

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



Insectos al servicio de la Biotecnología

Silvia Gómez-Sebastián
Departamento de I+D, Algenex, S.L.

Biografía

Obtuvo el grado de Doctora por la Universidad Autónoma de Madrid en 2003 por sus estudios sobre Virología básica de los herpesvirus. Desde entonces su carrera ha estado centrada en la Virología pero desde un punto de vista más aplicado. Durante su periodo postdoctoral trabajó manipulando herpesvirus para su uso en Terapia Génica y posteriormente empleando baculovirus para la producción de proteínas recombinantes. En el 2007 comenzó su carrera de investigación dentro del sector privado en el departamento de I+D de la compañía de base biotecnológica Algenex S.L donde lidera el departamento de I+D. En esta compañía ha contribuido a la caracterización de la tecnología IBES® y, de manera muy decisiva, al desarrollo de una nueva plataforma productiva registrada como TopBac®. Es autora de más de 20 artículos científicos y de 6 patentes de invención y colabora activamente en tareas de formación de estudiantes de master y doctorado.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:
http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

La demanda de proteínas recombinantes en el mercado para los próximos años requiere mejorar los sistemas productivos convencionales y desarrollar otros sistemas alternativos. Uno de ellos supone el uso de larvas de insecto como biofactorías. Una tecnología que se caracteriza por su versatilidad, rapidez de desarrollo, robustez y capacidad de escalado industrial a un coste bajo.

Summary

The demand of recombinant proteins for the next years requires the improvement of conventional productive tools and the development of alternative technologies. One of these alternative expression systems implies the use of insect larvae as biofactories. This technology is characterized by its versatility, developmental speed, robustness, and low-cost scaling-up.

Los insectos comprenden el grupo de animales más diverso de la Tierra con aproximadamente un millón de especies descritas. Estos organismos han sido explotados desde hace miles de años como fuente de recursos para el ser humano, como alimento (entomofagia) o para la obtención de productos como miel, seda o pigmentos. Además tienen un gran valor científico, como ejemplo de ello tenemos los avances que se han conseguido en estudios de genética del desarrollo gracias a la mosca *Drosophila melanogaster*.

Cada vez son más los insectos que se usan en investigación debido a que presentan ciclos de vida cortos y a que se pueden cultivar en grandes cantidades, y de un modo relativamente sencillo, bajo condiciones de laboratorio. Un ejemplo es la mariposa nocturna *Trichoplusia ni* (*T. ni*) que supone una plaga para los cultivos en su estadio larvario por su gran voracidad dada su elevada tasa de crecimiento (20% de ganancia de peso diaria/larva y obtención de 30.000 larvas de una sola hembra adulta en unas semanas).

Sin embargo, existen virus que son muy letales para estos insectos. Un ejemplo de ello es el virus de la polihedrosis nuclear de *Autographa californica* (AcVPN) que en los años 70 se observó que controlaba poblaciones de este lepidóptero. Este virus pertenece a la familia *Baculoviridae*, que engloba a un amplio grupo de virus DNA de doble cadena circular superenrollada (80-180 kb) y que sólo infectan a invertebrados, fundamentalmente a insectos de los órdenes lepidóptera, díptera e himenoptera. Dada su letalidad y su especificidad desde mediados del siglo XX los baculovirus han sido usados ampliamente como biopesticidas. A partir de los años 80, gracias a la manipulación de estos virus, se produce un gran salto para la Biotecnología con el desarrollo de un nuevo sistema de expresión de proteínas heterólogas denominado BEVS (del inglés, "*Baculovirus Expression Vector System*"). Este sistema permite generar baculovirus recombinantes de manera rápida y sencilla con los que infectar cultivos

de células de insecto para obtener proteínas de interés - vacunas, reactivos de diagnóstico o moléculas terapéuticas -. Los padres de este sistema son Gale Smith y Max Summers y lo patentaron en 1983 (1). Este sistema además permite la producción de proteínas heterólogas con modificaciones post-traduccionales, ya que se trata de un sistema de producción eucariota, y puede escalarse para una producción industrial relativamente óptima en términos de coste-eficiencia.

De hecho, en la actualidad ya hay productos comercializados por varias compañías farmacéuticas para la salud humana - vacuna frente al papiloma humano, Cervarix® de GlaxoSmithKline o frente a influenza, FluBlok® de Protein Science Corporation (2), entre otros - y para la salud animal como por ejemplo las vacunas frente a circovirus porcino o peste porcina clásica. Además, el número de productos nuevos obtenidos de esta manera y en fases clínicas va en aumento, siendo un indicador de que esta tecnología se está consolidando. Sin embargo, es una tecnología cuyos costes de producción y productividad están aún lejos de ser tan competitivos como se requiere en un mercado cuya demanda de productos recombinantes es cada vez mayor.

Es aquí donde se deja de considerar a las larvas de *T. ni* tan sólo como una plaga y entra en valoración su gran capacidad productiva como biofactoría compleja capaz de producir productos recombinantes. Su corto ciclo de vida, que permite

un escalado rápido para producir proteínas, su facilidad de manipulación y la eliminación de medios de cultivo y de equipamientos complejos que elevan el coste productivo, hacen de ellas un sistema de producción alternativo a valorar. De hecho, el empleo de larvas de *T. ni* permite rendimientos de producción 4 veces mayores, por unidad de biomasa, que el sistema BEVS convencional. Por ejemplo, de tan solo una larva se puede obtener proteína suficiente para 40.000 determinaciones diagnósticas (3) ó 1000 dosis vacunales (4).

Pero esta tecnología está aún en una fase inicial de introducción en el sector farmacéutico ya que, a pesar de los numerosos estudios de versatilidad y productividad, tan sólo hay en la actualidad un producto inyectable aprobado para su uso en animales - Virbagen® Omega de Virbac –producido en larvas de insecto, en este caso del noctuido *Bombix mori*, gusano del que se obtiene la seda (5). De hecho, existen muy pocas compañías en el mundo que trabajen con estas tecnologías. Una de ellas es la española Algenex (www.algenex.com) que trabaja en la consolidación y perfeccionamiento de este sistema que ha denominado IBES® (del inglés “Improved Baculovirus Expression System”). Una perspectiva de la tecnología se visualiza en el siguiente enlace de video: <http://www.algenex.com/Videolbes.html>.

Es importante resaltar que en el campo diagnóstico ya existen varios

productos registrados y comercializados, tanto para salud humana como animal, obtenidos mediante IBES®. Las amplias posibilidades que presenta esta tecnología en un mercado de productos recombinantes en expansión, hace que sea cuestión de tiempo que se imponga como sistema productivo limpio, rápido, barato y robusto que permita incluso a países en desarrollo optar a productos recombinantes diagnósticos, terapéuticos y vacunales que hoy en día son de difícil acceso para ellos. Sin duda pronto, tendremos que dar gracias a los insectos por ello.

Referencias

- 1.- <http://www.google.com/patents/US4745051>
- 2.- <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM093833>
- 3.- <http://jcm.asm.org/content/44/9/3114.long>
- 4.- <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682207001742>
- 5.- http://www.webveterinaria.com/virbac/news27/virbagen_gatos.pdf

Figura. Base de la tecnología productiva IBES® (© Algenex S.L).

