



FICHA DE CAPACIDADES Nº: 1

Persona de contacto para esta capacidad: José Antonio Salas / M^a Carmen Méndez

1. TÍTULO (Debe servir para identificar la capacidad de I+D de forma clara, concisa y asequible para una persona no experta en la materia, intentando mostrar su aplicación. *Máx. 150 caracteres incluyendo espacios*)

BIOSÍNTESIS DE COMPUESTOS ANTITUMORALES Y ANTIBIÓTICOS POR MICROORGANISMOS Y GENERACIÓN DE DERIVADOS POR BIOSÍNTESIS COMBINATORIA

2. RESUMEN (Desarrollo del título incluyendo los aspectos más relevantes de dicha capacidad intentando captar el interés. *Máx. 500 caracteres incluyendo espacios*).

La manipulación mediante técnicas de ingeniería genética de microorganismos capaces de producir compuestos bioactivos (antibióticos, antitumorales, etc.), nos permite generar nuevos derivados con propiedades más beneficiosas (mayor actividad y/o menor toxicidad).

3. DESCRIPCIÓN Y CARACTERÍSTICAS FUNDAMENTALES (Descripción de la capacidad asequible para no expertos, intentando dar respuesta a las siguientes preguntas: en qué consiste, cómo se lleva a cabo, qué ofrece, qué problemas resuelve. *Máx. 1500 caracteres*)

La aparición de microorganismos resistentes a los antibióticos empleados en el tratamiento de enfermedades infecciosas, así como tumores resistentes a los tratamientos de quimioterapia habitualmente utilizados, hace que sea imprescindible el desarrollo de nuevos antibióticos y antitumorales. En este ámbito, el Grupo de Biosíntesis de Compuestos Bioactivos por Microorganismos (BIOMIC) caracteriza las rutas de biosíntesis de compuestos bioactivos (antibióticos, antifúngicos, antitumorales, etc.) en microorganismos productores, principalmente pertenecientes al grupo bacteriano de los *Actinomycetos*. La manipulación por ingeniería genética de estos microorganismos, que actúan como “fábricas celulares” encargadas de producir dichos compuestos, nos permite diseñar y producir nuevos antibióticos, antitumorales, etc., de forma dirigida y racional, utilizando distintas estrategias que implican la “creación” de microorganismos modificados genéticamente.

La caracterización de las rutas de biosíntesis de compuestos bioactivos producidos por bacterias y la aplicación de diferentes técnicas de ingeniería genética, como la biosíntesis combinatoria o la activación de rutas de biosíntesis “silenciadas”, nos permite generar nuevos compuestos con propiedades farmacológicas mejoradas.

Para generar nuevos compuestos por biosíntesis combinatoria, en una primera etapa, se lleva a cabo el aislamiento y caracterización de agrupaciones de genes de biosíntesis a partir de microorganismos productores. Esta información es utilizada posteriormente para generar nuevos compuestos bioactivos utilizando distintas estrategias, entre las que destacan la inactivación de genes de biosíntesis específicos, la expresión de genes que codifican enzimas modificares (“tayloring enzymes”) y la expresión de plásmidos de “cassettes” conteniendo todos los genes



necesarios para crear nuevas rutas de biosíntesis y que al ser introducidos en un microorganismo le aportan la capacidad de sintetizar compuestos nuevos, tales como algunos azúcares que poseen estructuras químicas poco frecuentes en la naturaleza.

La activación de rutas de biosíntesis “silenciadas” es una estrategia que permite descubrir la gran capacidad biosintética que poseen estos microorganismos y como consecuencia descubrir nuevos compuestos bioactivos. Entre las estrategias de ingeniería genética utilizadas para realizar esta activación destacan la inserción en el cromosoma de promotores fuertes delante de genes activadores y/o de biosíntesis de compuestos bioactivos, la sobreexpresión de genes activadores en plásmidos multicopia o la expresión de todos los genes de la ruta en otro microorganismo.

Una vez generado un nuevo compuesto, éste se purifica a partir de caldos de fermentación del microorganismo que lo produce y se caracteriza tanto estructuralmente como por su actividad biológica (antibiótica, antitumoral, antifúngica, neuroprotectora, etc.).

El grupo de investigación pertenece al IUOPA y está integrado en la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RTICC), del Instituto de Salud Carlos III. Hemos desarrollado varias patentes relativas al procedimiento de obtención y uso de nuevos compuestos antitumorales y antibióticos, parte de las cuales han sido licenciadas a empresas del sector farmacéutico. El grupo ofrece su experiencia para llevar a cabo la biosíntesis de nuevos compuestos con actividad biológica así como la mejora de procesos de obtención de compuestos bioactivos mediante la utilización de técnicas de ingeniería genética.

4. PALABRAS CLAVE (Máx. 10 palabras)

Biosíntesis, biotecnología, microorganismo, bacteria, secuenciación de ADN, antitumoral, antibiótico, actividad antimicrobiana, ingeniería genética, actinomicetos, *Streptomyces*, biosíntesis combinatoria, inactivación génica.

4.1. Utilizar la clasificación de la Enterprise Europe Network BBS - Technology keywords. **A rellenar por el técnico OTRI**

Códigos BBS:

3.4.7. Pharmaceutics

6.1.4. Cytology, Cancerology, Oncology

6.1.19. Virus, Virology/Antibiotics/Bacteriology

6.1.16. Pharmaceutical Products/Drugs

6.2. Biology/Biotechnology

6.3. Genome Research

7.1.6. Pesticides

5. APLICACIONES (¿Para qué sirve? ¿Cuál es su utilidad? Máx. 750 caracteres incluyendo espacios)



Biosíntesis de nuevos compuestos bioactivos (antitumorales, antibióticos, antifúngicos, etc.).

Generación de nuevos derivados de compuestos bioactivos mediante biosíntesis combinatoria.

Desarrollo y optimización de bioprocesos para la obtención de compuestos bioactivos mediante ingeniería metabólica.

Aislamiento e identificación de mezclas complejas de compuestos obtenidas por biosíntesis.

Realización de ensayos de actividad biológica.

6. VENTAJAS TÉCNICAS Y COMPETITIVAS (Ventajas técnicas frente a otros productos/ servicios/ tecnologías y beneficios empresariales para un posible adquirente. Máx. 750 caracteres incluyendo espacios).

Generación de nuevos compuestos bioactivos difíciles de obtener por síntesis química.

Optimización del proceso de producción de compuestos bioactivos.

Utilización de la “biosíntesis combinatoria” para generar nuevos compuestos bioactivos.

7. SECTORES DE APLICACIÓN (Máx. 5 sectores)

Industria farmacéutica, industria química, biotecnología, agroalimentación,

7.1. Indicar los códigos empleando la clasificación de la EEN: BBS - Detailed Market Application Codes (VEIC). Máx. 5 sectores. **A rellenar por el técnico OTRI**

Códigos VEIC

5.3. Other Medical/Health Related 2) Pharmaceuticals/fine chemicals

8.1. Chemicals and Materials

4.1. Recombinant DNA

4.3. Gene Splicing and Manufacturing Equipment

9.5. Agriculture, Forestry, Fishing, Animal Husbandry and Related Products

8. EMPRESAS CON LAS QUE COLABORA/ HA COLABORADO (Relacionadas con esta Capacidad de I+D. Máx. 10 empresas)

Bayer (Leverkusen, Alemania), Pharmamar, Asturpharma, Entrechem, Biotica Technology, Ventu Biotech S.L.

8.1. Indicar el nombre de potenciales clientes. (Máx. 10 empresas)

9. I+D ASOCIADA A ESTA CAPACIDAD (Indicar los resultados de I+D más destacados relacionados con esta capacidad: patentes, proyectos, contratos con empresas, creación de empresas spin-off)

Policétidos marinos en oncología. Desarrollo de bioprocesos para suministro de compuestos antitumorales de origen marino. MICINN-11-IPT-2011-0752-900000. (29/04/2011 - 31/12/2014).



Genome mining for drug discovery: Activation of silent biosynthetic gene clusters (GenoDrug). Red del Espacio Europeo de Investigación en Biotecnología Industrial, ERA-IB. MICINN-10-PIM2010EEI-00752. (01/03/2011 - 28/02/2014).

Integrating genomics-based applications to exploit actinomycetes as a resource for new antibiotics. Proyecto Europeo ACTINOGEN. UE-05-LSHM-CT-2004-005224. (01/01/2005 – 01/01/10)

Secuenciación del genoma de *Streptomyces argillaceus*, productor del antitumoral mitramicina, e identificación de genes reguladores de su biosíntesis. MICINN-12-BIO2011-25398. (01/01/2012 - 31/12/2014)

Generación de nuevos derivados de Colismicina B con potencial actividad citotóxica y/o neuroprotectora mediante biosíntesis combinatoria en actinomicetos. FC-11-PC10-05. (01/03/2011 - 31/12/2012)

Generación de biomoléculas de interés tecnológico. CN-10-013. (01/01/2010 - 31/12/2012).

Biosíntesis de Colismicina en *Streptomyces* CS040: Caracterización de las etapas de biosíntesis y generación de nuevos derivados. MICINN-09-BIO2009-07643. (01/01/2010 - 31/12/2012).

Aplicación biotecnológica de la biosíntesis combinatoria a la generación de nuevos indolocarbazoles híbridos. Proyecto en colaboración con la empresa EntreChem, S.L. MICINN-09-PET2008-0271. (01/03/2009 – 28/02/2011)

Desarrollo y mejora de la producción de nuevos derivados del antitumoral mitramicina con potencial utilidad terapéutica. Proyecto en colaboración con la empresa EntreChem, S.L. MEC-06-PET2005-0401. (19/12/2006 - 18/12/2008)

Patentes

Oviedomycin derivatives, method for obtaining same and use thereof. N° Publicación: US2011207705 (A1). Fecha de prioridad: 2008-03-28.

Glycosylated indolocarbazoles, method for obtaining same and uses thereof. N° Publicación: US2011136753 (A1). Fecha de prioridad: 2008-04-08.

Procedure for isolating genes involved in the biosynthesis of streptolydigin, molecules of DNA, genetic manipulation of the route and uses thereof. N° de Publicación: WO2011012761 (A3). Fecha de prioridad: 2009-07-30.

Glycosylate derivatives of mithramycin, method of preparation and uses thereof. N° Publicación: WO2008096028 (A1). Fecha de prioridad: 2007-02-06

Derivatives of mithramycin and methods of making and uses thereof. N° Publicación: US7423008 (B2). Fecha de prioridad: 2004-03-01.

Gene cluster for thienamycin biosynthesis, genetic manipulation and utility. N° Publicación: US2004038250 (A1). Fecha de prioridad: 2002-04-04.



Hybrid glycosylated products and their production and use. N° Publicación: WO03048375 (B1). Fecha de prioridad: 2001-11-29

Method of obtaining indolocarbazoles using biosynthetic rebeccamycin genes. N° Publicación: WO03033706 (A1). Fecha de prioridad: 2001-10-19.

10. EQUIPAMIENTO SINGULAR RELACIONADO CON ESTA CAPACIDAD

Termocicladores, HPLC, UPLC, HPLC-MS

11. FOTOGRAFÍAS/ ESQUEMAS/ DIBUJOS (Adjuntar 1 ó 2 fotos, esquemas, dibujos en formato *gif* o *jpeg*, no sujetos a derechos de terceros, que acompañen a la descripción de la capacidad. No insertar en el documento Word. Tamaño máx: 512 x 500 píxeles)

Foto 1: Biosíntesis combinatoria

12. COMENTARIOS (Incluir aquella información y comentarios que estime oportuno)

Los Profesores José Antonio Salas y Carmen Méndez son socios fundadores de la spin-off EntreChem. Parte de las patentes desarrolladas por el grupo han sido licenciadas a EntreChem.

