



FICHA DE CAPACIDADES Nº: 2

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*)

MEJORA DE LA PRODUCCIÓN DE COMPUESTOS BIOACTIVOS MEDIANTE INGENIERÍA GENÉTICA

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

Desarrollo y mejora de bioprocesos empleados para la producción de compuestos bioactivos (antibióticos, antitumorales, etc.) mediante la generación y utilización de microorganismos genéticamente modificados.

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 producción industrial actual de una buena parte de los compuestos bioactivos implica la utilización de procesos de biosíntesis, algunos de los cuales presentan una serie de limitaciones (bajo rendimiento, coste elevado, etc.). Por otra parte, la identificación de nuevos compuestos con actividad biológica requiere el desarrollo de nuevos bioprocesos que nos permita acceder a los mismos.

El Grupo de Biosíntesis de Compuestos Bioactivos por Microorganismos (BIOMIC) realiza el desarrollo y mejora de bioprocesos utilizados para la producción de compuestos biológicamente activos, empleando para ello microorganismos genéticamente modificados. La manipulación mediante ingeniería genética de los microorganismos y la aplicación de estrategias de ingeniería metabólica nos permite mejorar el proceso de producción de compuestos bioactivos, así como el diseño y desarrollo de nuevos bioprocesos para la obtención de compuestos bioactivos.

Para mejorar la producción de compuestos bioactivos de interés se aumenta la expresión de sus genes de biosíntesis, mediante la sobreexpresión de genes activadores y/o eliminación de genes represores que regulan la expresión de dichos genes, y la ingeniería metabólica. Esta última estrategia implica la utilización de la ingeniería genética para incrementar la concentración intracelular de precursores metabólicos que el microorganismo utiliza para sintetizar los compuestos bioactivos, mejorando su producción y evitando su utilización en rutas biosintéticas alternativas.

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 tanto para el desarrollo de nuevos bioprocesos que permitan acceder a compuestos bioactivos como para la mejora y optimización de procesos de biosíntesis actualmente en uso.

4. PALABRAS CLAVE (Máx. 10 palabras)

Biosíntesis, bioproceso, microorganismo, bacteria, secuenciación de ADN, antitumoral, antibiótico, ingeniería genética, ingeniería metabólica, reguladores, activadores, acetil-CoA, malonil-CoA, glucosa-1-fosfato.

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

Códigos BBS:

3.4.1. Agro chemicals

3.4.7. Pharmaceutics

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)

Desarrollo de bioprocesos para el suministro de nuevos compuestos bioactivos.

Mejora y optimización de bioprocesos.

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

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).

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

Mejora de los procesos de biosíntesis de compuestos bioactivos.

Mayor rendimiento y menores costes de producción.

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).

Aplicación de la Ingeniería Genética a la mejora de la biosíntesis de un producto natural bioactivo sintetizado por *Streptomyces*. CN-11-025. (01/04/2011 - 31/03/2012).

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 indolcarbazoles 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

Ovidomycin 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 2: Activación de rutas silenciosas.

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.