

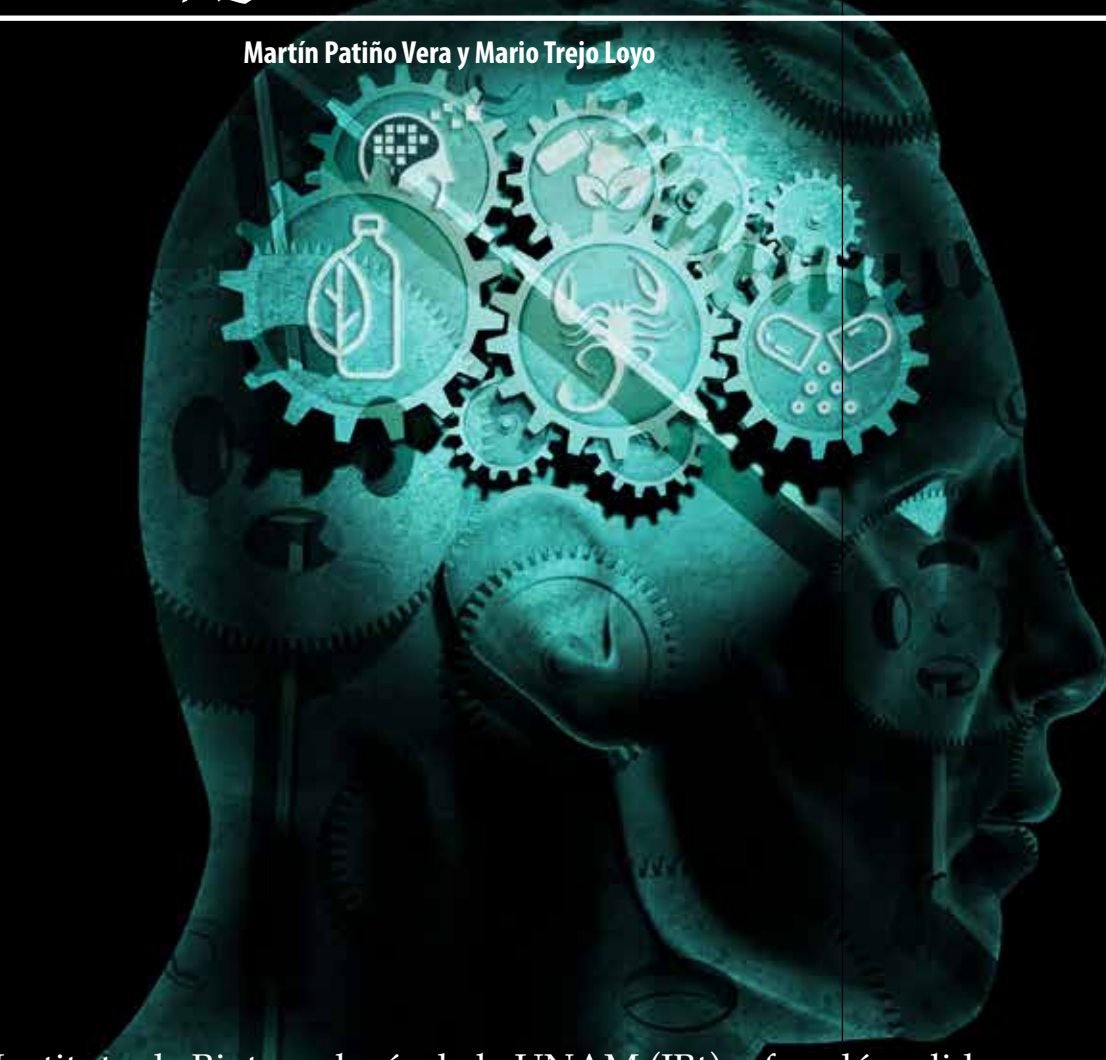
---

# Cinco nuevas patentes del IBt-UNAM en 2020

## PARA EL DESARROLLO DE INNOVACIONES EN SALUD, QUÍMICA Y AGROINDUSTRIA

---

Martín Patiño Vera y Mario Trejo Loyo



**E**n 2020, el Instituto de Biotecnología de la UNAM (IBt) refrendó su liderazgo en innovación con la obtención de 5 nuevas patentes, 4 de ellas concedidas en México por el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI) y la otra en los EEUU por la Oficina de Patentes de los Estados Unidos de América (USPTO, por sus siglas en inglés). Para desarrollar y obtener estas 5 patentes, el IBt aprovechó su infraestructura para la investigación biotecnológica y su vinculación con el sector industrial, ya que dos de las patentes concedidas tuvieron origen en convenios de colaboración, uno firmado con una empresa mexicana y otro con un corporativo multinacional. En esta revista se han reseñado otras patentes obtenidas previamente por personal académico del Instituto [1].

Sección a cargo de Carlos Peña ([carlos.pena@ibt.unam.mx](mailto:carlos.pena@ibt.unam.mx))

El IBt tiene una capacidad sobresaliente para la generación de conocimiento que es aplicable y con potencial de ser aprovechado comercialmente. En este proceso se requiere de la protección de los derechos de propiedad intelectual. Las diversas formas de propiedad intelectual son un elemento fundamental de la innovación, y el IBt es la entidad académica de la UNAM con mayor número de patentes solicitadas y concedidas. Por otro lado, la formación de empresas de base tecnológica (EBT)

sigue siendo un reto importante para México. En el caso de la Biotecnología específicamente, la brecha con países desarrollados es hoy muy amplia. Esta sección comparte iniciativas y experiencias, tanto del IBt como de otras instancias nacionales e internacionales, desde la protección intelectual de conocimientos y aplicaciones, hasta la generación de nuevas empresas de base científica en diferentes áreas de la biotecnología.



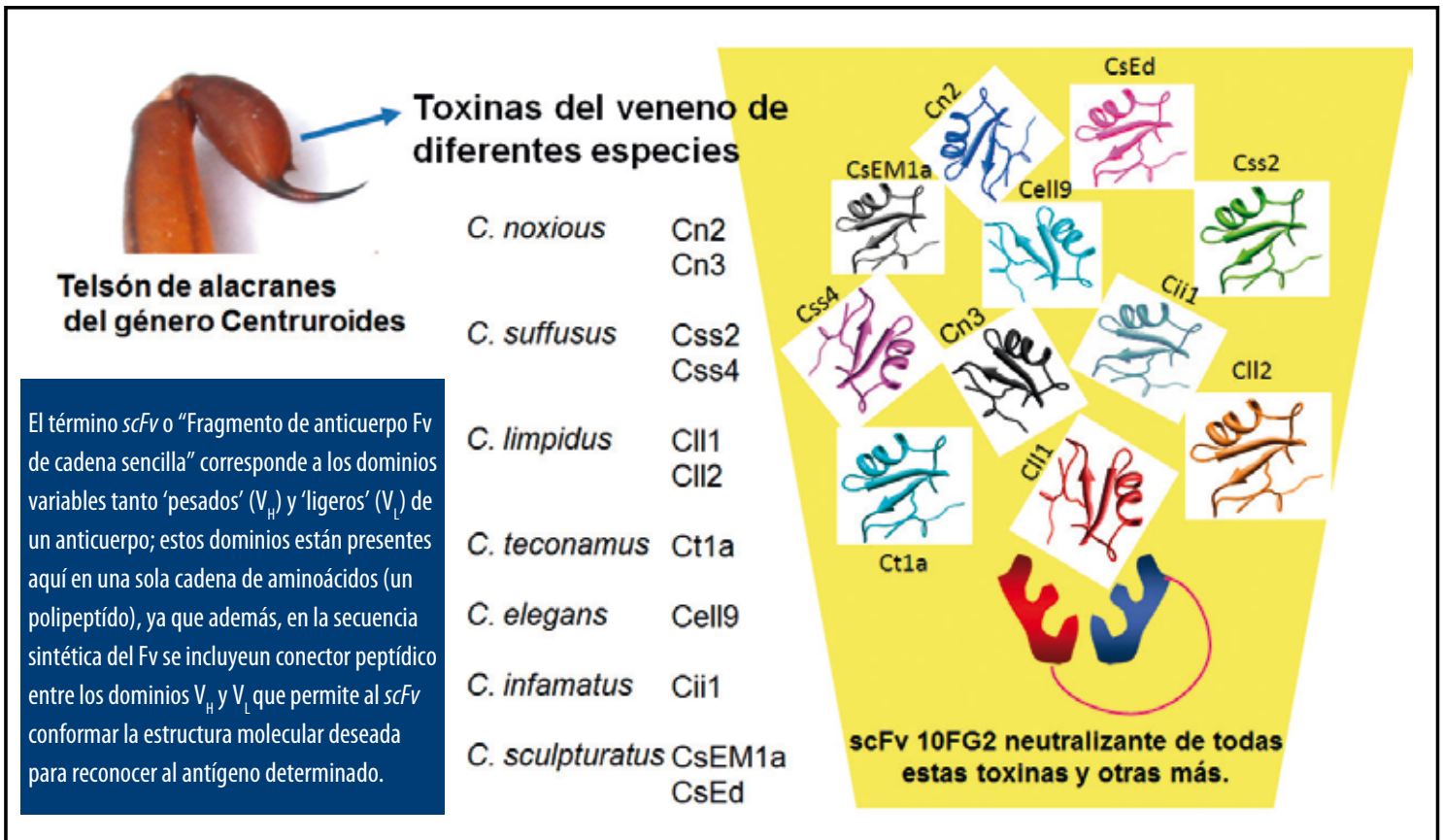
## 1 Nuevo antialacránico de 4<sup>a</sup> generación

La primera de las patentes mexicanas, la No. MX 378114 B, le fue concedida a la UNAM a un grupo de investigación del IBt reconocido por su liderazgo a nivel mundial en generar conocimiento básico y aplicado en el área de Salud, específicamente en vacunas y aplicaciones para el sistema inmune. En esta invención participaron los investigadores Lidia Riaño Umbarila y Lourival D. Possani Postay; el técnico Timoteo C. Olamendi Portugal y los estudiantes Everardo R. Rodríguez Rodríguez, Ilse V. Gómez Ramírez y Jonathan N. Arredondo López; todos ellos liderados por Baltazar Becerril Luján. La patente de esta invención, protege a una composición de antiveneno antialacrán de 4<sup>a</sup> generación, cuya composición incluye a una familia de nuevos anticuerpos humanos recombinantes en forma de fragmentos de cadena sencilla, denominados scFv, por sus siglas en inglés [Fig. 1].

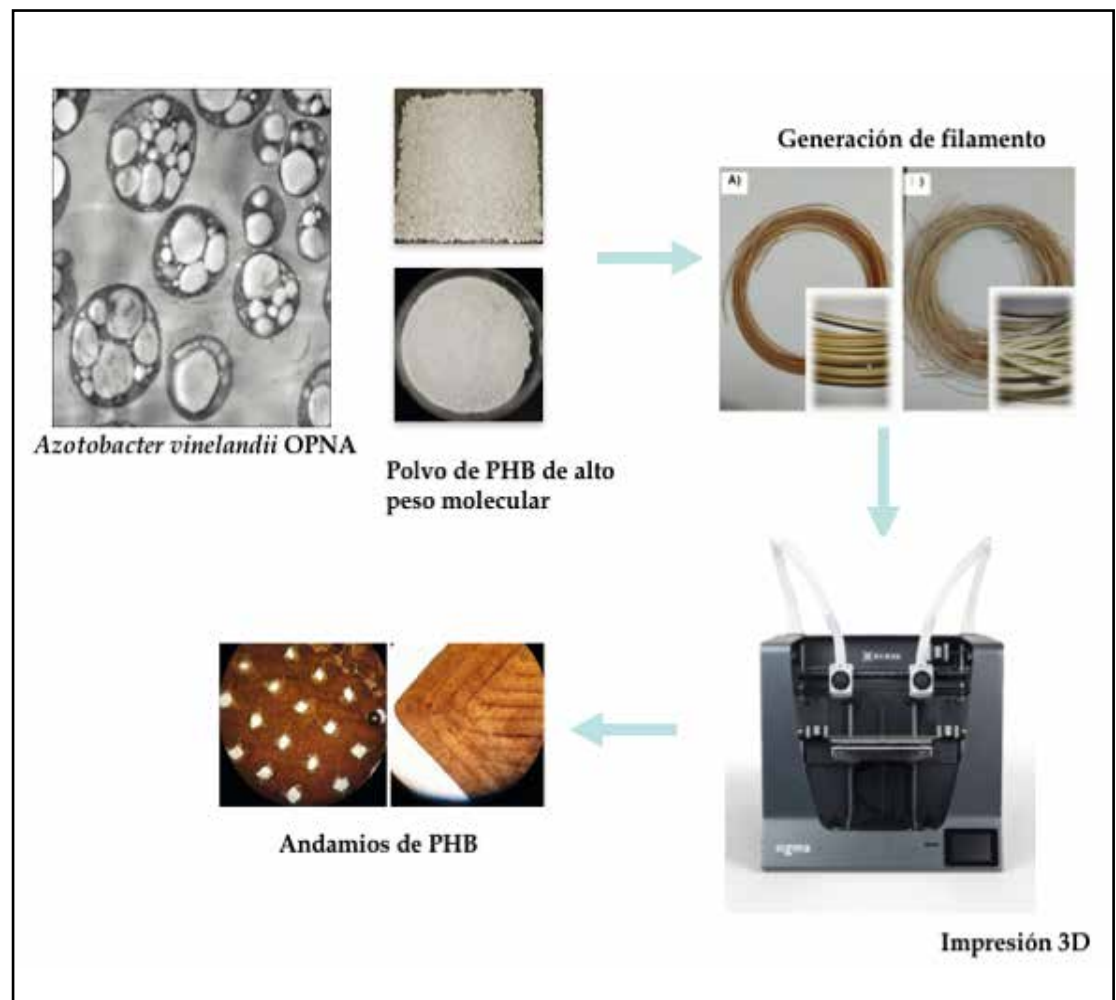
Es de resaltar que una mezcla de dos de los fragmentos de la familia es efectiva para neutralizar los venenos de nueve diferentes especies de alacrán presentes en México (incluyendo *Centruroides noxius*, *C. suffusus suffusus*, *C. limpidus limpidus* y *C. tecomanus*), así como a un número significativo de toxinas de otras especies. Cuando fue probado en ensayos con ratones a nivel de laboratorio, fue capaz de rescatar a estos roedores

de un envenenamiento severo provocado por 3 veces la DL<sub>50</sub> (Dosis Letal Media) de una preparación fresca del veneno entero de *C. noxius* (7.5 µg/ 20 g de ratón) y de *C. suffusus* (26.25 µg/ 20 g de ratón), mostrando tasas de sobrevivencia entre 90 y 100% de los ratones a los que se les inyectó el veneno. Para comercializar esta invención es necesario aún realizar ensayos preclínicos y clínicos para verificar las pruebas de concepto, encaminadas a la validación de este primer antiveneno recombinante de origen humano, contra las picaduras de alacranes presentes en México.

A diferencia de los antivenenos tradicionales —y ahí radica su relevancia— éste podría ser producido biotecnológicamente sin tener que usar animales (típicamente caballos) sometidos a inoculaciones y sangrías. Destaca el hecho que este antiveneno desarrollado por el IBt-UNAM incluirá 3 o 4 fragmentos variantes de esta familia de anticuerpos, que son capaces de neutralizar prácticamente todos los venenos de los alacranes ponzoñosos que habitan en México, país donde se estiman aproximadamente 300 mil accidentes por picadura de alacrán por año, lo que supondría un potencial de comercialización de al menos 600 mil viales del nuevo antiveneno por año.



**Figura 1.** Esquema que muestra los dominios equivalentes de los venenos de diferentes especies de alacranes (*Centruroides* spp., en colores), los cuales son reconocidos por la parte del antiveneno tipo *scFv* construido con la estructura de reconocimiento (representadas aquí como una 'pinza' con una 'E' roja y un '3' azul), unidos por un conector (línea roja), que forma parte de la proteína descrita aquí.



**Figura 2.** Bioplásticos accesibles y versátiles (Pág. siguiente). Elementos en la generación de artículos que utilizan bioplásticos derivados del PHB de alto peso molecular obtenido de cultivos de *Azotobacter vinelandii* (arriba izq.). Con esto se forman filamentos y fibras (arriba der.), para alimentar impresoras 3D (abajo der.), con los cuales se van generando materiales con diferentes patrones para formar estructuras de base ("andamios"), para distintos usos.

## ② Bioplásticos accesibles y versátiles



La segunda de las patentes mexicanas, la No. MX 3750723, le fue concedida a la UNAM a través de un consorcio académico del IBT, que trabaja en investigación aplicada en el área de la Industria Química, en el sector de productos de química orgánica y biopolímeros. Particularmente, esta patente protege un proceso de producción de biopolímeros de poli-hidroxi-butilato (PHB) y en donde participaron los investigadores Carlos F. Peña Malacara, Daniel G. Segura González y E. Guadalupe Espín Ocampo; Tania Castillo Marengo en estancia posdoctoral y el estudiante Andrés García Romero. Esta patente se refiere a un nuevo proceso de fermentación para obtener polímeros de PHB, particularmente las fracciones de alto peso molecular. La ventaja de este proceso es que el PHB se produce durante todas las etapas de cultivo

de una nueva cepa modificada de la bacteria *Azotobacter vinelandii*, denominada OPNA; bajo un proceso 'lote-alimentado' donde se producen y acumulan polímeros de PHB de alto peso molecular, sin tener limitaciones nutricionales durante las diferentes fases de crecimiento de las bacterias. El polímero de PHB que se obtiene en este nuevo proceso, es un poliéster intracelular con propiedades similares al polietileno y al polipropileno. Puede ser empleado como sustituto de los plásticos derivados de la industria petroquímica y tiene la ventaja de ser biodegradable. Otra característica interesante de este polímero, es el hecho de que sus propiedades termomecánicas pueden manipularse al modificar su peso molecular. El PHB que se produce, se caracteriza por ser de un elevado peso molecular (superior a los 1,000 KDa), característica deseada en este tipo de polímeros.

La producción industrial del PHB a partir de procesos de fermentación tiene un costo al menos cinco veces mayor que el costo de producción de los plásticos derivados del petróleo, como el polietileno. Este nuevo proceso de fermentación permite maximizar la concentración y productividad de PHB, empleando un cultivo exponencialmente alimentado, acoplado a pulsos de alimentación, con lo cual es posible alcanzar una concentración de 30 g/L y una productividad global máxima de 0.5 gramos de PHB por L·h, todo ello resultando en un proceso rentable para la producción de PHB a escala comercial. Una ventaja adicional del uso de *A. vinelandii* es que es reconocido como un organismo GRAS (siglas técnico-legales en inglés, que significan 'reconocido generalmente como seguro') [Fig. 2].

---

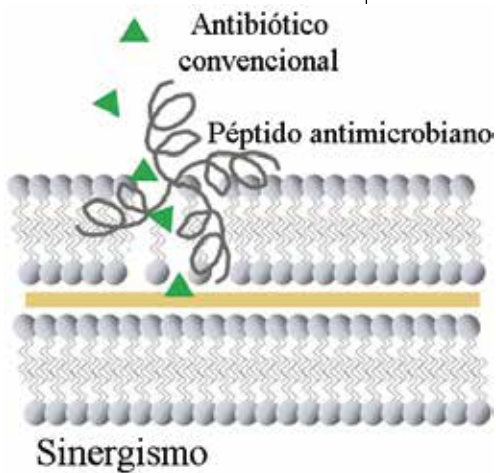
La producción industrial del PHB a partir de procesos de fermentación tiene un costo al menos cinco veces mayor que el costo de producción de los plásticos derivados del petróleo, como el polietileno.

---



### ③ Compuestos peptídicos antimicrobianos

**Figura 3.** Efecto sinérgico de un nuevo antibiótico (estructura anillada en gris), de naturaleza peptídica (cadena de aminoácidos), que permite la entrada y disrupción que ocasionan antibióticos convencionales (triángulos verdes), en las membranas dobles de las bacterias patógenas (esquema de estructura doble de lípidos —con ‘cabezas’ y ‘colas’— separados por otra capa (en amarillo))



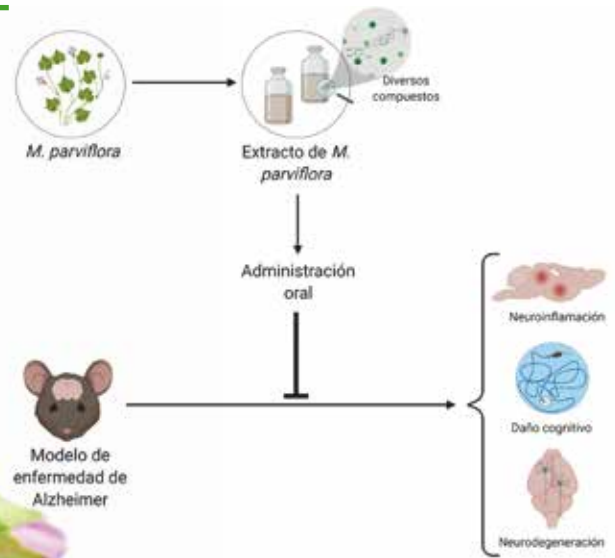
La tercera de las patentes mexicanas, la No. MX 377759, le fue concedida a la UNAM y a Laboratorios Liomont, S.A. de C.V., por la invención que protege una composición de novedosos péptidos (cadenas cortas de aminoácidos) con actividad antibiótica, combinados con antibióticos comerciales. En esta invención participaron los investigadores Lourival D. Posani, Gerardo Corzo e Iván Arenas del IBt-UNAM, así como Oliver D. Walls y Ramón Rodríguez de la empresa Liomont. Esta invención fue posible gracias a la vinculación industrial de un grupo de investigación del IBt, que

es identificado por su liderazgo en desarrollos del área de Salud (dentro del sector de antibióticos para infecciones bacterianas), directamente con esta empresa mexicana, que es líder en la producción nacional de antibióticos.

En esta patente se describe la actividad sinérgica de péptidos sintéticos, diseñados a partir de péptidos naturales aislados del veneno de alacranes que, combinados con antibióticos comerciales disponibles en el mercado, muestran efectividad para el control *in vitro* del crecimiento bacteriano y asimismo, se protegen composiciones farmacéuticas de mezclas adecuadas para el control o eliminación de bacterias que causan enfermedades graves en humanos. La resistencia a los antibióticos de varios patógenos ha aumentado debido a su uso indiscriminado, tanto en la práctica clínica

como en la automedicación. Esta creciente resistencia ha motivado la búsqueda de nuevos compuestos o estrategias capaces de inducir o aumentar la toxicidad a dichos organismos (ver *BiotecMov* Nos. 14 y 17). Una opción original para disminuir el problema de resistencia bacteriana a los antibióticos actuales son las composiciones usando antibióticos comerciales existentes y combinándolos con nuevos antibióticos de origen peptídico. En esta invención se exploró el efecto de las composiciones de éstos nuevos péptidos, combinados con antibióticos comerciales, contra *Staphylococcus aureus* (causante de neumonía, endocarditis y osteomielitis), *Pseudomonas aeruginosa* (causante de neumonía y sinusitis) y *Escherichia coli* (que produce diarrea hemorrágica) [Fig. 3].

## 4 Extractos vegetales contra síntomas del Alzheimer



**Figura 4.** Prueba de concepto del efecto del extracto hidroalcohólico de *Malva parviflora* sobre algunos efectos de la Enfermedad de Alzheimer en ratones como modelo experimental.

La cuarta de las patentes mexicanas, la No. MX 377931, le fue concedida a la UNAM junto con el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), para proteger la invención de un extracto hidroalcohólico caracterizado y estandarizado de plantas de malva (*Malva parviflora*) y su uso para prevenir y/o tratar síntomas de la enfermedad de Alzheimer. En esta invención participaron los investigadores Leonor Pérez Martínez y Gustavo Pedraza Alva del IBt-UNAM, así como Jaime Tortoriello García, J. Enrique Jiménez Ferrer, Alejandro Zamilpa Álvarez e Itzia Jiménez Ferrer Carrillo, del IMSS.

La enfermedad de Alzheimer (EA) se define como un padecimiento neurodegenerativo de carácter progresivo, irreversible y mortal, que desemboca en la deficiencia de las capacidades de quie-

nes la padecen para realizar sus actividades cotidianas. Hacia etapas finales de la enfermedad, se presentan síntomas psiquiátricos y problemas del comportamiento. Sus principales rasgos clínicos son el deterioro de la memoria a corto plazo; afasia (pérdida del habla), apraxia (imposibilidad de realizar movimientos coordinados), agnosia (pérdida de la facultad de reconocer a personas o cosas), una reducción en la capacidad de juicio y toma de decisiones, disminución en la capacidad de orientación espacio-temporal, además de modificaciones en el estado anímico, alteraciones psicóticas y conductuales. A la fecha no se conoce tratamiento efectivo ni métodos de diagnóstico temprano contra esta enfermedad. Su prevalencia es del 10 % en personas mayores de 65 años y 40 % en personas mayores de 80 años.

La patente se refiere al extracto hidroalcohólico de la *M. parviflora*, el método para su producción, sus composiciones farmacéuticas y su uso en la prevención y/o tratamiento de síntomas asociados a trastornos neurológicos crónico-degenerativos tales como la demencia crónico-degenerativa, particularmente la EA, incluyendo el déficit cognitivo y el déficit motor. En pruebas en ratones que, por mutaciones inducidas desarrollan la EA, se observó una clara mejoría en aquellos individuos a los que se les administró el extracto de la *M. parviflora*, tanto en pruebas bioquímicas específicas, como en aquellas para valorar el déficit cognitivo y el déficit motor de los animales [Fig. 4]. Esta patente se encuentra disponible para su licenciamiento para la producción comercial del extracto.



## 5 Mejores bioinsecticidas

La patente protege ácidos nucleicos (ADNc) que codifican para polipéptidos (cadenas largas de aminoácidos) variantes, que tienen actividad de control bioquímico contra insectos plaga, incluidos Lepidópteros (orugas de mariposas) y Dípteros (diferentes tipos de mosquitos y moscas).

La quinta y última patente fue concedida a la UNAM por la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos, con el No. US10,793,611 B2. En esta invención participaron los investigadores M. Alejandra Bravo de la Parra y Mario Soberón Chávez. Esta patente también se desarrolló en vinculación con la industria, generándose en el marco de un Convenio de Colaboración con una importante empresa multinacional, con la que colabora el grupo del IBt líder en el área Agroindustrial (en particular en el sector de productos para el control de plagas de cultivos agrícolas).

La patente protege ácidos nucleicos (ADNc) que codifican para polipéptidos (cadenas largas de aminoácidos) variantes, que tienen actividad de control bioquímico contra insectos plaga, inclui-

dos Lepidópteros (orugas de mariposas) y Dípteros (diferentes tipos de mosquitos y moscas). Se han reportado trece de las superfamilias de Lepidópteros con especies que constituyen plagas para cultivos agrícolas de relevancia económica. Específicamente, se protegen las construcciones de ADN que codifican para polipéptidos (toxinas) variantes de la toxina Cyt1A, sus formulaciones como bioinsecticidas, microorganismos modificados genéticamente con esos ácidos nucleicos y plantas transformadas que contengan alguno de los ácidos nucleicos protegidos por esta patente. Estas composiciones se pueden usar junto a otras estrategias para controlar plagas, particularmente plagas de Dípteros y Coleópteros (escarabajos), ya que Cyt1Aa ha mostrado ser

tóxica hacia algunas especies de este orden de insectos.

En la literatura agrícola se han reportado diferentes plagas de maíz incluyendo a coleópteros *Diabrotica virgifera virgifera* (larvas de 'dorado') que se alimentan de la raíz y es actualmente la principal plaga de maíz en los EEUU. *Diabrotica* ha desarrollado resistencia a toxinas Cry3 que se expresan en maíces transgénicos, pero es susceptible a Cyt1Aa. La utilización de la toxina Cyt1A en cultivos GM para el control de esta plaga, no es factible por su toxicidad relativamente baja; por otra parte, la actividad hemolítica de esta proteína impide su registro para su uso como bioinsecticida. No obstante, las variantes de las toxinas Cyt protegidas en esta patente no mostraron actividad hemolítica y son significati-



Larva

Escarabajo

*Diabrotica virgifera virgifera*  
(Gusano de la raíz del maíz)

**Figura 5.** Imágenes de la forma larva (izq.) y adulto (der.) del escarabajo *Diabrotica virgifera virgifera* (doradilla o Western corn rootworm). Las larvas o gusanos, que atacan la raíz de cultivos como el maíz (rizófagas), pueden ser controladas con la versión modificada del bioinsecticida Cyt1Aa descrita en la patente.

vamente más tóxicas para las diabroticas, incluyendo a las poblaciones resistentes a las toxinas Cry3 [2], lo que posibilita el uso de estas toxinas en maíces transgénicos para el control de esta importante plaga agrícola [Fig. 5]. Por el lado de los Dípteros, algunas familias son de interés (*Tipulidae*, *Bibionidae*, *Tephritidae*, *Anthomyzidae*, *Agromyzidae* y ocasionalmente *Sciaridae* y *Chloropidae*), porque comprenden especies que constituyen plagas de moscas que dañan gravemente diferentes tipos de frutos como la ciruela, melocotón, guayaba, mango, naranja, limón, caqui (pérsimo), pitahaya, cerezas, manzanas, etc., o porque son vectores que transmiten diversos patógenos o parásitos que ocasionan enfermedades en humanos y animales. Las enfermedades transmitidas por mosquitos

son un problema mundial de salud pública humana y de animales domésticos y, considerando su importancia para el combate contra este tipo de plagas, esta patente fue licenciada a una empresa multinacional con la infraestructura adecuada para su producción.

El otorgamiento de estas patentes es de gran importancia para el IBt-UNAM, pues contribuyen a consolidarlo como un importante desarrollador de biotecnologías, modernas, competitivas y a ser visto como un socio estratégico para empresas, nacionales e internacionales. Asimismo, la protección que otorgan las patentes, le permite dar mayor certeza a las empresas, al usar tecnologías desarrolladas en el Instituto.

Contacto: [mario.trejo@ibt.unam.mx](mailto:mario.trejo@ibt.unam.mx)

#### Referencias

1. *Biotecnología en Movimiento*, No. 4, pp. 16-17; No. 10, pp. 13-16; No. 21, pp. 24-30.
2. Bravo A, J López-Díaz, T Yamamoto, K Harding, J-J Zhao, G Mendoza, J Onofre, M Torres, ME Nelson, W Gusui & M Soberón (2018) Control of susceptible and mCry3A resistant corn rootworm larvae with a non-hemolytic *Bacillus thuringiensis* Cyt1Aa mutant. *Scientific Rep* 8: 17805.

El M.C. Martín Patiño y el Ing. BQI y M.A. Mario Trejo Loyo, pertenecen a la Secretaría Técnica de Gestión y Transferencia de Tecnología, dentro de la Secretaría de Vinculación del IBt-UNAM.

El otorgamiento de estas patentes es de gran importancia para el IBt-UNAM, pues contribuyen a consolidarlo como un importante desarrollador de biotecnologías, modernas, competitivas y a ser visto como un socio estratégico para empresas, nacionales e internacionales.