

## OPERON, un veterano de la biotecnología española

Una de las empresas biotecnológicas españolas más veteranas es la aragonesa OPERON, una empresa especializada en inmunoquímica que exporta prácticamente toda su fabricación de anticuerpos, antígenos y ensayos de diagnóstico de diversas patologías como enfermedades infecciosas o genéticas, de detección de fraudes alimentarios o de confirmación del embarazo. La empresa ha sabido actualizar su modelo de negocio incorporando nuevas tecnologías de forma continuada.

### Cuatro décadas de historia

Hace tres años, cuando desde la Fundación Botín decidimos publicar un boletín que difundiera al público generalista algunos éxitos empresariales en el campo de las ciencias de la vida, el “sentido común” sugería que la tarea resultaría a veces infructuosa. Sin embargo, con este número de Transferencia, van doce en los que

hemos podido comprobar con satisfacción la ingente cantidad de historias empresariales con capacidad contrastada de ofrecer productos demandados por el mercado y con una elevada capacidad tecnológica. Con más de cuatro décadas de historia y una facturación en torno a 7 millones de euros, la aragonesa OPERON ([www.operon.es](http://www.operon.es)) es una de estas empresas.

OPERON fue fundada en 1973 como un laboratorio de I+D en el campo de la inmunoquímica. Su actual gerente, Tomás Toribio, hijo de los fundadores, nos cuenta que sus padres pensaban inicialmente servir únicamente el mercado nacional pero no tardaron en darse cuenta de que debían reorientar el negocio

hacia la exportación para conseguir una demanda suficiente para sus productos. **Actualmente esta compañía exporta el 93% de su producción. Cuenta con sesenta y cinco empleados con un elevado nivel de cualificación, un tercio de los cuales se dedican a investigación y desarrollo.** OPERON además practica una po-

---

**OPERON desarrolla su actividad en el campo de la inmunoquímica y suministra al mercado anticuerpos monoclonales, antígenos, diversos tests para diagnóstico en salud humana y detección de fraude alimentario. Más del 93% de su facturación procede de exportaciones.**

lítica de recursos humanos que facilita la conciliación entre la vida familiar y laboral y da participación en los beneficios confirmando la capacidad del sector biotecnológico para crear empleo de gran calidad.

## Desencadenando la potencia del sistema inmune

La inmunquímica es una rama de la química que estudia los mecanismos moleculares que determinan el funcionamiento del sistema inmune. En concreto se estudian los anticuerpos, los antígenos y las interacciones entre ellos. Este conocimiento se aplica a productos tan útiles como ensayos de diagnóstico de enfermedades humanas y veterinarias o tests para evitar el fraude alimentario. La tecnología de obtención de anticuerpos es un proceso complejo que requiere exponer un animal (normalmente un conejo o un ratón) al antígeno con la esperanza de que desarrolle una inmunidad contra éste. Posteriormente hay que extraer linfocitos B del bazo e hibridarlos con células tumorales —normalmente de mieloma, un tipo de cáncer de las células de la sangre— generando lo que se conoce como *'hibridomas'*. Estos hibridomas pueden ser propagados en un biorreactor lo cual permite la expresión a escala industrial del anticuerpo, actividad que hace OPERON desde el año 1996. Desde el año 2000 OPERON también ha desarrollado técnicas de producción y purificación de proteínas recombinantes en bacterias E. Coli.

---

**Los primeros ensayos de diagnóstico comercializados por OPERON fueron tests de látex de aglutinación. Posteriormente ha incorporado otras tecnologías como las placas ELISA y los tests rápidos de inmunocromatografía.**

OPERON inició su actividad comercializando anticuerpos policlonales<sup>1</sup> marcados con peroxidasa o fluoresceína y productos de látex de aglutinación. Los productos de látex de aglutinación aprovechan la interacción entre anticuerpo y antígeno para realizar un diagnóstico. La técnica consiste en recubrir micropartículas de látex con el anticuerpo o un antígeno y observar la reacción tras exponerlas a un fluido corporal —suero, fluido cerebroespinal u orina—. Si en el fluido se encuentran el antígeno o el anticuerpo correspondiente se observará una aglutinación de estas micropartículas haciéndolas visibles al ojo humano sin ayuda de ningún instrumento.

En 1986 OPERON inició la investigación de anticuerpos monoclonales y en 1991 consiguió producir con ellos el primer test rápido de embarazo basado en la tecnología de inmunocromatografía o flujo lateral. Actualmente la empresa comercializa anticuerpos monoclonales y antígenos obtenidos por tecnología recombinante, tests rápidos basados en la técnica de inmunocromatografía y ensayos de diagnóstico molecular. Además ofrece una amplia cartera de servicios personalizados —como por ejemplo diseños de ensayos moleculares a medida del cliente.

<sup>1</sup> Los anticuerpos policlonales son un conjunto de inmunoglobulinas (otro nombre bajo el que se conocen los anticuerpos) fabricados por diferentes células inmunitarias que reaccionan contra la misma diana, aunque normalmente contra distintos 'epítopes'. Los anticuerpos monoclonales son los procedentes de células inmunitarias idénticas clonadas de una célula original.

## Integración vertical en la cadena de valor

Tomás Toribio, director general de la empresa, presume *«de tener toda la cadena de valor en la casa, desde la idea, la obtención de las materias primas —anticuerpos y antígenos—, el desarrollo de tests hasta la fabricación y la puesta en el mercado»*. Como productor de materias primas OPERON fabrica anticuerpos y antígenos recombinantes que son necesarios para la fabricación de sus propios tests pero que también suministra a otros clientes. La empresa cuenta con 7 biorreactores que pueden producir estos anticuerpos monoclonales a escala industrial. Los antígenos tienen múltiples aplicaciones. Por ejemplo la proteína envolvente gp36 del VIH de tipo 2, que se emplea en ensayos para confirmar un diagnóstico de estas enfermedades infecciosas.

Sin embargo, es el desarrollo de productos de diagnóstico el que permite crear un mayor valor añadido. Nos explica Toribio que si *«hemos llegado hasta aquí es porque en los años 80 ya teníamos unos productos interesantes: un látex de aglutinación de embarazo y otro de hepatitis B. Conseguimos que los conocieran algunas empresas multinacionales y que nos los compraran a granel»*. El test de hepatitis B ya no se fabrica pero OPERON desarrolló el anticuerpo y el test para la detección de *Helicobacter Pylori*, el organismo causante de la úlcera estomacal. Una multinacional norteamericana se interesó por él y desde hace trece años se vende en EEUU y en todo el mundo bajo otra marca. OPERON fabrica y comercializa más de 300.000 unidades al año de este test que genera una parte importante de sus ingresos.

En 2006 OPERON lanzó la producción de placas ELISA (del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) precargadas con los anticuerpos necesarios para su uso. Las placas ELISA son una herramienta de diagnóstico de uso corriente en los laboratorios de diagnóstico molecular. Estas placas contienen pocillos cuya superficie se recubre de un anticuerpo que sirve para inmovilizar al antígeno presente en la muestra depositada en cada pocillo. A su vez otro anticuerpo vinculado a una enzima se une al antígeno. En un paso posterior la enzima reacciona con su sustrato produciendo una señal colorimétrica que permite detectar la presencia o no del antígeno en la muestra.

Además **OPERON ofrece tests rápidos de inmunocromatografía basados en la captura inmunológica de micropartículas coloreadas durante su paso a través de una membrana sobre la que se ha inmovilizado el anticuerpo monoclonal. Estos tests se fabrican con partículas de látex que permiten distinguir diferentes colores para las líneas de resultado y de control.** Esta técnica se aplica a la fabricación de tests rápidos en formato de tira y en formato de casete (ilustración 1). Estos se emplean para detección de múltiples enfermedades infecciosas tales como rotavirus, *Clostridium difficile*, Chagas u otras enfermedades parasitarias o de condiciones como la celiacía. También se utilizan en detección del embarazo o para medir los niveles del antígeno específico de la próstata que puede delatar un cáncer de próstata.



Ilustración 1. Ensayos en formato de casete.

## Nuevas apuestas tecnológicas

La actividad principal de OPERON actualmente son los test de inmunocromatografía en donde han invertido mucho en mejora de procesos y automatización para ser competitivos. Una evolución de esta técnica es su plataforma Oligogen, una técnica de detección de oligonucleótidos donde fragmentos de ADN amplificados mediante una reacción en cadena de polimerasa (PCR) se hibridan con

---

### El desarrollo de un kit para detectar un fraude alimentario con la leche fresca en colaboración con Nestlé fue un ejemplo de modelo de colaboración por el que apuesta OPERON.

sondas específicas de la secuencia génica de interés unidas a partículas de látex coloreadas (coloide). Posteriormente, durante la inmunocromatografía, estos complejos de ADN y coloide son detectados por anticuerpos específicos que reconocen las etiquetas añadidas durante la PCR, dando lugar a la aparición de un patrón de bandas coloreadas que permite su identificación. Entre los productos de hibridación en tira por blot reverse, su plataforma Opegen, se encuentran tests para detección de diversas patologías como la celiacía, la azoospermia y oligospermia, enfermedades de transmisión sexual y el genotipado de virus como el papiloma humano.

Toribio explica que OPERON busca apalancar su potente conocimiento tecnológico en «colaboraciones con instituciones o empresas que tengan nuevos marcadores que se puedan llevar al mercado». Un ejemplo es el caso de un kit para detectar la adición fraudulenta de suero de quesería en la leche fresca, en colaboración con Nestlé y un grupo que ha-

bía desarrollado un anticuerpo contra la *caseína glicomacropéptido*. En un año y medio OPERON desarrolló un kit de diagnóstico que suministró a la multinacional alimentaria y resultó muy eficaz para disminuir el fraude.

## Esfuerzo comercial

«El acceso al mercado —explica Toribio— es complejo pero estamos orgullosos de tener un producto en el norteamericano desde hace trece años y tres productos en el japonés desde hace cinco. Tenemos distribuidores en cincuenta países con marca OPERON y desde hace diez años tenemos una línea de biología molecular que nos ha obligado a duplicar esta red porque exige una venta más técnica. Tenemos sobrecapacidad productiva y por eso desde hace tres años ofrecemos un servicio de fabricación para terceros o contract manufacturing. De hecho recientemente hemos conseguido tres clientes de los Estados Unidos que han confiado en nosotros».

OPERON ilustra el impacto de un tejido empresarial basado en un elevado ritmo de innovación. Empleo de calidad, crecimiento sostenido de las ventas, elevada competitividad internacional y alta productividad son las señas de identidad de la industria biotecnológica. Resulta además reseñable constatar que muchas de las PYMEs españolas más exitosas han buscado el crecimiento endógeno, ampliando sus capacidades de forma gradual pero siempre con una vocación exportadora y una predisposición a incorporar innovaciones tecnológicas.