

**Título:** Biocatálisis y Biotransformaciones

**Integrantes:** ARDANAZ, SEBASTIAN; BIANCHI, PAOLA; CRAVINHO, MARCELA  
DELLAFIORE, MARÍA; FERNANDEZ, VARELA ROMINA; IGLESIAS, LUIS; MUZLERA, ANDRES  
NIGRO, MARIANO; NOBILE, MATIAS; SANTILLAN, YAMILA

**Resumen:** En la actualidad existe conciencia de que los procesos químicos deben ser económicos, seguros, ambientalmente benignos y permitir el ahorro de recursos y energía. Numerosas industrias tienen como blanco de su producción a compuestos orgánicos muy diversos, cuyas aplicaciones poseen un fuerte impacto en la vida cotidiana. En los procesos de producción, estas industrias se enfrentan a la necesidad de metodologías y tecnologías catalíticas eficientes, y con costos razonables, que además respeten el medio ambiente y privilegien los recursos sustentables. La biocatálisis aprovecha las propiedades catalíticas de las enzimas (alta selectividad, condiciones suaves de reacción, carácter sustentable), aplicándolas en química orgánica sintética, y actualmente se encuentra consolidada como una alternativa práctica, eficaz y ambientalmente compatible, que puede integrarse exitosamente en diversas rutas sintéticas. En consecuencia, existe una tendencia creciente a incorporar enzimas en la preparación de numerosos compuestos orgánicos, prueba de lo cual son las aplicaciones biocatalíticas en las industrias farmacéutica, agroquímica y alimentaria, en empresas como Zeneca, Lilly, Ciba-Geigy, Bayer, BASF, Merck, Roche y Fuji Chemical, por dar algunos ejemplos

Nuestro grupo ha llevado a cabo durante los últimos años un desarrollo constante y sostenido de la biocatálisis y las biotransformaciones aplicadas al campo de los nucleósidos y sus derivados debido a los usos y potencialidades que estas moléculas presentan como agentes antivirales y antitumorales.

El interés y la experiencia en el campo de la química de los ácidos nucleicos se remonta a tiempos previos a la creación del grupo de investigación en la UNQ, ya que el director del programa se desempeñó como Jefe del grupo del Laboratorio de Química de Ácidos Nucleicos del IRBM (Roma), un instituto de investigación dependiente de dos empresas farmacéuticas: Merck, Sharp and Dohme (EEUU) y Sigma Tau (Italia), y con anterioridad como personal de planta y becario posdoc del Laboratorio Europeo de Biología Molecular (EMBL- Heidelberg, Alemania) en el laboratorio de la misma especialidad química. Durante este período de 8 años se especializó en la síntesis química de nucleósidos y oligonucleótidos modificados. Por otro lado, la experiencia en el campo de la biocatálisis fue provista por los Dres. Lewkowicz e Iglesias, directores de proyectos de este programa, gracias a la especialización de posdoctorado de la Dra. Lewkowicz en biocatálisis (Universidad Complutense de Madrid, España) y a la inclusión en el grupo del Dr. Iglesias, que fue el primer doctorado en la especialidad de biocatálisis en Argentina y que hizo también sobre la misma temática una especialización de posdoctorado en la Universidad de Oviedo, España. Los saberes y experiencias de los investigadores antes mencionados (Dres. en Ciencias Químicas de la UBA) se vieron complementados y enriquecidos por la contribución de los doctorandos que

llevaron a cabo sus tesis en el grupo, por ser la mayoría de ellos biotecnólogos de la UNQ: una combinación ideal, ya que el trabajo realizado hasta el momento podría también definirse como la aplicación de la biotecnología a la química de los ácidos nucleicos.

Finalmente, la inclusión a partir de este programa de un investigador de CONICET del área de tecnología (Dr. Matías Nobile), quien reúne las capacidades de experiencia en biocatálisis adquirida en su etapa doctoral en nuestro grupo con la experiencia en investigación, desarrollo e innovación en el sector industrial biotecnológico, creemos que es un aporte muy importante para aumentar las capacidades de transferencia de nuestro grupo. El Dr. Nobile ha realizado actividades de desarrollo productivo, mejora de procesos, actividades de auditoría en normas GMP y participación en la formulación de documentación sobre procedimientos estándar (POEs), afianzando su experiencia en gestión en la Oficina de Vinculación Tecnológica del CCT La Plata-CONICET. Cabe mencionar que, además, ha dictado cursos de capacitación en su entorno laboral y que ha tenido contacto no solo con los organismos estatales de Ciencia y Tecnología, sino también con entes reguladores de la aprobación, fabricación y comercialización de productos relacionados con los incluidos en el presente plan de trabajo

En cuanto a nuestra participación a nivel mundial de la temática, quizá pueda evaluarse por nuestra constante producción científica en revistas de la especialidad, en la publicación de reviews en la temática sobre biotransformaciones de nucleósidos en revistas de muy alta difusión en la comunidad científica que trabaja en el tema. Por otra parte, colaboramos como evaluadores de artículos de investigación en el área de biocatálisis y biotransformaciones, en revistas publicadas por Elsevier, Springer, Francis and Taylor entre otras; además, el Dr. Iglesias es miembro del comité editorial de la revista *Current Catalysis*. Participamos en forma continua en eventos internacionales y regionales sobre la temática de la biocatálisis y las biotransformaciones, como el BIOTRANS (International Symposium on Biocatalysis and Biotransformation), el BIOCAT (International Congress on Biocatalysis), el ECB (European Congress on Biotechnology) y el SILAByB (Simposio Latinoamericano de Biocatálisis y Biotransformaciones), no sólo presentando posters sino también presentaciones orales. Con respecto al SILAByB anteriormente mencionado (previamente conocido como EnReBB, Encuentro Regional de Biocatálisis y Biotransformaciones, cabe destacar que nuestro grupo fue el promotor de dichos encuentros regionales, y que el primero se llevó a cabo en la UNQ. En la actualidad este evento cuenta con la participación de numerosos investigadores, no sólo de la Argentina sino también de Uruguay, Brasil, Chile y México. Además, la Dra. Lewkowicz es la presidenta y fundadora de la Sociedad Argentina de Investigaciones en Biocatálisis y Biotransformaciones, sociedad que tiene en la actualidad más de 50 integrantes. Desde hace muchos años también, venimos manteniendo numerosas colaboraciones con investigadores nacionales y extranjeros y estamos orgullosos de que la interacción con nuestro

grupo haya alentado a otros a incursionar en la misma temática tanto en el orden local como internacional.

Es así que hemos explorado, podemos decir exitosamente, diversos aspectos de las biotransformaciones de nucleósidos como reacciones de transglicosidación, desacilación, desaminación, transfosfatidilación y variadas metodologías de fosforilación, entre otras reacciones. Esto nos permitió obtener un amplio abanico de análogos de nucleósidos: moléculas de interés farmacológico como rivabirina, fludarabina y araA, entre muchas otras, y numerosas prodrogas como derivados de 6-aminopurina, una gran variedad de nucleósidos acilados selectivamente con distintos grupos acilos, fosfatidilnucleósidos y derivados 5'-mono y di-fosfatos.

El abordaje de todos estos proyectos implicó utilizar diversas metodologías, tales como el uso de células enteras, enzimas aisladas y tejidos vegetales como biocatalizadores, el aislamiento de actividades enzimáticas particulares, el clonado y la sobreexpresión de enzimas, la inmovilización tanto de células como de enzimas utilizando diversas estrategias (soportes naturales y poliméricos, mediante inmovilización covalente, adsorción y atrapamiento), el uso de medios de reacción no convencionales como líquidos iónicos y DES (deep eutectic solvents), procesos multienzimáticos; además, para promover la transferencia de estas tecnologías se estudió el escalado de reacciones modelo.

Pero también hemos abordado una temática que es otro aporte de la biotecnología y la química a la catálisis y es el uso de catalizadores a base de ácidos nucleicos. Se conocen enzimas de ARN llamadas ribozimas y enzimas de ADN denominadas dnazimas. En nuestro grupo hemos realizado estudios utilizando estas dos estrategias que se han centrado en el análisis de la influencia en la actividad de modificaciones químicas que les confieren estabilidad en medios biológicos. Este tipo de investigación que se enmarca en el campo de la química de los ácidos nucleicos funcionales es única en Sudamérica.

La potencialidad de la aplicación de los temas estudiados queda de manifiesto por los trabajos realizados para empresas como ISIS Pharmaceuticals (EEUU), Adorkem (Italia), Gador (Argentina) y Quertzal (Argentina). En este sentido, el grupo recientemente consolidó su incorporación a la Plataforma de servicios biotecnológicos de la UNQ dentro de la unidad UMABA (Unidad de Microorganismos Aplicados a Biocatálisis y Alimentos). Además el Dr. Iribarren es Director de Desarrollo de la Plataforma de Investigación y Desarrollo de Productos y Procesos Farmoquímicos y Farmacéuticos (INDEFAR), una asociación entre el INTI, el UMYMFOR-CONICET y la UNQ, estando a cargo del Nodo de Biotransformaciones la Dra. Lewkowicz. Esta plataforma tiene como misión contribuir al aumento de la innovación, competitividad y diversificación del sector farmoquímico y farmacéutico.

Los avances y resultados obtenidos, la experiencia acumulada, nuestra necesidad de evolucionar en nuestra investigación y los probados beneficios de las rutas quimioenzimáticas en procesos industriales de índole muy diversa nos impulsan a encarar un nuevo programa con una propuesta mas amplia de objetivos.