.

Pray, C. E.; Bengali, P. & Ramaswami, B. (2005). The cost of regulation: The India experience. *Quarterly Journal of International Agriculture*, *44*(3), 267-289.

Secretaría de Agricultura, Ganadería y Pesca-SAGyP (2011). Resolución 510. Recuperado (11/02/2019) de: http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/185000-189999/185853/norma.htm

Schmidt, C. W. (2008). The yuck factor: when disgust meets discovery. *Environmental health perspectives*, *116* (12), A524-7.

Song, J.; Bradeen, J. M.; Naess, S. K.; Raasch, J. A.; Wielgus, S. M.; Haberlach, G. T. & Helgeson, J. P. (2003). Gene RB cloned from Solanum bulbocastanum confers broad spectrum resistance to potato late blight. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*(16), 9128-9133.

Taleb, N. N. (2018). *Skin in the game: Hidden asymmetries in daily life.* Nueva York: Random House.

UTMB (2013). FAO/WHO Allergenicity Rules based on Sequence Homology. Recuperado (11/02/2019) de: http://fermi.utmb.edu/SDAP/sdap_who.html

Valvekens, D.; Van Montagu, M. & Van Lijsebettens, M. (1988). Agrobacterium tumefaciens-mediated transformation of Arabidopsis thaliana root explants by using kanamycin selection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *85*(15), 5536-5540.

Whelan, A. I. & Lema, M. A. (2015). Regulatory framework for gene editing and other new breeding techniques (NBTs) in Argentina. *GM Crops & Food,* 6, 253–265.

WTO (2010). Measures Affecting the Approval and Marketing of Biotech Products. Recuperado (11/02/2019) de: https://www.wto.org/english/tratop_e/dispu_e/cases_e/ds293_e.htm

Paulina Becerra

Observatorio de Innovación y Transferencia Tecnológica, Universidad Nacional de Quilmes, Argentina.

Contacto: paulina.becerra@unq.edu.ar

De la mesada al mercado: metodologías disruptivas para la innovación en bioproyectos

Resumen

La disrupción implica introducir un elemento que disturbe o intervenga en una situación dada, no solo en producto o procesos productivos, sino también en modelos de negocio, generando nuevas propuestas al mercado en el modo en que se entrega el valor a los clientes y beneficiarios. Las organizaciones que adoptan a la innovación como una herramienta para construir su posicionamiento en el mercado en el que operan, necesitan apoyarse en metodologías que los ayuden a visualizar y definir de manera ágil y precisa sus propuestas de valor. Tres enfoques complementarios que facilitan la implementación de procesos acelerados de innovación se han difundido fuertemente en el mundo de los negocios tecnológicos: *Design Thinking*, *Lean Start-up* y Agile. En este artículo se presentan estos marcos conceptuales, y se exploran posibles aplicaciones en proyectos asociados con la biotecnología.

La biotecnología ha sido definida como un conjunto de prácticas que busca obtener tecnologías (productos, procesos y servicios) a partir de la investigación y manipulación de organismos vivos. Esta búsqueda de resultados tecnológicos ha puesto claramente el foco en la generación de soluciones destinadas al denominado campo de las ciencias de la vida, que reúne distintas actividades de investigación, desarrollo y comercialización aplicadas a la salud humana y animal, agroalimentos, nuevos materiales y cuidados del ambiente. Es por ello que se constituye como un espacio amplio en el que convergen múltiples disciplinas, industrias y actores, con desafíos concretos en aspectos técnicos, organizacionales y de negocios.

Es evidente que la biotecnología se sitúa en la interfaz entre el sistema académico-científico, que se ocupa de la investigación, conceptualización y exploración de los fenómenos asociados con esta materia viva, y el sistema socioproductivo donde se sitúan los problemas, desafíos y oportunidades, así como los canales para que se asegure el flujo de conocimientos y tecnologías. Sin embargo, no se trata de una transacción lineal ni simple entre universidades e industrias —por mencionar solo dos posibles actores— sino de un entramado ciertamente más complejo pero caracterizado por una fuerte necesidad de conocimiento y habilidades tecnológicas que buscan soluciones de valor para usuarios y beneficiarios, al mismo tiempo que reducen esfuerzos y costos de su producción.

En este contexto, con un bioproyecto se abordan oportunidades, problemas o desafíos enmarcados en el campo de las ciencias y las tecnologías de la vida. Por definición, se trata de proyectos que deben enfrentarse con un contexto inestable, asociados con el riesgo y la incertidumbre, tanto dentro como fuera de la organización que los ejecuta

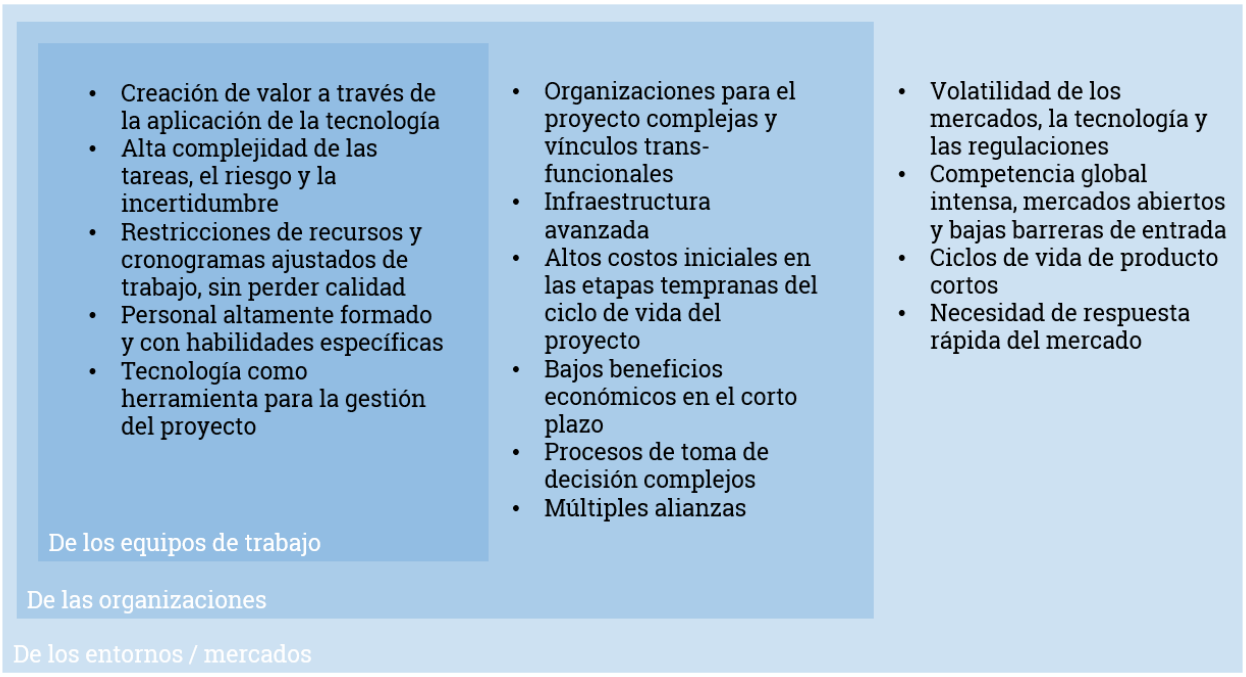

Figura 1. Características de los proyectos basados en tecnología (adaptado de Thamhain, 2014).

(Figura 1). Los problemas suelen ser complejos, y las posibles soluciones, muy amplias. Esto requiere de experimentación y exploración de alternativas, de abordajes iterativos apoyados en un conjunto de habilidades específicas de innovación y creatividad. De esta manera, los factores condicionantes y de entorno para los proyectos tecnológicos son múltiples, muy dinámicos, y se les presentan a las organizaciones como un desafío técnico y de gestión.

Asimismo, la turbulencia del contexto actual desdibuja los límites de los campos tecnológicos intensivos en conocimiento —entre ellos, la biotecnología, la nanotecnología, las tecnologías de la información y la comunicación y las tecnologías cognitivas— que requieren además de la interacción con profesionales y técnicos con formaciones y concepciones diversas. Sin embargo, el creciente despliegue de estos campos adyacentes ha enriquecido, al mismo tiempo que ha complejizado, el abordaje de problemas y situaciones, en vista del aumento de entrecruzamiento y cooperación, a tal punto que se habla de la *Era de la Convergencia NBIC*[1] (Figura 2).

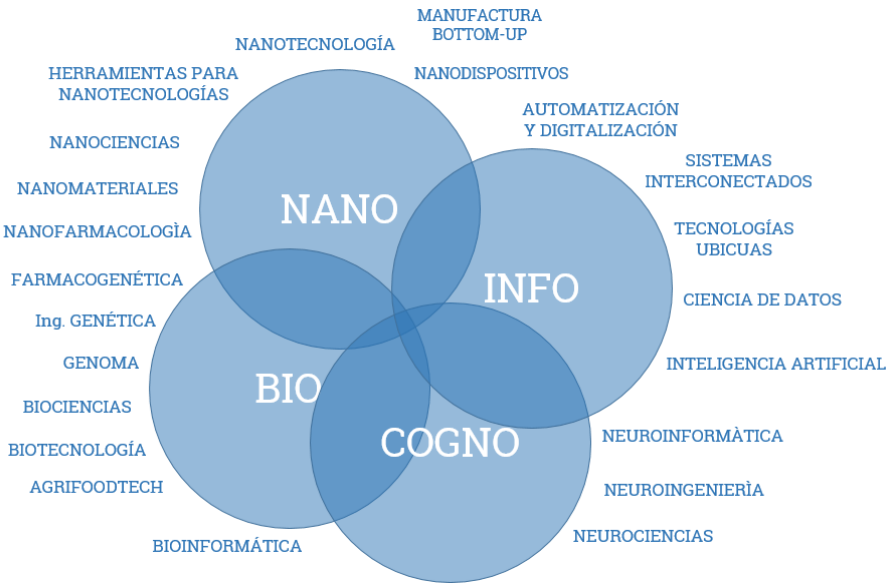

Figura 2. Concurrencia de disciplinas y campos en la convergencia NBIC (adaptado de Fontenla, 2006).

En este contexto de convergencia de disciplinas, prácticas y problemas, la innovación se vuelve un imperativo. Esto es así porque no solo se esperan nuevos y mejores productos, resultado de las colaboraciones, sino también debido a que en el proceso mismo de desarrollo se necesitan métodos y herramientas nuevas que faciliten el trabajo cooperativo con un abordaje exploratorio.

El atributo disruptivo asociado a la innovación fue promovido por Clayton Christenson (1997), quien planteó el "dilema de los innovadores": la acción de desafiar a la compañía líder del mercado al crear un producto nuevo que activara un mercado paralelo, a través de la combinación de elementos inactivos en la economía del entorno. La distorsión que se produce por este movimiento, al captar consumidores para la nueva oferta alternativa, quiebra la estructura de negocios coyuntural y da lugar a una nueva dinámica.

En síntesis, un proceso de disrupción asociado a la innovación busca crear intervenciones intencionales en el sistema preexistente, con el objetivo específico de apalancar un resultado sustancialmente distinto, tanto en el valor creado para los consumidores o destinatarios como en la *performance* económica de la compañía. Por supuesto que la tecnología sigue siendo relevante, pero no es necesariamente el foco del proceso.

Asimismo, la expectativa de que los desarrollos de la biotecnología —académicos o de laboratorio— lleguen a la sociedad en forma de productos o servicios señala la necesidad de fortalecer los procesos de diseño como complemento metodológico para la innovación. Este capítulo se propone, entonces, explorar algunos elementos conceptuales para abrir la discusión sobre la posibilidad de potenciar los bioproyectos mediante la incorporación de nuevas metodologías que aseguren agilidad al mismo tiempo que solidez en el desarrollo tecnológico, como mecanismos de fortalecimiento de estos esfuerzos.

El desafío de la complejidad

La complejidad ha sido señalada como característica del campo de las ciencias de la vida, pero también de los bioproyectos. Se trata entonces de una situación caracterizada por complejidades acumulativas, lo que propone un panorama desafiante para las personas y las organizaciones (Figura 3).

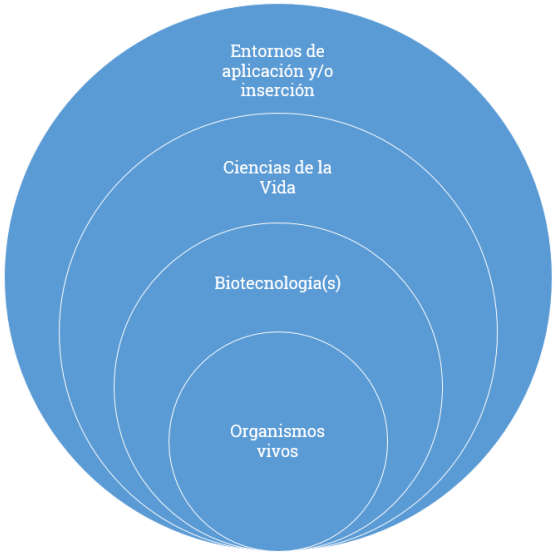

Figura 3. Complejidades acumulativas en el campo de las ciencias de la vida.

La complejidad de lo vivo

Trabajar con organismos vivos es considerado en sí mismo como un problema complejo, en tanto los fenómenos que regulan su comportamiento requieren esfuerzos de análisis desde distintas perspectivas e implican con frecuencia la coordinación de actores y tecnologías.

La mayoría de los organismos se consideran sistemas, que varían en la cantidad y disposición de elementos que se yuxtaponen y se integran para que esa materia viva cumpla su función natural, se reproduzca y se incorpore, a su vez, a otros sistemas. Pero además, se trata de un estado de la materia que es capaz de autoeditarse y propagarse por sus propios medios. Para comprenderlos —y aun más, para controlarlos— se necesita frecuentemente una coordinación de diferentes dominios de conocimientos y distintos enfoques que puedan dar cuenta de aspectos como la interdependencia, la diversidad

y la adaptabilidad de los componentes y agentes, etc.

A la vez, el trabajo con estos sistemas complejos implica una red heterogénea de problemas, tecnologías y actores en cada una de las etapas —investigación, desarrollo, escalado, producción, estudios preclínicos y clínicos, registro, comercialización, etc.—, que requiere de capacidades de coordinación de las interacciones tanto intra como interorganizaciones.

En lo que respecta a los tiempos de trabajo, Alberto Díaz (2011) señala que la complejidad que caracteriza a las tecnologías con base biológica impone un ciclo más largo entre el trabajo académico-científico y la llegada al mercado, al que denomina "tiempo de ciencia". Esto significa que es posible que el conocimiento de frontera sobre los distintos aspectos de las tecnologías vivas tarde décadas en convertirse en productos o servicios que las personas puedan comprar, usar, o que las beneficien de algún modo.

Existe también cierta idealización (positiva o negativa) de estas tecnologías que plantea no solo riesgos sino también resistencias éticas y culturales que pueden constituirse como barreras para la innovación. La exigencia de innovación, entonces, se ve impulsada por la búsqueda de acelerar los tiempos de transferencia del conocimiento de frontera a la sociedad, al mismo tiempo que se deben asegurar mínimos riesgos con máximos beneficios para las personas. Es evidente que existe una tensión entre estos objetivos, que amenaza al propio proceso de innovación al exigir seguridad y previsibilidad para sus resultados.

Afortunadamente, la convergencia de las nuevas tecnologías ofrece oportunidades y herramientas para reducir estos tiempos de manera progresiva, y favorece una mayor conexión entre la academia y la industria, a la vez que promueve un flujo más ágil de conocimientos y tecnologías.

Las herramientas para comprender los sistemas vivos existentes y construir nuevos se mejoran rápidamente, y se vuelven cada vez más accesibles, a tal punto que se ha empezado a hablar de "biología de garaje" y "biología *open-source*" (Carlson, 2010).

Las características del entorno actual

El entorno que se intenta mejorar por medio de los resultados biotecnológicos se encuentra en constante metamorfosis e impone a las organizaciones un ritmo acelerado de trabajo para mantenerse competitivas, no solo en términos económicos sino especialmente en lo que respecta al manejo y producción de conocimiento.

En la actualidad se describe a estos entornos con el acrónimo VICA (VUCA en inglés),[2] que representa la conjunción de cuatro factores acumulativos y mutuamente influyentes, a saber:

-*Volatilidad*: referida al incremento en los temas de la velocidad y las dinámicas de los cambios que deben enfrentarse cotidianamente.

-*Incertidumbre* (*Uncertainty*): relacionada con la baja previsibilidad de los acontecimientos futuros, o de las reacciones de los actores frente a los cambios.

-*Complejidad*: asociada a la dificultad para discernir entre causa y efecto, así como al crecimiento de componentes vinculados al problema o a la situación de base.

-*Ambigüedad*: vinculada a la escasa precisión sobre la realidad, dada la polisemia de la interpretación de las condiciones que rodean a las tecnologías, las personas y las organizaciones.

Figura 4. Factores determinantes del contexto actual, en función del conocimiento de las situaciones y la predictibilidad de los resultados.

La caracterización de los entornos señala cierta "hostilidad ambiental". Esta da cuenta de los factores que pueden frenar o incluso impedir un adecuado desempeño de los equipos, en tanto requiere de esfuerzos crecientes de análisis y la combinación de múltiples habilidades y miradas para la exploración de soluciones. Enfrentar este escenario demanda un esfuerzo consciente y sistemático para la construcción de una visión clara, junto con una estrategia y una táctica para ejecutarlo. Asimismo, es necesario asegurarse una dinámica flexible dado que las personas se deben organizar de manera efectiva mientras se garantiza la vigencia de los objetivos.

Es evidente, entonces, que el tema de la complejidad excede los aspectos técnicos, y que emergen "problemas retorcidos" (*wicked problems*) cuyo abordaje requiere nuevas formas de análisis, cambios o nuevas configuraciones organizacionales, y modos novedosos de identificación y diseño de las soluciones.

Por ejemplo, en referencia a los sistemas de salud pública, Ranck (2016) señala que estos "problemas retorcidos" no pueden ser resueltos por una solución única, sino que necesitan el liderazgo para dirigir conjuntamente un abordaje ecosistémico que contemple no solo los productos sino también servicios y modelos de negocio.

Snowden y Boone (2007) propusieron un modelo conceptual, al que llamaron *Cynefin*,[3] para identificar el tipo de contextos que se pretende abordar y poder decidir cuál es la aproximación más adecuada. En este modelo señalan que los contextos complejos son el dominio de lo emergente, ya que las situaciones están caracterizadas por la fluidez y la impredictibilidad del futuro, y dominan las "incógnitas desconocidas".

Para abordar este dominio sugieren pensarlo como un organismo vivo y cambiante, en el que es preferible experimentar y observar, en retrospectiva, los patrones que emergen, en vez de orientar el esfuerzo para entender *a priori* las relaciones causa-efecto. Las prácticas emergentes constituyen herramientas clave que ofrecen profundidad, sistematicidad pero también flexibilidad y agilidad, de modo que pueden "navegar" el flujo cambiante del entorno.

Obviamente, en este contexto está muy presente la posibilidad de que fallen los experimentos. La atención debe hacer foco en reconocer los resultados reales, analizar las relaciones e identificar patrones en esa experimentación para aprender y asegurar oportunidades en la innovación, la creatividad y los nuevos modelos organizacionales. Entre las misiones que les asignan a los líderes en contextos complejos, los autores mencionan:

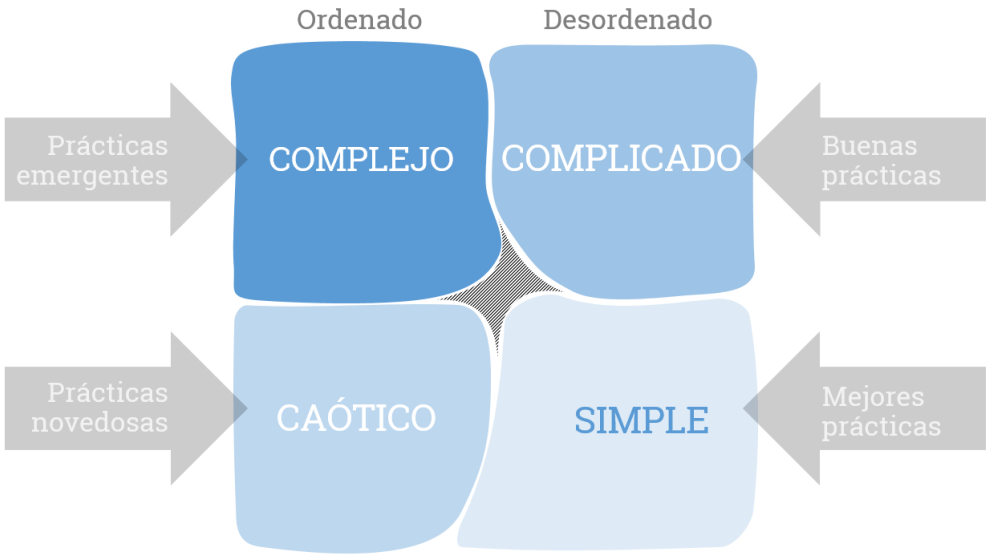

Figura 5. Los cuatro dominios del modelo conceptual *Cynefin* que permiten tomar decisiones y elegir abordajes.

-Probar, sentir y responder; es decir, sumergirse en los problemas y observar antes de actuar.

-Crear ambientes y experimentos que permitan que los patrones se hagan visibles.

-Aumentar el nivel de interacciones y comunicación.

-Usar métodos que puedan ayudar a generar ideas, abrir discusiones, definir barreras, estimular atractores, promover el disenso y la diversidad; gestionar las condiciones de base y monitorear las emergencias.

Estas recomendaciones parecen estar en consonancia con las condiciones que identificaron Nonaka y Takeuchi (1995) para los entornos que estimulen la creación de conocimiento organizacional: intención, autonomía, fluctuación y caos creativo, redundancia y variedad de requisitos. En definitiva, el problema de los entornos complejos podría considerarse el campo en el que la gestión del conocimiento puede generar impactos sustantivos en la búsqueda de innovación.

La búsqueda de innovación

El nuevo contexto socioeconómico se caracterizó por la combinación de factores complementarios que potenciaron el efecto sobre las dinámicas innovativas: a) la aceleración en los procesos de producción, acumulación y difusión de conocimientos; b) una depreciación del costo de reproducción de la información a partir de los nuevos formatos y plataformas digitales; c) una dilución en la noción de territorio-tiempo, favorecida por la conectividad virtual; d) la emergencia de nuevas nociones de ciudadanía y de nuevas formas de construcción política de pertenencia; e) el surgimiento y rápida penetración de tecnologías convergentes (biotecnología, nanotecnología, TIC, ciencias cognitivas) se complementa con nuevos negocios tecnológicos; y f) el posicionamiento de la propiedad intelectual como herramienta fundamental para la gestión de negocios que se basan en conocimiento y tecnologías.

En el ámbito de la producción, la innovación se ha convertido en un mecanismo clave para el desarrollo empresarial y territorial (David y Foray, 2002; Nelson y Winter, 1982; Nelson, 1995; Lundvall, 1985; Teubal, 1996; Freeman, 1982, 1987; entre otros). Se construyen en simultáneo redes entre empresas, academia y Estado y se configura un Sistema Nacional de Innovación (SNI). En este contexto, la gestión del conocimiento y de las tecnologías ha conformado un importante factor explicativo del crecimiento y del desarrollo económico.

Asimismo, la búsqueda permanente de competitividad impulsó a las empresas (especialmente a las corporaciones) a adoptar estrategias focalizadas en la innovación y la cooperación para el sostenimiento y desarrollo de ventajas competitivas. De este modo, la asociación con grupos de investigación —en particular de las universidades— bajo el marco conceptual de innovación abierta (Chesbrough, 2003) parece consolidarse como mecanismo de desarrollo de ventajas competitivas.

La necesidad de transformar el conocimiento en valor a través del fortalecimiento e impulso de los resultados de un proyecto —de I+D, de innovación, de desarrollo tecnológico, de escalado, etc.— resulta clave en el marco de la economía del conocimiento, ya que integra a la organización en una dinámica de intercambio con el territorio. La creación y explotación del valor, entonces, constituye el punto de enlace con los actores externos a la organización porque requiere de la identificación de beneficios o ventajas que no surgen del propio grupo, sino que representan aquello que es apreciado por los usuarios potenciales de los resultados.

El sentido primigenio de la innovación es la búsqueda de mejoras o nuevos beneficios para los usuarios y actores de la cadena de producción y distribución, pero sobre todo permite construir diferenciación en el mercado o el contexto de inserción de los desarrollos. Reducir costos, aumentar el acceso o el alcance de las soluciones, incrementar la sostenibilidad o reducir el impacto ambiental son objetivos complementarios que se persiguen en los procesos de innovación, que en definitiva convergen en una misma meta: aumentar el valor para los destinatarios de las soluciones.

El producto como catalizador

Los objetivos para los bioproyectos suelen traducirse en formato de producto, en especial en los proyectos asociados con el desarrollo de negocios. Puede tratarse de bienes o servicios —o sistemas de bienes y servicios—[4] que se ofrecen a un grupo social en particular como un problema u oportunidad, y forman parte por lo tanto de una dinámica de intercambio o provisión en un contexto socioeconómico.

Estos productos constituyen en sí mismos sistemas complejos a partir de la coordinación de una multiplicidad de variables tangibles e intangibles, que se determinan mutuamente y cuya combinatoria los distingue entre otros de su misma especie (Fig. 6, Becerra y Cervini, 2005).

En ese sentido, los bienes y servicios basados en componentes o procesos biotecnológicos se convierten en vehículos para entregar el valor, empaquetando conocimientos y tecnologías, a usuarios y beneficiarios. Pero ese valor es una construcción subjetiva y dinámica que depende de las necesidades y expectativas de los destinatarios, por lo que debe ser continuamente verificado y validado para mantener vigente la solución —y el posicionamiento— en un contexto determinado. Así, la innovación se sitúa como el mecanismo para catalizar de manera continua los cambios y preferencias del entorno.

No se habla ya solo de innovación tecnológica, sino de nuevas formas de pensar la cocreación de los bienes y servicios en pos de construir negocios sostenibles tanto en lo económico como en lo social y ambiental. El desarrollo tecnológico constituye, entonces, una condición necesaria pero no suficiente para generar innovaciones. En el contexto actual es clave trabajar en los modos en los que se entrega el valor a los usuarios, así como en los modelos organizacionales y de negocios que puedan ofrecer sostenibilidad a ese flujo.

Disrupción e incrementalidad

El concepto mismo de innovación ha sido el centro de discusiones teóricas y metodológicas desde principios del siglo XX, y aún hoy no se ha llegado a un consenso absoluto sobre su significado. Joseph Schumpeter (1934) afirmaba en su tesis que el desarrollo económico es un proceso dinámico dirigido por procesos de innovación, a través del cual las nuevas tecnologías suplantan a las anteriores.

El proceso de innovación se apoya, para el economista, en dos modelos complementarios: la *destrucción creativa* y la *acumulación creadora*. El primer caso se produce en el contexto de una economía de mercado en que los nuevos productos destruyen a los viejos, sus tecnologías, empresas y

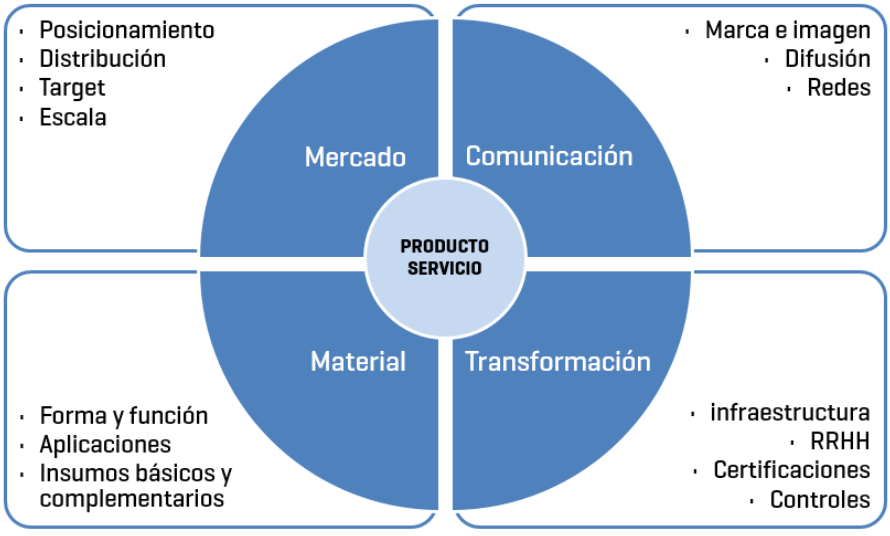

Figura 6. Componentes de un producto como sistema complejo (basado en Becerra y Cervini, 2005).

modelos de negocio. Esta nueva introducción acelera la obsolescencia y el declive de las empresas existentes, y permite a la organización que introduce la innovación, gozar de un período de monopolio, cuya duración depende de la emergencia de imitadores o seguidores. En la *acumulación creadora* o régimen tecnológico, en cambio, la innovación se posiciona como una actividad nuclear sistemática de las corporaciones, con recursos para la I+D y el objetivo de lograr resultados innovadores de carácter cíclico para el máximo período monopólico. La idea es generar así barreras de entrada derivadas de la competencia en proyectos de gran escala y donde el mercado tienda a presentar una alta concentración.

En cualquiera de los modelos, según Schumpeter, el proceso de innovación está motorizado por un emprendedor y no por un inventor. A diferencia de este último, que se caracteriza por tener un conocimiento sofisticado sobre un campo técnico, científico o profesional, el emprendedor crea mercados para los resultados del proceso de innovación: productos, procesos, tecnologías, artefactos, etc. En tal sentido, pone el foco en el impacto —económico, social, tecnológico— que los resultados del proceso innovador tienen en el entorno, a partir de la adopción de las innovaciones.

De manera sintética, se ha caracterizado a la innovación como:

-un proceso: con el objetivo de conseguir ventajas comparativas y competitivas, que incluyen nuevas metodologías, formas organizacionales o tecnologías;

-un resultado: que comprende los procesos, productos o servicios emergentes del proceso de desarrollo o exploración, que genera cambios en el entorno;

-una capacidad: al considerar la habilidad de una organización de ejecutar el proceso y obtener resultados de manera sistemática.

A su vez, cada una de esas caracterizaciones puede conllevar una innovación incremental o una radical. El primero de estos dos tipos crea valor sobre un producto, un proceso o una organización que ya existe, a través de esfuerzos de mejoras ya sea en imagen o apariencia, funcionalidad o prestaciones que ofrece, o la factibilidad y eficiencia técnica o productiva.

Ejemplos de este tipo de mejoras en el campo farmacéutico son el desarrollo de nuevas drogas a partir de moléculas existentes para tratar distintas enfermedades; el cambio de la formulación química o el ingrediente activo de una droga para aumentar la eficacia y reducir los efectos secundarios; la combinación de drogas para reducir dosis o cantidad de medicamentos y favorecer la continuidad del tratamiento, o la creación de nuevos métodos de tratamiento para situaciones especiales en las cuales no se pueden tomar las drogas de la manera tradicional.

Aunque es el tipo de innovación más frecuente, la ventaja que suele conseguirse tiende a ser temporal y técnicamente acotada, ya que puede ser alcanzada con facilidad por organizaciones similares.

Por su parte, la innovación radical se produce cuando se incorpora al mercado una novedad tal que en sí misma es capaz de generar una categoría que no se conocía antes, y provocar cambios revolucionarios en el entorno. La ventaja competitiva es mayor al impulsar avances considerables en las tecnologías; además, transforma los sistemas productivos o los mercados al mismo tiempo que el modo de vida de los consumidores y usuarios. Si bien parece más atractiva, el proceso para alcanzar este tipo de innovaciones demanda un esfuerzo significativamente mayor, que enfrenta fuertes incertidumbres y requiere mayores capacidades.

La transformación digital de los servicios de salud fue considerada por la OECD (Tait *et al*., 2007) como uno de los cambios de gran disrupción en ese campo, al incorporarse tecnologías de diagnóstico, seguimiento de pacientes y comunicación que ampliaron el alcance de los servicios. Uno de los factores disruptivos se debió a la introducción de nuevas soluciones en el mercado por parte de pequeñas empresas. Estas implementaron modelos de innovación desafiantes para el *statu quo* y desarrollaron productos para necesidades insatisfechas de los usuarios.

Cabe aclarar que, lejos de oponerse, ambos tipos de innovación resultan complementarios en ciclos iterativos que activan el avance de tecnologías, negocios y dinámicas socioproductivas.

El paradigma del diseño y la ingeniería

El campo de la complejidad es el territorio "natural" para el diseño y la ingeniería. Estas disciplinas se proponen abordar de modo sistemático las posibilidades de obviar aquellos mecanismos que no es posible comprender o imitar y extraer los principios que establecen el funcionamiento nuclear que caracteriza a un artefacto.

La palabra diseño está asociada a un conjunto de disciplinas disímiles que constituyen profesiones distintas pero que comparten su característica proyectual, la cual se basa en la "visualización creativa de conceptos, planes e ideas, y la representación de esas ideas a modo de instrucciones para hacer algo que no existía con anterioridad" (Walsh, 1996). Es decir, en la capacidad de *proyectar soluciones hacia el futuro*.

La polivalencia del término diseño se ve reflejada en la multiplicidad de significados que se le atribuyen. En este sentido, el público en general y una importante cantidad de organizaciones aún vinculan al diseño únicamente con la dimensión estética de los productos. Sin embargo, este involucra un conjunto extensivo de dimensiones que exceden lo puramente decorativo: la ergonomía; la interfaz entre la tecnología y el usuario; el uso eficiente de los materiales; las estrategias de conexión con usuarios, clientes y otros actores del entorno. Las características de las organizaciones que producen y los efectos de su producción sobre el ambiente también son aspectos centrales en la práctica del diseño.

Asimismo, es posible abordar el diseño desde una concepción dual: como *resultado* —artefactos, sistemas y servicios— y como *proceso* —metodología para la generación de los primeros—. Mientras que en la primera noción se refleja la versión material de la disciplina, en tanto se observa la forma, la función y la operatividad de los bienes, en el segundo caso la utilidad parece menos visible, pero tiene un impacto muchísimo más profundo en el campo de la innovación y generación de nuevas soluciones.

De acuerdo a las últimas definiciones de la *World Design Organization,*[5] el diseño es "un proceso estratégico de resolución de problemas que dirige la innovación, construye el éxito de los negocios y se orienta a una mejor calidad de vida a través de la generación de productos, sistemas, servicios y experiencias innovadoras". Diseñar, entonces, implica definir de antemano y determinar en forma controlada las características de un resultado posible (*outcome*). Si bien la primera conexión entre el diseño y el mundo vivo fue la búsqueda de inspiración —la biomimética, la biomecatrónica y la biónica, por ejemplo—, hoy es una práctica que ya ha sido incorporada a los procesos de desarrollo de biotecnologías. Por mencionar solo algunos casos, es frecuente hablar de diseño de drogas, de alimentos, de productos biomédicos, de biomateriales y sus aplicaciones, diseño de plantas productivas y bioinsumos para el agro, etc. Así, la bioingeniería y el biodiseño surgen como ramas de especialización dentro de las ciencias de la vida, y responden a la necesidad de prefigurar aquello que va a ser desarrollado *a posteriori*.

Sin embargo, en este campo emerge un desafío crítico. En palabras de Alberto Díaz: "Los seres humanos podemos reprogramar, intervenir, modificar 'lo vivo', y con ciertos resguardos éticos y legales, la biotecnología ofrece espacios para la explotación de estas capacidades de diseño e ingeniería" (Díaz y Mafia, 2011, p. 14). Sin embargo, la biología —"lo vivo"— es el resultado de la evolución y no se constituye como un artefacto completamente controlable ni diseñable: aún no es del todo posible mezclar y combinar los componentes biológicos con la misma facilidad que otro tipo de materiales. El organismo o componente vivo sigue una dinámica propia de evolución, adaptación o mutación que todavía es foco de los esfuerzos de comprensión de los académicos y tecnólogos.

En esa línea, podremos pensar en el diseño *con* elementos biológicos o el diseño *para* la biotecnología, pero no el diseño *de* un organismo, aunque por una simplificación se trate de una frase escuchada con frecuencia. Como señala Pande (2018) es posible "hacer la ingeniería de las herramientas que usamos para controlar la biología"(s/p), pero eso no significa que podamos diseñarla.

Sin embargo, entre las fortalezas del diseño como disciplina se podría destacar que es un proceso sistemático, compuesto por etapas iterativas con objetivos, acciones y resultados específicos medibles, y que a su vez:

-pone en el centro a las personas a través de la empatía y la aplicación de un proceso enfocado en los usuarios y beneficiarios para la resolución de problemas;

-explora las situaciones de partida para configurar los problemas complejos de manera colectiva y participativa. Busca equilibrar impactos positivos en los aspectos económicos, sociales y ambientales, en pos de lograr una mejor calidad de vida para los involucrados;

-combina la innovación, la tecnología, la investigación, los negocios y la inclusión de los consumidores, usuarios y beneficiarios;

-explota la creatividad para resolver problemas y coproducir soluciones basadas en la generación de productos, servicios, sistemas o experiencias.

Desde el enfoque de Simon (1969) el diseño es "el proceso que se orienta a transformar los sistemas artificiales [entre los que se podría incluir a la biotecnología] en las soluciones privilegiadas" (pp. 55-56), al definir no solo las características funcionales del entorno interno sino las conexiones con los sistemas de relaciones con otros artefactos y sujetos presentes en el entorno. En ese sentido, es posible pensar que este primer encuentro constituye la oportunidad de fortalecer los campos disciplinarios a través de la adopción de metodologías y herramientas constitutivas del proceso de diseño para *proyectar soluciones a futuro* en el campo de las ciencias de la vida.

Abordajes para apoyar la disrupción

Antes de insertarse en el mundo real, todas las ideas de productos, servicios o procesos deben ser prefiguradas. Se trata de asegurar las condiciones para su materialización, de transitar por mecanismos que validen y verifiquen las hipótesis causales en relación con las propuestas de intervención que se tienen en cuenta *antes* de invertir más tiempo, materiales o esfuerzo y dar por terminado un producto o procedimiento.

El diseño podría considerarse la puerta de entrada a un set de prácticas emergentes que se propusieron para abordar contextos complejos con las características descriptas en la introducción. La aplicación de estas prácticas emergentes en campos adyacentes (como las TIC y las nanotecnologías) constituye una oportunidad de adaptación y adopción que ya ha demostrado algunos resultados.

Existen tres prácticas complementarias en particular que han sido reconocidas por empresas y organizaciones como métodos útiles para trabajar con problemas complejos en la búsqueda de innovación y diferenciación de un modo dinámico.

-*Design thinking* es un marco conceptual que surgió de la metodología de desarrollo del diseño tradicional al aplicarse a problemas y situaciones diferentes.

-*Lean Start-up* es un enfoque para la puesta en marcha de proyectos, su validación y estabilización a partir de ciclos iterativos.

-*Agile* es un modelo de mejoramiento continuo en el que se abordan los proyectos a través de su fragmentación en ciclos cortos en los que se planifica, se crea, se comprueba el resultado y se mejora.

Si bien la combinación de estas prácticas comenzó en el campo de las TIC, poco a poco fue expandiéndose y adaptándose a problemas, situaciones y proyectos de diversas áreas, especialmente en el desarrollo, lanzamiento y estabilización de nuevas tecnologías.

Design thinking

Este abordaje se ha posicionado en la última década como un marco conceptual y metodológico que brinda soporte y acompaña a las distintas organizaciones en los procesos de mejora continua e innovación. Se apoya en la visión del diseño centrado en las personas (*Human-Centered Design*), que busca la innovación en la convergencia entre las necesidades y expectativas de las mismas, la factibilidad a través de las distintas tecnologías y la viabilidad de los negocios (Brown, 2009).

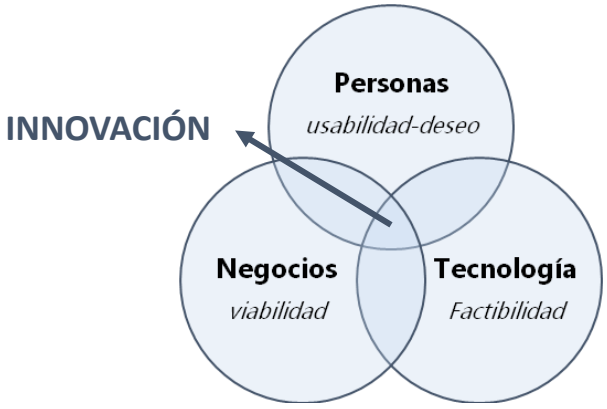

Figura 7: Convergencia de motivaciones en el marco del *Design thinking*.

Se trata de un enfoque práctico que enfrenta los desafíos de gestión, de desarrollo de negocios o de servicios desde una perspectiva y sistemática análoga a la que un diseñador aplica para resolver situaciones problemáticas. Para ello reúne un conjunto de herramientas —generalmente visuales— en las que se concilian el pensamiento racional y lógico con el intuitivo y creativo.

El proceso de *Design thinking* se ejecuta en un flujo de etapas iterativas —típicamente mediante talleres colectivos— en el que se alternan ciclos de divergencia (apertura, captación de información, búsqueda de alternativas, etc.) y convergencia (síntesis, jerarquización, definición, etc.), que suelen representarse a través de un modelo conceptual que fue denominado *doble diamante* (Fig. 8).

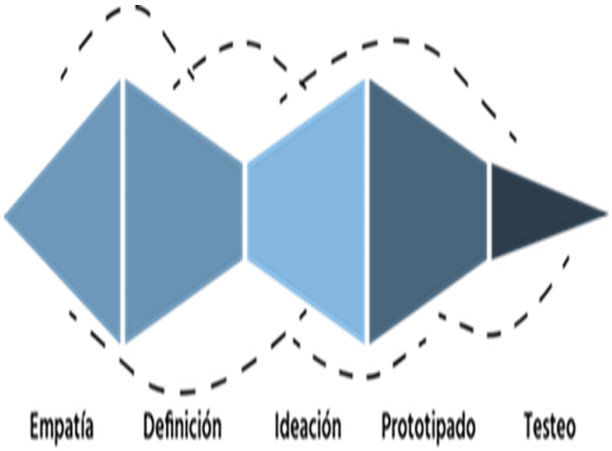

Figura 8. Proceso de *Design thinking* sobre el modelo de doble diamante (Design Council, 2014).

El proceso de divergencia se caracteriza por ampliar la visión sobre un problema, asunto o campo. Se propone explorar los detalles y los factores que implica la situación sobre la que se está trabajando en la fase diagnóstica, o identificar la mayor cantidad de caminos o alternativas posibles en la fase de ideación.

De manera complementaria, en el proceso de convergencia se pretende encontrar puntos comunes para tomar decisiones y definiciones al seleccionar aquello que resulta significativo y viable para el problema o la solución. Se atacan los puntos de mayor criticidad y se dejan de lado aquellos que podrían considerarse de menor impacto relativo.

Las etapas de trabajo tienen objetivos y características particulares, que pueden sintetizarse en la siguiente secuencia:

1) Descubrimiento: se inicia con una profunda comprensión de la situación que se está abordando, las necesidades de los diversos actores implicados y también las características de su entorno, para "descubrir" los problemas y oportunidades. El objetivo es adoptar la visión de las personas hacia las que se orientará el desarrollo a través de la empatía, para identificar todos los aspectos significativos que componen sus realidades.

2) Definición: se trata de analizar, sintetizar y jerarquizar la información recopilada durante

la fase de empatía para seleccionar lo que realmente aporta valor y permite construir perspectivas relevantes. Al finalizar esta etapa se plantea el desafío concreto de innovación, que debe sintetizar los objetivos para la solución y las restricciones del proyecto.

3) Ideación: se busca generar la mayor diversidad posible de alternativas de solución, de modo que se obtenga una cartera que recorra sistemáticamente los distintos aspectos del desafío. Para ello, se dispara el pensamiento expansivo, se buscan analogías y se suspenden los juicios de valor, de manera que pueda favorecerse el salto creativo.

4) Prototipado: se trabaja en la construcción de artefactos —conceptuales, funcionales o visuales— que materialicen las ideas y, al mismo tiempo, manifiesten aquellos elementos que deben mejorarse o refinarse antes de llegar al resultado final. El sentido de construir estos dispositivos es validar las hipótesis subyacentes en las distintas instancias.

5) Testeo: consiste en poner a prueba los prototipos con los usuarios implicados para validar las hipótesis iniciales. También se busca identificar mejoras significativas, fallos a resolver o posibles carencias que permitan mejorar iterativamente las soluciones propuestas.

De acuerdo a esta secuencia, que no es lineal sino iterativa, se organizan actividades y ejercicios en función de los objetivos generales del proyecto. No se trata, en términos estrictos, de una disciplina o un método único, sino más bien de un marco conceptual del que se desprende un conjunto de herramientas y dinámicas orientadas a facilitar los procesos de innovación. Así, el *Design thinking* se caracteriza por ser sistemático, multidireccional, colectivo y adaptable a los desafíos.

Gracias a la agilidad con la que se ejecuta, la integralidad de la visión que se consigue y el potencial creativo que canaliza, este enfoque está siendo adoptado con una frecuencia creciente por una gran diversidad de organizaciones que buscan enfrentar y visualizar problemas complejos y nuevas oportunidades de mercado.

Lean Start-up

El sistema de producción *Lean* (Ohno, 1995) está orientado a entender cómo se puede generar valor desde la perspectiva de los clientes o usuarios. Los procesos y actividades son organizados a partir de allí, de modo que sea posible maximizar el valor y minimizar el desperdicio. La búsqueda de productividad y eficiencia se traduce en esfuerzos por llevar al mínimo los tiempos, espacios y costos de producción. También se pretende reducir la burocracia al ofrecer autonomía a los trabajadores y permitirles tomar riesgos para resolver problemas o superar impedimentos de manera que no vuelvan a emerger. Estos aprendizajes son continuamente incorporados a los protocolos de trabajo de forma tal que el sistema en su conjunto se mantiene actualizado. Elste concepto de Lean derivó en la definición de un sistema de control y seguimiento de la producción denominado Lean Manufacturing y fue también aplicado a la gestión de otros recursos bajo el nombre de Lean Management.

La calidad constituye uno de los objetivos del proceso. La responsabilidad de crearla y mantenerla se distribuye en todos y cada uno de los actores que intervienen en el proceso productivo. En particular, el sistema de gestión total de la calidad (Total Quality Management) constituye una de las bases fundamentales del modelo Lean de producción, pero no se limita al control de los resultados, sino que pone el foco en el modo en que las personas se organizan para asegurar que los estándares de calidad se corresponden con las demandas y expectativas de los clientes y beneficiarios (Martinez-Lorente, *et al.*, 1998).

El empoderamiento de los equipos de trabajo es clave para esta dinámica, en la que los errores no solo son tolerados sino tomados como una oportunidad para mejorar. Cada grupo debe autoorganizarse para encontrar la mejor forma de optimizar el sistema a través de la experimentación y la innovación en ciclos de inspección-adaptación. Asimismo, este proceso se apoya en tableros visuales que permiten mantener presente —para todos y todo el tiempo— el estado de las tareas, e identificar de manera rápida los posibles obstáculos.

La extensa aplicación de estos preceptos en sistemas de manufactura en todo el mundo puso de relieve la importancia de enfocarse en las soluciones que se ofrecen a clientes y beneficiarios y no en los productos o servicios en sí mismos, que solo son vehículos para entregar el valor a los destinatarios. En pos de ello, es importante lograr flexibilidad en la organización para gestionar desvíos y obstáculos, apertura mental para aprovechar la inteligencia colectiva, y agilidad en los procesos para mantener un flujo continuo.

Inspirado por estos principios rectores, Eric Ries (2011) propuso un modelo de desarrollo y lanzamiento de emprendimientos que se basa en eliminar los elementos o instancias superficiales. A partir de su propia experiencia como emprendedor, identificó las fuentes de algunos de los errores que cometió e incorporó sus aprendizajes a este nuevo abordaje con la esperanza de ayudar a muchos emprendedores emergentes a hacer más eficiente la etapa de idea-proyecto y puesta en marcha.

Desde esta óptica, un emprendimiento es definido como una organización temporal diseñada para buscar y optimizar un modelo de negocios repetible y escalable. El objetivo principal es, entonces, la validación del concepto de negocio.

Con la meta de reducir el riesgo en el lanzamiento de nuevos productos y servicios, la propuesta del *Lean Start-up* se apoya en la combinación de tres elementos: aprendizaje validado, experimentación e iteración. Entonces, la experimentación se posiciona como la herramienta clave, ya que transforma las hipótesis iniciales en hechos, y enfrenta ideas o propuestas cuanto antes al mercado en forma de prototipos, entrevistas o modelos conceptuales.

Para ello se propone trabajar en la generación de un producto mínimo viable (en adelante PMV), es decir "la versión de un nuevo producto que permite a un equipo recoger con el mínimo esfuerzo la máxima cantidad de conocimiento validado acerca de los consumidores" (Ries, 2011, p. 103). La clave es salir al mercado lo más pronto posible con una opción que tenga los elementos fundamentales de la propuesta de valor. De ella se puede evaluar la hipótesis de negocio antes de seguir invirtiendo tiempo y esfuerzo (Blank, 2005).

Así, el PMV se transforma en el vehículo mediante el cual se entrega el valor al cliente, y constituye el elemento que permite observar su respuesta y mejorar la propuesta. Su lanzamiento inicia un proceso cíclico de tres instancias: crear-medir-aprender (Fig. 9).

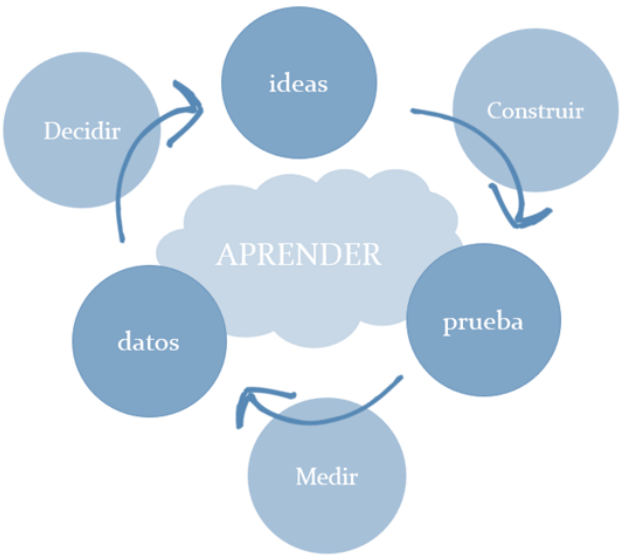

Figura 9. Ciclo de retroalimentación (Ries, 2011).

En la instancia de creación, la idea se materializa en un PMV para evaluarlo. Esas pruebas deben permitir medir la respuesta de los consumidores o clientes, de modo que se generen datos suficientes para tomar decisiones sobre el producto, servicio o negocio. Por último, esos datos puestos en contexto llevan a aprender, a introducir mejoras, a cambiar radicalmente el producto o a volver a versiones anteriores, para reiniciar el ciclo con el nuevo producto.

Para que el aprendizaje realmente pueda ser de provecho para la organización, es necesario tener en cuenta tres momentos particulares:

1. Establecer el punto de partida: a partir del PMV se pueden obtener datos reales sobre la base para el modelo de crecimiento esperado de manera que se definan los indicadores críticos con los cuales será evaluada la evolución del emprendimiento (por ejemplo, tasas de

conversión, tasas de suscripción y prueba, el valor medio que aporta un cliente a las arcas de la empresa, etc.). Entre los múltiples supuestos que se asumen en un plan de negocio, es aconsejable probar primero aquellos más arriesgados, porque de no poder validarlos, no tiene sentido probar lo demás.

2. Poner el motor a punto: cada iniciativa de desarrollo (producto, *marketing*, organización, etc.) debería tener como objetivo mejorar uno de los factores críticos del modelo de crecimiento. Es decir que cada esfuerzo que se va a asumir debe poder relacionarse con el desempeño del negocio, y esta relación debe poder comprobarse a través de algún experimento.

3. Pivotar o perseverar: cuando los indicadores críticos que se han definido para la sostenibilidad del negocio empiezan a mostrar signos de dispersión respecto de las metas, es necesario reflexionar acerca de la adecuación (o inadecuación, en este caso) del modelo de negocio. Si no se introducen cambios que modifiquen positivamente los indicadores clave de crecimiento, el modelo de negocio no puede sostenerse y debe pivotarse para encontrar uno más adecuado.

Si consideramos que la productividad de una *startup* no consiste en automatizar más aparatos o elementos, sino en alinear los esfuerzos con un negocio y producto que funcionen para crear valor y dirigir el crecimiento, resulta evidente que los pivotes exitosos nos sitúan en la senda de un negocio sostenible.

El ciclo crear-medir-aprender se repite hasta obtener un producto que arroje los resultados de negocio que se esperan, y recién en ese momento se busca construir la infraestructura de negocio necesaria para su ejecución (inversiones, captación de recursos humanos, desarrollo de estrategias comerciales, etc.). De esta manera es el mercado el que guía la estrategia de negocios y no es necesario invertir grandes esfuerzos en "convencer" a los clientes, debido a que las inversiones se realizan únicamente cuando el aprendizaje y las probabilidades de éxito son altos.

Agile

Las denominadas metodologías ágiles surgieron originalmente en el campo de las tecnologías de la información (TIC) como propuestas de trabajo para el desarrollo de *software*, en contraposición al abordaje tradicional de desarrollo en cascada, que implicaba etapas lineales y sucesivas desde el problema hasta la solución.

Se trata de un método de desarrollo que se enfoca en la comunicación y la realimentación entre personas, adaptándose a los cambios y produciendo resultados que entreguen valor a clientes y beneficiarios, basado en tres vectores: iteración, aprehensión y producción de resultados.

En primer lugar, es un proceso iterativo ejecutado en ciclos cortos (*sprints*) que permiten construir y mejorar a partir de los aprendizajes de cada ciclo, generalmente apoyándose en un enfoque complementario denominado SCRUM[6] que define con claridad roles y etapas de cada ciclo (Fig. 10).

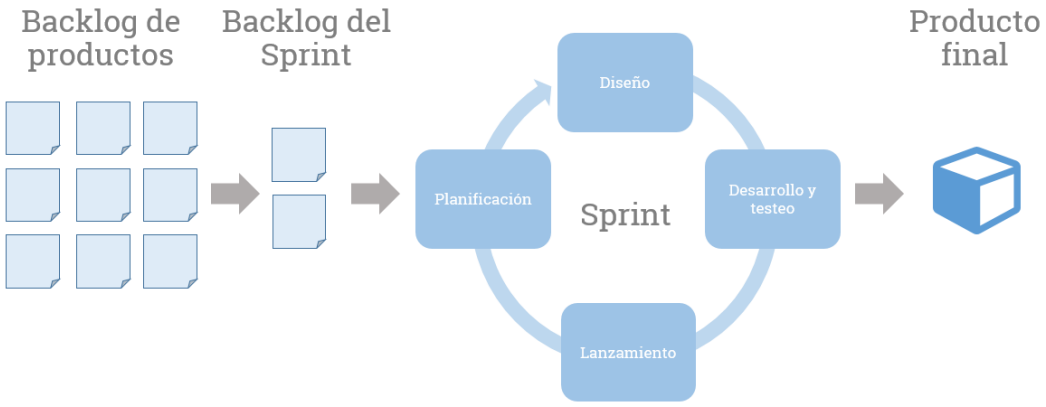

Figura 10. Ciclo de implementación *Agile*.

En segundo lugar, representa un abordaje y un modelo mental. No es un manual, una lista de instrucciones ni una certificación, sino que se trata principalmente de la comunicación eficiente y el trabajo en equipo.

Por último, se enfoca en producir resultados tangibles y medibles, por lo que en cada ciclo se trabaja sobre soluciones parciales acumulativas que se revisan y se mejoran a partir de pruebas funcionales y conceptuales.

La dinámica de ejecución se basa en generar entregas rápidas y continuas, complementada con una planificación temporal exhaustiva y rigurosa que conecta las tareas con los distintos roles participantes. Esta combinación de ejecución ágil y planificación favorecen una flexibilidad dinámica, rápida y efectiva frente a posibles cambios o rectificaciones. Además, el método pone el foco en cuatro pilares fundamentales:

1. Las personas y las interacciones, por sobre los procesos y las herramientas, estableciendo un ambiente agradable y colaborativo que potencia la autonomía de los participantes y minimiza la burocracia.
2. El trabajo con los prototipos, al evitar un exceso de documentación, desarticula los problemas complejos a través del testeo de las hipótesis críticas en ciclos experimentales de plan-construcción-análisis-acción.
3. La colaboración con el cliente por sobre los contratos rígidos, que promueve un diálogo continuo acerca de lo que agrega valor a sus experiencias y necesidades, y mantiene la alineación de las especificaciones para los resultados.
4. La respuesta dinámica ante cambios o imprevistos, sin aferrarse a planes demasiado estrictos, creando una visión para el proyecto y una planificación precisa solo para aquellas cosas que no cambiarán con el tiempo.

Si bien esta metodología nace como una preocupación de desarrolladores de *software*, la adaptación de sus principios a otros campos de la organización logró expandir su aplicación a funciones como la gestión de los recursos humanos, el *marketing*, las operaciones y la estrategia corporativa (Medinilla, 2012).

La lógica fundamental de *Agile* es simple: para abordar una oportunidad, la organización forma y empodera a un equipo pequeño, focalizado, multifuncional y autónomo. Los proyectos —ideas nuevas, productos, mejoras, etc.— son identificados generalmente por referentes del negocio y compilados en un catálogo (*Backlog*) en el que se priorizan de acuerdo con el valor que cada uno entrega al cliente, los beneficios económicos o la conexión con la estrategia de la empresa. El orden de prioridad se revisa de manera continua y rigurosa.

El equipo, ayudado por un facilitador del proceso, divide las tareas prioritarias en pequeños módulos, decide cuánto trabajo tomarán y cómo se asegurarán de cumplir con las metas. Luego construye las versiones de trabajo en ciclos cortos (*sprints*). El proceso es transparente para todos y se discuten los obstáculos y los avances. Las decisiones se toman de manera colectiva en reuniones breves (*daily meetings*), y así las experiencias en equipo son transformadas en aprendizajes que ayudan al progreso del proyecto.

Una vez que se alcanza un resultado funcional, se realizan pruebas con usuarios o beneficiarios para validarlo y decidir si puede ser lanzado de manera preliminar o requiere ajustes o correcciones.

Dentro de las ventajas de aplicar este abordaje de manera sistemática se puede mencionar que ataca de manera directa a los impedimentos —técnicos y organizacionales— que emergen en los proyectos, aumenta el involucramiento del cliente en fases tempranas, acelera el tiempo de llegada al mercado, minimiza la burocracia y maximiza el valor entregado. Asimismo, presenta beneficios para la organización, como alimentar la colaboración multifuncional y crear entornos de trabajo más amables y creativos. Estimula a los miembros del equipo y logra mayor compromiso con las metas; también libera el tiempo de la dirección para que pueda dedicarlo a pensar estrategias y proyectar nuevas iniciativas.

La rápida adopción y los resultados organizacionales alcanzados favorecieron la aplicación de estos métodos al desarrollo de productos, pero también comenzaron a utilizarse en los últimos años para el diseño de estrategias, programas, organizaciones, etc. De acuerdo a una encuesta del Project Management Institute,[7] más del 73 % de las organizaciones relevadas habían incorporado algún abordaje *Agile* en 2018, señalando a la agilidad como una capacidad crítica en tiempos de disrupción, que permite identificar y adaptarse rápidamente a los cambios —internos y externos— de un modo productivo y eficaz para mantenerse competitivos (PMI, 2018). En la misma línea, una investigación de PriceWaterhouseCoopers afirma que los proyectos gestionados con este método son un 28 % más exitosos en términos de calidad y adecuación de los productos a las necesidades, cumplimiento de metas y tiempos, satisfacción de clientes y equipos de trabajo, entre otros (PWC, 2017).

Comentarios finales: en búsqueda de sinergia

El abordaje de problemas o contextos complejos ha sido una preocupación creciente para todo tipo de organizaciones, y en especial para las empresas y proyectos que se proponen el desarrollo de tecnología. El desafío es encontrar herramientas que les permitan construir un dispositivo organizacional flexible pero a la vez eficiente, que se adapte dinámicamente a los requerimientos y exigencias del usuario o destinatario de las soluciones, maximice el valor y minimice los esfuerzos.

El campo de las ciencias de la vida constituye un contexto en ebullición en el que se combinan esfuerzos de comprensión de la materia y los mecanismos biológicos con expectativas de aplicación de los mismos como insumos o principios de funcionamiento en soluciones que entreguen valor significativo para pacientes, consumidores y productores. Los resultados de los procesos de desarrollo de este tipo están siendo usados desde hace décadas en los hogares, negocios y sistemas públicos de salud y alimentación en todo el planeta. Sin embargo, estos avances tecnológicos fueron acompañados continuamente por tensiones técnicas, éticas y culturales que emergían de las interpretaciones que hacían los distintos involucrados en las soluciones, respecto del balance entre los riesgos y los beneficios que ofrecen los nuevos productos.

El polémico diseñador Raymond Loewy[8] propuso en 1955 un concepto que denominó umbral MAYA: *"most advanced, yet acceptable"*, que podría disparar reflexiones en este sentido. Si bien Loewy se refería sobre todo a la estética del producto ("lo feo no se vende"), podría trazarse una analogía para el contexto actual si se entiende que lo "aceptable" puede señalar razonablemente aquello que una sociedad está dispuesta a ceder o apostar con tal de recibir los beneficios de nuevas soluciones. El límite de la disrupción parece ser, entonces, una frontera borrosa y socialmente subjetiva para encontrar las soluciones más avanzadas, pero todavía aceptables para los involucrados.

En los últimos años, la convergencia de distintas ramas de desarrollo tecnológico ha facilitado la "polinización" cruzada de estrategias y tácticas para el despliegue de proyectos que aprovechan habilidades, métodos y plataformas que han sido validados a través de la experiencia. La gestión del conocimiento, la facilitación de equipos para impulsar la eficiencia y eficacia, y la conexión directa con usuarios y beneficiarios parecen posicionarse como pilares para apuntalar los esfuerzos de innovación de las organizaciones. Así, la coordinación de los tres abordajes complementarios descriptos en el apartado anterior es cada vez más frecuente, en tanto cada uno de ellos ofrece ventajas para cada etapa del proceso de innovación.

En la fase de identificación y construcción del problema, el *Design thinking* provee un abordaje integral para la exploración de la situación basado en la empatía con los destinatarios reales que permite identificar los elementos clave desde el punto de vista de las personas. También ayuda a definir y construir una visión colectiva, fundada en evidencias reales, que habilita la identificación de oportunidades e iniciativas.

En ese punto se enlaza con el método *Lean Start-up* y se articula el pasaje a la fase de identificación de soluciones. El método, además, contribuye a alinear a la organización de manera que se explote al máximo la oportunidad a partir de demostrar el valor de las soluciones, obtener evidencias que aseguren la viabilidad y construir la confianza para continuar invirtiendo esfuerzos en los desarrollos. El proceso de exploración de la solución, entonces, incluye la mirada del cliente, y se asegura que sean adecuadas las definiciones sobre su configuración y su forma de conexión.

Finalmente, en la fase de ejecución y estabilización de la solución, el abordaje *Agile* ofrece un marco metodológico de trabajo cotidiano que permite sostener una dinámica de desarrollo incremental, continua y con mecanismos de decisión basados en la evidencia.

Los tres enfoques asisten a los equipos de trabajo en el pasaje de lo concreto a lo abstracto y viceversa, al tiempo que se avanza en la materialización de las soluciones para los problemas y expectativas de clientes y usuarios (Fig. 11).

De alguna manera, como señala Schneider (2017), el *Design thinking* permite explorar el problema para definir hipótesis posibles de solución a futuro; *Lean Start-up* provee los mecanismos para asegurarse que esas hipótesis sean válidas y el esfuerzo de desarrollo se oriente a construir lo correcto, mientras que *Agile* posibilita organizar al equipo para construir el producto de manera correcta, poniendo el esfuerzo en aquello que efectivamente ofrece ventajas y beneficios para los usuarios o clientes.

Asimismo, estos tres enfoques comparten un punto clave: no se trata de aplicar un proceso estricto ni un set de herramientas en particular, sino de la construcción y adopción de un conjunto de habilidades —en especial de coordinación, comunicación e inteligencia colectiva— y de su potenciación mediante el aprendizaje que da la práctica a través de los proyectos. En ese sentido, estos abordajes se constituyen como herramientas para una efectiva gestión del conocimiento.

La incorporación de tecnologías digitales funcionó como dinamizador de la convergencia en el campo de las ciencias de la vida no solo por las ventajas que estas nuevas tecnologías de procesamiento de imágenes, información y actividades tuvieron en las tareas de I+D, sino particularmente por el acercamiento a otras formas de innovar y generar productos y servicios basados en el conocimiento.

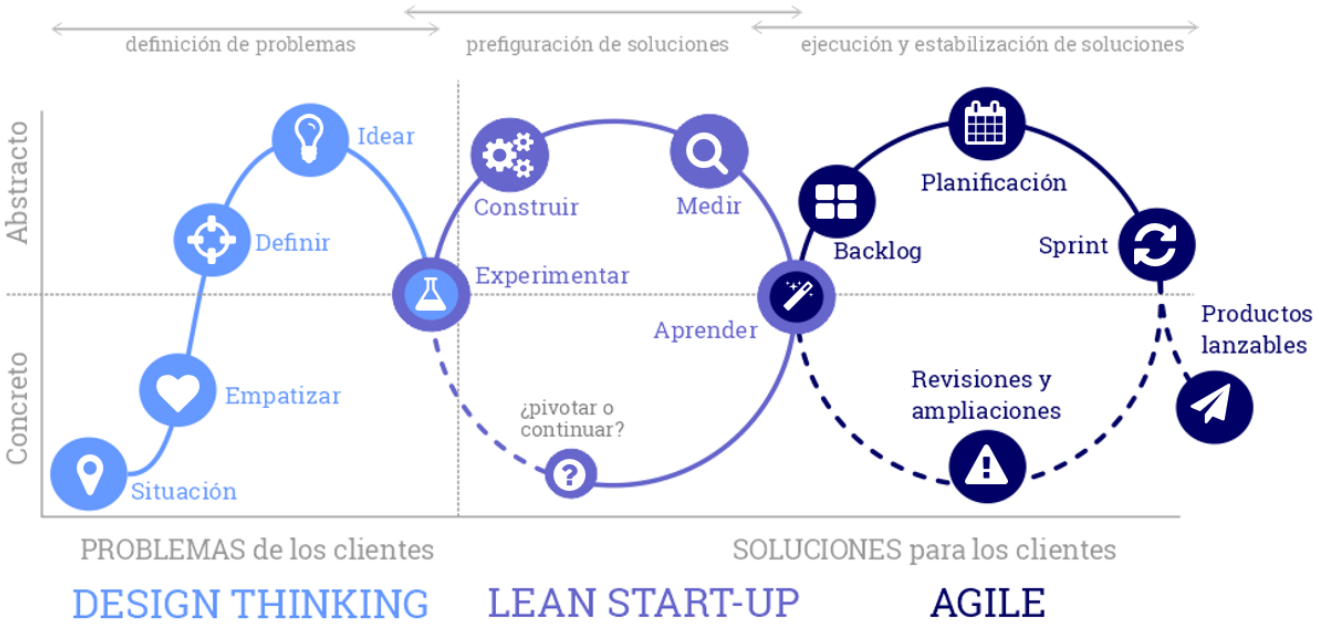

Figura 11. Complementariedad y articulación de abordajes (adaptado de Blosch *et al*., 2016).

Aunque aún existen desafíos importantes para su adopción, los abordajes que se presentaron en este trabajo señalan un camino posible que ya mostró un potencial interesante para el campo del desarrollo biotecnológico, en especial para la bioingeniería y el biodiseño, y pueden resultar de utilidad en contextos, problemas y proyectos complejos e impulsar los saltos disruptivos en bienes, servicios y sistemas. Un factor clave para promover su incorporación en el campo de las ciencias de la vida es que se trata de prácticas en constante evolución que se construyen en los contextos de aplicación, y abren líneas de especialización de acuerdo a las exigencias de cada caso. Sin duda, el camino de introducción del *Design thinking*, *Lean Sart-up* y *Agile* está abierto, e invita a transitarlo a quien esté dispuesto a aprender.

Notas

[1] La convergencia NBIC refiere a la combinación de la nanotecnología (N), la biotecnología (B), las tecnologías de la información (I), las nuevas tecnologías basadas en las ciencias cognitivas (C). Ha sido señalada como el núcleo tecnológico clave para el desarrollo en las próximas décadas.

[2] Este acrónimo surgió en los años 90, como una caracterización que hicieron los militares estadounidenses del contexto emergente en la posguerra fría. Así como el concepto también militar de "estrategia", este acrónimo fue rápidamente adoptado en el mundo de los negocios para describir los campos signados por los cambios y desafíos, en especial los orientados a las nuevas tecnologías.

[3] Se pronuncia *ku-nev-in*, palabra de origen galés que significa los múltiples factores del ambiente y de las experiencias que influyen en las personas de modo imperceptible e incomprensible para ellas.

[4] El enfoque de los *product-service systems*, si bien es relativamente reciente, se ha consolidado como una mirada sistémica en el desarrollo de negocios ya que se han difuminado los límites entre bienes y servicios como propuesta comerciales autónomas en el mercado: no es posible acceder a bienes sin servicios de distribución, y tampoco tiene sentido pensar a los servicios como productos comerciales en sí mismos.

[5] La *World Design Organization* (WDO) es una organización internacional no gubernamental que promueve el diseño y su habilidad para generar mejores productos, sistemas, servicios y experiencias; así como mejores negocios e industrias. Su objetivo final es mejorar el medio ambiente y la sociedad. Reúne a más de 140 organizaciones de 40 países, y tiene un estatus especial de consultora para Naciones Unidas.

[6] El modelo fue identificado por Nonaka y Takeuchi (1986) como analogía para la nueva forma de trabajo en equipo basada en el avance en formación *scrum* de los jugadores de rugby y luego adaptada y ampliada por Ken Schwaber (1995) como *Scrum Development Process* específicamente para el desarrollo de *software*.

[7] La edición de 2018 de la encuesta "Pulse" recoge opiniones y experiencias de 4455 gestores de proyectos, 447 ejecutivos *senior* y 800 directores de oficinas de gestión de proyectos (PMO) en diversas industrias, incluyendo al sector público, tecnologías de la información (TI), telecomunicaciones, energía, manufactura, salud y construcción. Las respuestas cubren un territorio amplio: Norteamérica, Asia Pacífico, Europa, Medio Oriente, África, América Latina y Caribe.

[8] La principal crítica hacia Loewy se enfoca en el exceso de preocupación por la estética y la adherencia a la obsolescencia programada -a partir del consumo basado en modas- como estrategia para el desarrollo de nuevos productos. Esta constituye

una posición contraria a los objetivos éticos del diseño, que impulsan la búsqueda de un contexto de óptima calidad de vida para las personas, atendiendo al equilibrio de las necesidades productivas, sociales y ambientales.

Referencias bibliográficas

Becerra, P. y Cervini, A. (2005). *En torno al producto. Diseño estratégico e innovación Pyme en la Ciudad de Buenos Aires*. Buenos Aires: Centro Metropolitano de Diseño.

Blank, S. G. (2005). *The four steps to epiphany: successful strategies for products that win*. San Francisco: Quad / Graphics.

Blosch, M.; Osmond, N. y Norton, D. (2016). Enterprise architects combine design thinking, lean startup and agile to drive digital innovation. Documents. Gartner Research.

Brown, T. (2009). *Change by Design. How Design Thinking Transforms Organizations and Inspires Innovation*. New York: Harper.

Carlson, R. I. (2010). *Biology is technology. The promise, peril, and new business of engineering life*. Cambridge: Harvard University Press.

Chesbrough, H. W. (2003). *Open innovation. The new imperative for creating and profiting from technology*. Boston: Harvard Business School Press.

Christenson, C. (1997). *The innovator's dilemma*. Boston: Harvard Business School Press.

David, P. y Foray, D. (2002). Una introducción a la economía y a la sociedad del saber. *Revista Internacional de las Ciencias Sociales*, 171, 7-28.

Design Council (2014). A study of the design process. Disponible en: https://www.designcouncil.org.uk/sites/default/files/asset/document/ElevenLessons_Design_Council%20%282%29.pdf

Díaz, A. y Mafia, P. (2011). Introducción. En Díaz, A. y Mafia, P. *Biotecnología en la Argentina: desarrollo y usos sociales*. Bernal: UNQ.

Fontenla, E. (2006). *Convergencia nbic 2005: el desafío de la convergencia de las nuevas tecnologías:(nano-bio-info-cogno)*. Madrid: EOI Escuela de Negocios.

Freeman, Ch. (1982). Technological infrastructure and international competitiveness. Documento de trabajo para el grupo Ciencia, Tecnología y Competitividad de la OCDE. Paris: OCDE.

Freeman, Ch. (1987). *Technology policy and economic performance - lessons from Japan*. London: Frances Pinter.

Loewy, R. ([1955] 2009). *Lo feo no se vende*. Madrid: Iberia.

Lundvall, B-Å. (1985). *Product innovation and user-producer interaction*. Aalborg: Aalborg University Press.

Martínez-Lorente, A. R., Dewhurst, F., y Dale, B. G. (1998). Total quality management: origins and evolution of the term. The *TQM magazine* 10(5), 378-386.

Medinilla, A. (2012). *Agile management. Leadership in an agile environment*. Berlin Heidelberg: Springer-verlag.

Nelson, R. (1995). Recent evolutionary theorizing about economic change. *Journal of Economic Literature*, 23, 48-90.

Nelson, R. R. y Winter, S. (1982). *An evolutionary theory of economic change*. Harvard University Press.

Nonaka, I. y Takeuchi H. (1986). The new new product development game. *Harvard Business Review*, 137-146.

Nonaka, I. y Takeuchi, H. (1995). *The knowledge-creating company: how japanese companies create the dynamics of innovation*. Oxford University Press.

Ohno, T. (1995). *Toyota production system: beyond large-scale production*. Productivity Press Inc.

Pande, V. (2018). How to engineer biology. *Scientific American*. Recuperado de: https://blogs.scientificamerican.com/observations/how-to-engineer-biology/

PMI (2018). *PMI's pulse of the profession: 10th global project management survey. Success in disruptive times. Expanding the value delivery landscape to address the high cost of low performance*. Newtown Square: PMI. Recuperado de: https://www.pmi.org/-/media/pmi/documents/public/pdf/learning/thought-leadership/pulse/pulse-of-the-profession-2018.pdf

PriceWaterhouseCoopers (2017). Agile project delivery confidence mitigate project risks and deliver value to your business. Recuperado de: https://www.pwc.com/gx/en/actuarial-insurance-services/assets/agile-project-delivery-confidence.pdf

Ranck, J. (2016). *Disruptive cooperation: innovation for health's wicked problems* (cap. 1). Switzerland: Springer International Publishing.

Ries, E. (2011). *The Lean Startup: how today's entrepreneurs use continuous innovation to create radically successful businesses*. Crown Books.

Schneider, J. (2017). *Understanding Design Thinking, Lean and Agile*. Sebastopol, California: O'Reilly.

Schumpeter, J. A. (1934). *The theory of economic development*. Cambridge: Harvard.

Schwaber, K. (1995). Scrum development process. In *Oopsla'95, proceedings of the tenth annual conference on object-oriented programming systems, languages, and applications*. Austin, 15-19 de octubre.

Simon, H. (1969). *The sciences of the artificial*. Cambridge: MIT press.

Snowden, D. J. & Boone. M. E. (2007). A leader's framework for decision making. *Harvard Business Review,* 69–76.

Tait, J.; Wield, D.; Bruce, A. & Chataway, J. (2007). Health biotechnology to 2030. *Report to OECD International Futures Project, The Bio-Economy to 2030*, 51.

Teubal, M. (1996). R&D and technology policy in NICs as learning processes En World Development, *24*(3), 449-460.

Thamhain, H. J. (2014). The unique nature of technology projects. In Thamhain, H. J. *Managing technology-based projects: tools, techniques, people and business processes*. Nueva Jersey: John Wiley & Sons.

Walsh, V. (1996). Design, innovation and the boundaries of the firm. *Research policy*, *25*(4), 509-529.

Darío G. Codner

Universidad Nacional de Quilmes, Argentina.

Contacto: dcodner@unq.edu.ar

Factores para el desarrollo de una agenda sobre comercialización de los resultados de I+D

Resumen

En el presente capítulo se exponen los principales aspectos a tener en cuenta en el desarrollo de una agenda de políticas para la transferencia tecnológica, particularmente para la comercialización de los resultados de I+D. En este sentido, se describen diferentes factores que influyen sobre el desarrollo de dicha agenda: sociales, geoeconómicos, los intrínsecos de la tecnología y del modelo tecnoproductivo de un país periférico, y los académico-culturales. Esta perspectiva estimula a formular nuevos interrogantes, reflexionar sobre la necesidad de nuevas investigaciones y modos de intervención, así como estrategias específicas de transferencia tecnológica.

Introducción

Las últimas décadas se han caracterizado por el acelerado proceso de cambios en la sociedad en las dimensiones culturales, económicas, políticas, sociales y tecnológicas. La noción de *sociedad del conocimiento* conlleva nuevas formas de producción, y el conocimiento se constituye en uno de los principales factores explicativos del desarrollo económico y social. Este escenario es resultado de una nueva forma de producir conocimiento, en la cual la expectativa de aplicación de los resultados de investigación y desarrollo se estabiliza en la agenda de las academias (Gibbons, 1997) y determina un nuevo patrón basado en la búsqueda de resultados prácticos, problemas complejos resueltos interdisciplinariamente y formas organizativas con gran diversidad de actores. En esta perspectiva, la innovación ha dejado de ser concebida como un proceso de decisión individual e independiente del contexto; se ha pasado a una conceptualización sistémica, descripta a través de actores en distintas redes institucionales complejas que incluyen a universidades, empresas, gobierno y sociedad civil. Así, la innovación[1] como objetivo económico y social adquiere un valor dominante y sus fuentes se hacen más difusas, mientras las organizaciones se reconfiguran y exploran modos de innovar para desarrollar competitividad en términos amplios (David y Foray, 2002).

De esta manera, el desarrollo tecnológico y el impulso a los procesos innovadores han sido acompañados por incentivos del mercado y del Estado al configurar —al menos bajo un marco normativo— los llamados sistemas de innovación en los que nacen, se difunden y desaparecen innovaciones incrementales, disruptivas (Bower y Christensen, 1995), comerciales y organizacionales (OCDE, 2005).

Conceptualizaciones sistémicas como las que ofrecen el Triángulo de Sábato (Sábato y Botana, 1970) y la Triple Hélice (Etzkowitz y Leydesdorff, 1997) ubican a las interacciones entre universidades, empresas y gobiernos en el corazón de los procesos innovativos. Estos dejan de ser concebidos de una manera lineal, en la cual la transferencia del conocimiento es un flujo unidireccional de la ciencia al mercado. La resignificación de estos procesos en un modelo complejo prevé un flujo inverso e interactivo entre los actores: empresas y organizaciones transmiten demandas de I+D, traccionan la innova-

ción académica, y al mismo tiempo refuerzan y enriquecen el desempeño de las actividades científicas y tecnológicas.

Por otro lado, la sociedad civil tiene cada vez más participación en los procesos innovativos. Al tener mayor acceso a las tecnologías y a la información se desarrollan diferentes formas de organizar las relaciones con el entorno socioeconómico y se compatibiliza con nuevas maneras de producir conocimiento en interacción con el medio. Esto ha sido conceptualizado como cuádruple hélice o Modo 3 (Carayannis y Campbell, 2012).

Estos cambios en conocimiento y valor económico, en esfuerzos por innovar, en aumento de la complejidad de los procesos, son factores que explican nuevas estrategias. Por ejemplo, en los últimos años han surgido tendencias novedosas (especialmente desarrolladas por grandes empresas) que sustentan la estrategia empresarial orientada a la innovación a partir de la asociación con grupos de investigación bajo un nuevo marco conceptual: la innovación abierta (Chesbrough, 2003). También hay nuevas tendencias en la actividad científica; por ejemplo, ha emergido un movimiento conocido como "ciencia abierta". Su finalidad es colaborar y contribuir a la investigación bajando los costos de difusión, dado el aumento del precio de las revistas científicas, los problemas causados por la propiedad intelectual (*copyright*) de los trabajos científicos en dichas revistas y la influencia negativa del factor de impacto entre la comunidad científica, que genera una suerte de "efecto Mateo" (cuanto más citado es el trabajo, mayor es el factor de impacto). Tanto la innovación abierta como la ciencia abierta parecen ser nuevos paradigmas que se refuerzan con el impulso de las tecnologías digitales.

Este contexto plantea importantes desafíos a las instituciones universitarias que se asocian a la apropiación y transferencia del conocimiento. En el mundo, las universidades impulsan la comercialización de los resultados de I+D a través de diferentes políticas, medidas y programas. Por ello, el modelo de desarrollo universitario humboldtiano (con fuerte impulso al desarrollo de universidades científicas) que generó condiciones para que los profesores puedan prestar servicios de transferencia tecnológica en un marco de *laissez faire*, cambió en dirección a modelos organizacionales con desarrollo de artefactos institucionales para estimular dicha transferencia, como las que prestan las oficinas de transferencia tecnológica universitarias (OTT).

En Argentina, las universidades siguieron la misma lógica. Diseñaron normativas específicas al crear OTT e impulsar la protección de la propiedad intelectual así como la generación de incentivos para los investigadores. Sin embargo, muchos de esos esfuerzos aún no producen los resultados esperados porque, entre otros aspectos, enfrentan el desafío de operar en contextos locales de bajo desarrollo industrial, con débil absorción de los resultados de I+D. De esta manera, las universidades que desarrollan conocimientos con potencial aplicación logran realizar marginalmente actividades de transferencia tecnológica y difundir los resultados de investigación con valor tecnológico. En estudios recientes demostramos el valor tecnológico de los resultados de investigación de científicos argentinos y cómo fueron apropiados por empresas extranjeras a través del llamado *proceso de transferencia tecnológica ciega* (Codner y Perrota, 2018).

El presente trabajo se propone reflexionar sobre la problemática de la transferencia de conocimientos mediante la comercialización de los resultados de investigación generados en el ámbito universitario latinoamericano.

Resultados de I+D o tecnologías: diferentes significados

No existe una única definición de tecnología. La Real Academia Española la define como el conjunto de teorías y de técnicas que permite el aprovechamiento práctico del conocimiento científico. Otras acepciones la caracterizan como el conjunto de conocimientos técnicos, científicamente ordenados, que permiten diseñar y crear bienes y servicios y facilitan la adaptación al medio ambiente, así como la satisfacción de las necesidades esenciales o de los deseos de la humanidad. Lo cierto es que la tec-

nología está asociada a la posibilidad de hacer o producir algo.

La tecnología se puede analizar a partir de sus dos componentes principales: 1) el componente físico, que comprende artículos tales como productos, herramientas, equipos, modelos y procesos; y 2) el componente blando o de información, que consiste en el *know-how* de la gestión, el *marketing*, la producción, el control de calidad, la fiabilidad, la mano de obra calificada y áreas funcionales. Esto revela la complejidad de lo tecnológico, que se manifiesta, entre otras cosas, en la dificultad para darle una definición unívoca.

Otro aspecto que no se puede soslayar es que la tecnología adquiere significado según su aplicación. Es decir, el conocimiento codificado o tácito (Polanyi, 1967) ya sea individual u organizacional (Nonaka y Takeuchi, 1995) se pone en juego y se desarrolla en el uso mismo de la tecnología, y es ese acto el que le da significado. Esto permite conceptualizar lo tecnológico como un complejo integrado por personas, conocimientos, valores y artefactos que adquiere sentido en el uso.

Entonces, ¿puede un resultado de I+D significarse tecnológicamente? La respuesta es afirmativa. Usarlo es el modo de darle sentido tecnológico. Esto plantea la siguiente cuestión: ¿hay un único modo de significar los resultados de I+D?

Un investigador puede imaginar la aplicación o potencialidad de sus resultados de investigación. De este modo, el resultado de I+D adquiere un significado tecnológico. A su vez, una empresa u organización puede estar frente a algún problema para el cual el producto de I+D sea una solución. Esto hace que los resultados de I+D puedan ser concebidos de diferentes maneras. A modo de ejemplo, podría darse que un grupo de I+D modificara genéticamente un insecto para poder realizar unos experimentos de orden neurológico. Ese insecto tendría, entonces, valor tecnológico para el grupo de I+D pues sería la herramienta que desarrollaron para describir, comprender o expresar algún fenómeno. Por otra parte, una empresa que tuviera una colección de moléculas y que deseara saber si están vinculadas a los genes que fueron modificados, tendría una significación tecnológica diferente. Ambas conciben su utilidad de modo distinto y por ende son tecnologías diferentes, aunque se trate del mismo insecto.

En síntesis, no hay un único modo de dar sentido tecnológico a los resultados de la investigación. Por lo tanto, su transferencia tampoco será única, lo que plantea la complejidad intrínseca.

Transferencia tecnológica y comercialización de los resultados de I+D

Una revisión de la literatura revela que la transferencia de tecnología es un proceso complejo y difícil (Wahab *et al*., 2012). Además necesita tiempo para evolucionar y, en aquella en la que hay transmisión de *know-how* (conocimiento), también para dominar, desarrollar y producir de manera autónoma la tecnología.

Desde las ciencias sociales se plantea la transferencia de tecnología como un proceso sociotécnico que implica la transferencia de actividades culturales, habilidades, etc., que acompañan el movimiento de maquinaria, equipos y herramientas. Es decir, la transferencia de tecnología es un proceso en el que se involucra la transmisión de conocimientos, así como el proceso de aprendizaje gracias al cual el conocimiento tecnológico se acumula continuamente en recursos humanos que se dedican a actividades de producción, por lo que cobra especial relevancia la capacidad del receptor de la tecnología para aprender y absorberla en la función de producción.

En síntesis, la transferencia tecnológica es compleja, y asimilada a la noción de tecnología, da lugar a debates conceptuales y a esfuerzos por buscar las “mejores prácticas”. Nuestra síntesis es que la transferencia de tecnología puede ser concebida como un proceso complejo en el que personas, valores, conocimientos y artefactos fluyen entre quienes producen y quienes utilizan la tecnología (Codner, 2017). Desde aquí planteamos la importancia de la

comercialización de los resultados de I+D para que aumenten estos flujos.

Introducir la problemática de la comercialización es un gran desafío. La tecnología se constituye como objeto de comercio entre los que la poseen y están dispuestos a cederla, canjearla o venderla, y los que no la poseen y la necesitan; adquiere así un precio de venta y se convierte en mercancía (un producto de uso comercial que es intercambiable y por lo tanto tiene un precio). Es por ello que reflexionar sobre el modo de producir, significar y entregar la tecnología es una cuestión asociada a la problemática de la comercialización.

Se presenta, entonces, un nuevo desafío: "empaquetar el conocimiento". Empaquetar tecnología es clave para poder fijar precio, hacer la entrega y darla a conocer. A modo de ejemplo, el empaquetamiento tecnológico puede representarse por registros de propiedad intelectual, *know-how* y material biológico licenciable, prestación de servicios tecnológicos y creación de empresas de base tecnológica. La producción académica se centra en la problemática de la comercialización de la propiedad intelectual a la hora de estudiar la transferencia tecnológica, por lo cual exhibe una mirada incompleta de esa cuestión.

Para esbozar un punto de vista alternativo, proponemos analizar los canales sobre los que opera la transferencia de tecnología. La literatura plantea la utilización de canales para describir la vinculación y transferencia de tecnología entre las universidades y los sectores gubernamentales y empresas (Markman, Siegel, y Wright, 2008; Perkmann *et al*., 2013).

Inspirados en el trabajo de Alexander y Martin (2013), hemos estudiado la priorización de canales de transferencia tecnológica en universidades argentinas (Becerra, Codner y Martin, 2018). Se han identificado 15 de ellos: 1) contratos de I+D; 2) servicios y consultorías; 3) I+D conjunta con empresas; 4) I+D conjunta con instituciones públicas; 5) uso de *facilities* para la transferencia tecnológica; 6) entrenamiento de personal para el sector productivo; 7) entrenamiento de personal para el sector público; 8) publicaciones conjuntas universidad-empresa; 9) codirección de tesis con empresas; 10) movilidad estudiantil; 11) investigadores en empresas; 12) conferencias conjuntas; 13) licenciamiento de propiedad intelectual; 14) desarrollo de empresas de *startup*; y 15) desarrollo de *spin-off*.

En términos generales, la priorización de un conjunto de canales es un factor descriptivo del tipo de estrategia emergente implementada por cada universidad, y de ello se derivan las opciones de comercialización y difusión[2] de los resultados de I+D.

En síntesis, la problemática de la comercialización de los resultados de I+D encuentra un marco para el diseño de acciones en el análisis de los canales de transferencia de tecnología.

El problema del valor, el precio de la tecnología y lineamientos para la promoción

La noción de canales de transferencia de tecnología contribuiría al diseño de estrategias para la comercialización. A esto hay que incorporar aspectos propios de las teorías de la comercialización e investigación de mercados. Las variables precio, plaza, producto y promoción son ejes operativos y sustantivos. En este marco, el empaquetamiento de la tecnología contribuye a resolver estas cuatro variables: definición de producto, fijación del precio, comprensión del mercado y estrategias comerciales.

Ahora bien, como se planteó anteriormente, la indefinición o ambigüedad del empaquetamiento tecnológico plantea la necesidad de identificar si el producto tendrá o no mercado, y asociado a ello, el precio que podría tener. Esto pone en cuestión la dificultad de identificar el segmento de mercado que necesite o requiera la tecnología y que esté dispuesto a adoptar y pagar por ella. Los múltiples significantes de "lo tecnológico" desafían la conceptualización del *marketing* tradicional, por cuanto la idea de producto-mercado no es de fácil precisión.

Ahora bien, no es lo mismo valor que precio. El

precio es el valor de intercambio del producto, determinado por la utilidad o la satisfacción derivada de la compra y el uso o el consumo del mismo. El precio es el resultado de un acuerdo entre lo que el vendedor quiere recibir y lo que el comprador está dispuesto a pagar. Por las características específicas de los productos tecnológicos derivados de la investigación, la fijación del precio es muy difícil, compleja e incierta.

Para resolver esta cuestión, algunas universidades implementan técnicas que intentan objetivar el valor/precio de la tecnología mediante métodos de valuación económica que toman criterios como el estadio de desarrollo, la información con la que se cuente en el momento de la realización de la valuación y las características del mercado (potenciales adoptantes, tamaño del mercado, protección de los derechos de propiedad intelectual por medio de patentes, entre otros condicionantes). Otras aplican metodologías que estiman su valuación por medio de las patentes que funcionan como *proxys* para estimar el tamaño de mercado. También se utilizan valores de referencia o comparados a partir de datos de expertos que pueden estimar el valor de tecnologías similares o sustitutas. A su vez, se usan métodos cuantitativos que pueden introducir variables financieras o probabilísticas. La valoración de una tecnología que mejor se acerca al precio final es la que puede obtenerse por comparación con tecnologías similares o competidoras. Por eso, la referencia en el mercado siempre es un parámetro deseable a la hora de valorar una tecnología.

Por último, la experiencia en transferencia tecnológica nos revela el valor de la marca institucional en todo este asunto, aspecto que merece un análisis específico y que está fuera de los objetivos de este trabajo.

Reflexiones finales

A lo largo de este trabajo se han esbozado razones para desarrollar una agenda de políticas para la transferencia tecnológica, en particular para la comercialización de los resultados de I+D. A modo de síntesis, categorizamos los factores que influyen sobre el desarrollo de la agenda.

En primer lugar, los factores sociales, que se manifiestan a través de importantes cambios que la sociedad experimenta a raíz de la importancia que tienen las actividades científicas, tecnológicas e innovativas. Dichos cambios resultan en nuevos modos de producción y organización de las universidades e incorporan la problemática de la comercialización en sus agendas.

En segundo lugar, los factores de centro-periferia que se tornan evidentes a través del modo de concebir la problemática de la comercialización de los resultados de I+D a partir de una óptica exógena. Por un lado, desde lo conceptual, la influencia de una literatura anglosajona especializada y desarrollada en contextos industriales no comparables con la situación de América Latina genera recomendaciones y establece supuestas buenas prácticas que no parecen ser efectivas en la región. De aquí surgen iniciativas que impulsan la comercialización centrada en la propiedad intelectual —fundamentalmente patentes— y la creación de empresas de base tecnológica. Para nuestras universidades, parecen existir otras estrategias de implementación posible, como por ejemplo, la comercialización de resultados de I+D basada en la venta de servicios, consultorías y contratos de I+D. Además, otro aspecto sustantivo es la instalada noción de vinculación, como modo de construir relaciones de largo plazo en territorio. Este aspecto requiere de estudios y significaciones locales; es decir, el desarrollo de agenda propia.

En tercer lugar, y vinculado a la relación centro-periferia, hay factores intrínsecos en el modelo tecnoproductivo. América Latina se caracteriza por un bajo desarrollo industrial y una débil capacidad para la absorción de los resultados de I+D, lo que deriva en un flujo de conocimientos que es apropiado fuera de la región. Esto refuerza el proceso de concentración económica mundial y la presión por la *open innovation*.

En cuarto lugar, los factores intrínsecos de la tecnología condicionan las posibilidades para transferir resultados de I+D a raíz de la dificultad para

significar y empaquetar las tecnologías, así como para comprender el mercado asociado y el valor de las mismas.

En quinto lugar, los factores académico-culturales describen las tensiones entre la libertad académica (*curiosity-driven research*) y la posibilidad de generar resultados de aplicación potencial. La cultura cientificista y de supuesta neutralidad de la ciencia y el extremo de la privatización del conocimiento se disputan el lugar en las agendas de investigación.

Ahora bien, ¿es adecuado desarrollar planes de comercialización por canal?; ¿qué estrategias utilizar para poder realizar investigaciones de mercado considerando los factores intrínsecos de lo tecnológico?; ¿qué acciones de transformación académico-cultural se pueden implementar?; ¿qué métrica se podría desarrollar para medir y guiar la comercialización desde países menos industrializados?; ¿qué estrategias desplegar para que la *open science* y la *open innovation* aumenten la probabilidad de apropiación local de los resultados de investigación? Estos son algunos interrogantes que pueden guiar nuevas investigaciones y modos de intervención.

Notas

[1] Innovación es la implementación de un producto (bien o servicio) de un proceso nuevo (o con un alto grado de mejora), de un método de comercialización u organización nuevo aplicado a las prácticas de negocio, al lugar de trabajo o a las relaciones externas (OCDE, 2005, p. 33).

[2] Por ejemplo, participar en eventos donde se pueden generar conversaciones informales o formales con potenciales clientes, publicar en revistas especializadas, utilizar tradicionales medios de comunicación, elaborar fichas tecnológicas y usar plataformas digitales y sistemas de información formalizados (*technology marketplaces*).

Referencias bibliográficas

Alexander, A.T., Martin, D. P. (2013). Intermediaries for open innovation: A competence-based comparison of knowledge transfer offices practices. *Technological Forecasting and Social Change*, 80, 38-49.

Becerra P., Codner, D. C. & Martin D. P. (2018). Scopes of intervention and evolutionary paths for argentinian universities transfer offices. *Economics of Innovation and New Technology*. DOI: 10.1080/10438599.2019.1542770

Bower, J. L. & Christensen, M. (1995). Disruptive Technologies: Catching the wave. *Harvard Business Review.*

Carayannis, E. G. & Campbell, D. F. J. (2012). Mode 3 Knowledge Production in Quadruple Helix Innovation Systems, Springer Briefs in Business. DOI 10.1007/978-1-4614-2062-0_1, © Elias G. Carayannis and David F. J. Campbell.

Chesbrough, H. W. (2003). *Open Innovation: The New Imperative for Creating and Profiting from Technology*. EE. UU.: Harvard Business School Press.

Codner, D. (2017). Elementos para el diseño de políticas de transferencia tecnológica en universidades. *REDES, 23* (45), 49-61.

Codner, D. & Perrota, R. (2018). Blind Technology Transfer Process from Argentina. *Technology Management Innovation 2012*, *13*(3).

David, P. y Foray, D. (2002). Una introducción a la economía y a la sociedad del saber. *Revista Internacional de las Ciencias Sociales,* 171, 7-28.

Etzkowitz, H. y Leydesdorff, L. (Eds.) (1997). *Universities in the Global Economy: A Triple Helix of University-Industry- Government Relations*. London: Casell Academic.

Gibbons, M. (1997). *La nueva producción del conocimiento: La dinámica de la ciencia y la investigación en las sociedades contemporáneas*. Barcelona: Pomares-Corredor.

Markman, G. D., Siegel, D. S. & Wright, M. (2008). Research and Technology Commercialization. *Journal of Management Studies*, *45*(8), 1401-1423. DOI: 10.1111/j.1467-6486.2008.00803.x

Nonaka, I.; Takeuchi, H. (1995). *The knowledge-creating company: How Japanese companies create the dynamics of innovation*. Oxford: Oxford University Press.

OCDE, E. (2005). Manual de OSLO. *Guía para la recogida e Interpretación de datos sobre Innovación. Comunidad Europea*.

Perkmann, M. (*et al.*) (2013). Academic engagement and commercialisation: A review of the literature on university –industry relations. *Research policy*, *42* (2), 423-442.

Polanyi, M. (1967). *The Tacit Dimension*. NY: Anchor, Garden City.

Sábato, J. y Botana, N. (1970). La ciencia y la tecnología en el desarrollo de América Latina. En Herrera A. y otros. *América Latina: Ciencia y Tecnología en el desarrollo de la sociedad* (pp. 59-76), Colección Tiempo latinoamericano. Santiago de Chile: Editorial Universitaria S. A.

Wahab S.; Rose, R. & Osman, S. (2012). Defining the Concepts of Technology and Technology Transfer: A Literature Analysis. *International Business Research*, *5*(1).

Glosario

Base de datos biológica

Colección de información biológica organizada, estructurada y disponible para la consulta, normalmente a través de una interfaz web. Generada a partir de artículos científicos o predicciones computacionales, esta información incluye datos genómicos, proteómicos, metabolómicos, interactómicos, farmacológicos, entre otros.

Big Data

Término que hace referencia al uso, procesamiento y análisis de información masiva, de naturaleza heterogénea y a gran velocidad. A estos tres vértices se los suele denominar "las 3V" para indicar el volumen, la velocidad y la variación. La cantidad y complejidad de estos datos, inherentes al enorme volumen de información producida desde la edad digital, requiere del uso de técnicas estadísticas no convencionales y de tecnologías especialmente desarrolladas para tal fin.

Bioeconomía

Según la definición de la Unión Europea (2012), la bioeconomía implica el uso de recursos renovables del agua y la tierra, y también los desechos, para generar valor agregado en alimentos, forrajes, productos de base biológica y bioenergía, entre otros. De acuerdo a la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD por sus siglas en inglés), la bioeconomía combina tres elementos: 1) el uso de conocimiento avanzado sobre los genes y los procesos celulares para diseñar y desarrollar nuevos procesos y productos; 2) la utilización de biomasa renovable y bioprocesos eficientes para estimular la producción sostenible; y 3) la integración del conocimiento biotecnológico y sus aplicaciones en un vasto conjunto de sectores. [Unión Europea (2012). Press conference Innovating for Sustainable Growth: A Bioeconomy for Europe. Recuperado de: https://europa.eu/rapid/press-release_SPEECH-12-93_en.htm]

Bioinformática

Campo científico en el que convergen las ciencias de la computación y la información con la biología, la química, la física y las matemáticas. Tiene el propósito de generar conocimiento a partir del análisis de datos biológicos (ADN, ARN, proteínas y metabolitos). En tal sentido, se enfoca en las diferentes fases de gestión de dicha información, desde la organización y el almacenamiento en bases de datos hasta el desarrollo y aplicación de algoritmos de análisis.

Biotecnología

Según la definición brindada por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE, 1982), la biotecnología es "la aplicación de los principios de la ciencia y la ingeniería al tratamiento de materias por agentes biológicos en la producción de bienes y servicios". Aunque esto permite englobar bajo el rótulo de "biotecnología" a un conjunto de procesos productivos muy diversos –entre los que se incluye hasta la antiquísima producción de cerveza–, se entiende

que la biotecnología "moderna" se basa fundamentalmente en el uso de la ingeniería genética, y también en la microbiología y la bioquímica. De este modo, la biotecnología moderna debe sus inicios a los desarrollos en la biología molecular del ADN de la segunda mitad del siglo XX (Pellegrini, 2013). [OCDE (1982). *Biotechnologie: Tendances et perspectives internationales.* París: Organisation de coopération et de développement économiques; Pellegrini, P. A. (2013). *Transgénicos: ciencia, agricultura y controversias en la Argentina.* Bernal: UNQ].

Biología computacional

Campo científico que está orientado al desarrollo y aplicación de técnicas y métodos de simulación y/o de modelado, con el fin de resolver preguntas biológicas. Comparte elementos con la bioinformática, lo que ha llevado a que en ocasiones se consideren como el mismo campo. Sin embargo, cuando se habla de biología computacional, normalmente se lo hace en un sentido mucho más amplio, en cuanto a la naturaleza de los datos que son analizados (que incluso algunas veces son imágenes) y al énfasis que esta impone al desarrollo de modelos y técnicas de simulación computacional.

Bionegocios

Actividades económicas rentables que se focalizan en la exploración y explotación de activos y capacidades relacionadas con el campo de la biotecnología.

Bioproyectos

Estructuras de organización temporal en las cuales se coordinan recursos y conocimientos. Con ellas se busca abordar oportunidades, problemas o desafíos que se plantean en el campo de las ciencias y las tecnologías de la vida. Constituyen mecanismos de búsqueda consciente e intencional para lograr un objetivo, meta o propósito, que frecuentemente son traducidos en formato de producto, en especial en aquellos proyectos asociados con el desarrollo de negocios.

Canales de transferencia tecnológica

Se trata de espacios donde fluyen conocimientos, artefactos, dinero, personas y valores entre quienes desarrollan y usan la tecnología. En el enfoque de Allen & Martin (2013) los canales de transferencia tecnológica son: infraestructura compartida, gestión de la propiedad intelectual, realización de conferencias y publicaciones conjuntas, *spin-offs*, capacitación empresarial en temas científicos, asesoramiento técnico, implementación de pasantías cruzadas, incorporación de graduados a las plantas de las empresas, formulación y gestión de proyectos conjuntos de I+D colaborativa. [Allen, A. & Martin, D. (2013). Intermediares for open innovation: A competence-based comparison of knowledge transfer offices practices. *Technological Forecasting and Social Change 80* (1), 38-49].

Capacidades no tecnológicas

Conocimientos y recursos requeridos para llevar nuevos activos tecnológicos al mercado y explotarlos en términos comerciales. Estas capacidades permiten crear mercados para nuevas soluciones tecnológicas, fijar precios a nuevos productos, establecer las condiciones para que se produzcan las transacciones de mercado y otras reglas de juego en un sentido amplio.

Capacidades tecnológicas

Conocimientos y recursos que las firmas adquieren o acumulan, necesarios para llevar a cabo y manejar el cambio tecnológico. Se obtienen a través de un conjunto específico de actividades en tareas de I+D, capacitación del personal o adquisición de nueva maquinaria.

Desregulación

En la literatura general sobre tecnología y sociedad, este término se usa para hacer referencia a un determinado sector o tecnología. Se entiende como la reducción o eliminación de regulaciones gubernamentales en una industria en particular, usualmente con el objetivo de fomentar la competencia.

Sin embargo, en el ámbito más acotado de la biotecnología (donde ese tipo de "desregulación" no suele darse, sino lo inverso), tiene un significado diferente. Se usa frecuentemente en relación con un producto en particular, para referirse a *la culminación del proceso de conducir el producto a través de los controles gubernamentales previos a la autorización para la comercialización*.

Disrupción

Proceso por el cual se introduce un elemento que altera o interviene una situación dada. Para Christenson (1997), dicho procedimiento impulsa a las compañías líderes en el mercado a crear un producto nuevo y una dinámica innovadora porque la disrupción es una ocasión favorable para quebrar la estructura de negocios coyuntural. [Christenson, C. (1997). *The innovator's dilemma*. Boston: Harvard Business School Press.]

Empaquetamiento tecnológico

Proceso por el cual se ponen en valor los conocimientos necesarios para la producción, distribución y explotación de una tecnología.

Empresas de base tecnológica (EBT)

Organizaciones con orientación comercial, basadas en la explotación de una invención o de una innovación tecnológica que supone tomar riesgos tecnológicos sustanciales.

Empresas biotecnológicas

Firmas que utilizan técnicas de biotecnología moderna en actividades de I+D y en otras de perfil productivo.

Innovación abierta / *Open innovation*

Estrategia de innovación mediante la cual las empresas expanden los límites organizacionales a través de la cooperación con organizaciones o profesionales externos, combinando su conocimiento interno con el externo para llevar adelante los proyectos de estrategia y de I+D. [Chesbrough, H. W. (2003). *Open innovation. The new imperative for creating and profiting from technology*. Boston: Harvard Business School Press.]

Modelo de negocio

Definición que describe de manera lógica/racional cómo una organización crea, captura y entrega valor. Es lo que refleja la hipótesis sobre lo que los clientes quieren, cómo lo quieren y de qué manera una empresa se puede organizar para satisfacer mejor esas necesidades, recibir un pago por hacerlo y obtener un beneficio [Osterwalder, A. y Pigneur, Y. (2010). *Business Model Generation.* Hoboken, N. J.: Wiley].

Startup

Configuración organizacional temporal que tiene como objetivo la definición y validación de un modelo de negocio sostenible y escalable. [Ries, E. (2011). *The Lean StartUp: How today´s entrepreneurs use continuos innovation to create radically successful businesses*. New York: Crown business].

Referencia de autores

Pablo A. Pellegrini

Es Licenciado en Biotecnología; Magíster en Ciencia, Tecnología y Sociedad (UNQ) y Doctor en Ciencias Sociales y Filosofía del Conocimiento (Sorbonne-Paris IV y FLACSO-Argentina). Actualmente es investigador adjunto del CONICET y profesor de grado y posgrado en la Universidad Nacional de Quilmes, donde dirige el Diploma de Posgrado en Biotecnología, Industria y Negocios. Ha publicado los libros *La verdad fragmentada: conflictos y certezas en el conocimiento* (Argonauta, Buenos Aires, 2019) y *Transgénicos: ciencia, agricultura y controversias en la Argentina* (UNQ, Buenos Aires, 2013).

Lilia Stubrin

Es Licenciada en Economía (UBA) y Doctora en Estudios Económicos y Políticos del Cambio Tecnológico (UNU-MERIT). Sus temas de investigación están vinculados al desarrollo económico, la innovación, las políticas de CTI y las redes. Recientemente ha trabajado en proyectos de investigación en el área de innovación, nuevas tecnologías y recursos naturales en la región. En la actualidad es investigadora asistente del CONICET, y se desempeña como investigadora en el Centro de Investigaciones para la Transformación (CENIT) perteneciente a la Escuela de Economía y Negocios de la Universidad Nacional de San Martín.

Cintia Carla Hernández

Es Licenciada en Biotecnología por la Universidad Nacional de Quilmes y realizó la Maestría en Ciencia, Tecnología y Sociedad en la misma institución. Actualmente es docente de grado y posgrado en diferentes universidades nacionales y asistente en la Secretaría de Innovación y Transferencia Tecnológica de la Universidad Nacional de Quilmes. Se ha especializado en emprendedorismo de base tecnológica e innovación productiva debido a su experiencia laboral en instituciones de administración pública como el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, por su desempeño como cofundadora de emprendimientos biotecnológicos y por sus más de 10 años de experiencia en áreas de calidad y desarrollo de industrias de alimentos. También se desempeña como asesora en gestión integral de innovación en empresas de base tecnológica de los sectores biotecnológicos y TIC.

Paulina Becerra

Es Diseñadora Industrial (UBA) y Magíster en Ciencia, Tecnología y Sociedad (Universidad Nacional de Quilmes). Desde 2012 es coordinadora del Programa de Innovación, en el marco de la Secretaría de Innovación y Transferencia Tecnológica de la UNQ, donde tiene la responsabilidad del diseño y gestión de actividades de vinculación con empresas y organizaciones del medio socioproductivo, e iniciativas de valorización de resultados de la investigación y el desarrollo científico-tecnológico de la Universidad. Asimismo, es docente de grado y posgrado en diversas universidades argentinas (UBA, UNQ, UTN, UNR) y ha sido docente invitada en cursos y eventos en distintos lugares de Latinoaméri-

ca. Desde 1999 participa activamente en proyectos de investigación científica y desarrollo tecnológico, y en la actualidad forma parte del Observatorio de Innovación y Transferencia Tecnológica de la Universidad Nacional de Quilmes, que aborda proyectos de investigación y asesoramiento referidos a los problemas de la gestión de la innovación, la vinculación y la transferencia tecnológica.

Galo Ezequiel Balatti

Es Licenciado en Biotecnología por la Universidad Nacional de Quilmes (UNQ). Se desempeña como Profesor Adjunto de Química Orgánica en la Universidad de Belgrano (UB) y es becario de finalización doctoral (CONICET) del grupo de Biofísica de membranas del Instituto de Física de Buenos Aires. Allí investiga los mecanismos que subyacen en la acción de péptidos antimicrobianos sobre diferentes blancos utilizando herramientas computacionales. Ha trabajado en divulgación científica en diferentes medios y en la Dirección de Tecnología de la Procuración General de la Nación.

Nathalia M. V. Flórez-Zapata

Es Bacterióloga de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca (Colombia), Magíster en Ciencias-Microbiología de la Universidad Nacional de Colombia, Magíster en Comunicación Científica, Médica y Ambiental de la Universidad Pompeu Fabra (España) y PhD en Ciencias en la Especialidad de Biotecnología de Plantas del CINVESTAV (México). Actualmente es Profesora Asistente de la Escuela de Ciencias de la Vida de la Universidad EIA (Envigado, Colombia). Se ha interesado en cómo contribuir al desarrollo económico y al mejoramiento de diferentes procesos en beneficio de la salud humana y ambiental desde la biotecnología. Sus trabajos de investigación se han centrado en el análisis de datos genómicos y transcriptómicos de microorganismos y plantas de interés biotecnológico, así como en el análisis de datos metagenómicos de muestras ambientales a través de la bioinformática. Durante su desempeño como investigadora del Centro de Bioinformática y Biología Computacional de Colombia (BIOS) lideró el componente bioinformático de proyectos de investigación encaminados a entender la epidemiología en el nivel genómico de microorganismos de interés en salud pública, con miras a apoyar la toma de decisiones en salud.

Martín A. Lema

Es Licenciado en Biotecnología, Profesor Adjunto de la Universidad Nacional de Quilmes y Director de Biotecnología en la Secretaría de Alimentos y Bioeconomía (Argentina), donde también se desempeña como Secretario Ejecutivo de la Comisión Nacional Asesora en Biotecnología Agropecuaria (CONABIA), que bajo su administración alcanzó el estatus de Centro de Referencia de la FAO en Bioseguridad de OGM. Asimismo preside la Comisión Nacional Asesora en Biomateriales (COBIOMAT) y el Comité de Bioinsumos Agropecuarios (CABUA). En el pasado se desempeñó como Director de Vinculación Tecnológica de la UNQ.

Además, ha asesorado a otros organismos nacionales (INPI, Cancillería, Jefatura de Gabinete, etc.) e internacionales (FAO, UNESCO, IICA, ICGEB, etc.) así como a gobiernos de terceros países de Améri-

ca Latina, África y Asia en la formulación de políticas para la regulación y la promoción de la Biotecnología y la Bioseguridad. Por otra parte ha representado a la Argentina en foros internacionales sobre biotecnología (OMC, CODEX, Protocolo de Cartagena y CBD, etc).
Su actividad académica, emprendedora y de gestión gira en torno de la regulación y formulación de políticas sobre biotecnología y bioseguridad.

Darío G. Codner

Licenciado en Física y Magíster en Política y Gestión de la Ciencia y la Tecnología (Universidad de Buenos Aires). Secretario de Innovación y Transferencia Tecnológica (SITTEC) en la Universidad Nacional de Quilmes (UNQ). Director del Programa de Posgrado en Biotecnología, Industria y Negocios y vicedirector del Programa Universidad Virtual de Quilmes. Es coordinador ejecutivo de la Red de Vinculación Tecnológica de las universidades nacionales, dependiente del Consejo Interuniversitario Nacional. Ha sido director académico de la Maestría en Ciencia, Tecnología y Sociedad (UNQ) y ha trabajado como consultor profesional para organismos nacionales e internacionales: BID, Banco Mundial, OEI, ANPCyT, MINCyT, Ministerio de Defensa, ANII (Uruguay), Fundación Instituto Leloir (Inis Biotech S. A.), entre otros. Ha recibido el Primer Premio Innovar del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva (Argentina) a la actividad de vinculación y transferencia tecnológica. Ha dirigido tesis de grado y de posgrado, y es autor de numerosos artículos con referato, capítulos de libros y libros sobre temas relacionados con la política y la gestión de la ciencia, la transferencia tecnológica y la innovación. Se formó en temas vinculados a la economía del conocimiento, el emprendimiento y la innovación.

Biotecnología y emprendimientos: herramientas, perspectivas y desafíos

Estas páginas contemplan asuntos de interés para aquellos que trabajan, investigan o estudian en el campo de la innovación, la biotecnología, la generación de emprendimientos, o la transferencia de tecnología.

En el libro se restituye un corpus de nociones técnicas que resumen las categorías fundamentales utilizadas por los expertos del área, pero de un modo ágil y ameno.

Cada uno de los autores asume el compromiso de desarrollar algunas de las aristas que inciden en el desarrollo de los emprendimientos biotecnológicos en el contexto de la nueva bioeconomía.

"Este libro es de una gran necesidad. Es una publicación como se puede encontrar en las editoriales internacionales, con la ventaja de escribirse en castellano y hacer referencia a lo que pasa en nuestro país y en América Latina en general".

Alberto Díaz

PGD eBooks
Colección PGD eBooks

Universidad Nacional de Quilmes
Secretaría de Posgrado