

## Procedimiento de regulación de la producción de proteínas heterólogas controlada por derivados del ácido salicílico en microorganismos asociados a organismos superiores

▶ **Inventores:**  
Ángel Cebolla Ramírez, José Luis Royo Sánchez-Palencia, y Eduardo Santero Santurino

▶ **Titular:** Universidad Pablo de Olavide

▶ **Descripción**

La presente invención describe un **método por el cual se puede controlar la expresión de proteínas de interés en microorganismos** usando un **sistema de expresión de los genes responsables de dichas proteínas** que es **regulado e inducible por la presencia de derivados de salicilato**, siendo de preferencia el **ácido acetil salicílico** por su seguridad toxicológica en células.

El sistema puede establecerse en bacterias que se hospedan o infectan células de organismos eucarióticos, incluyendo humanos. Por ejemplo puede usarse en bacterias patógenas atenuadas como Salmonella, pudiendo inducirse una vez hospedada en la célula eucariótica por concentraciones de aspirina dentro del rango de seguridad farmacológica.

▶ **Necesidad o problema que resuelve**

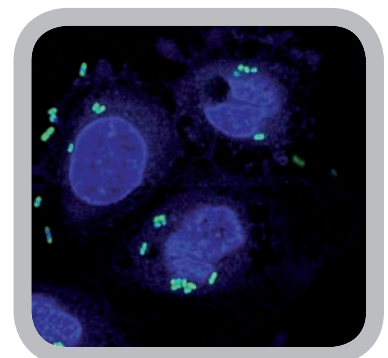
- Esta invención permite una **producción eficiente de proteínas de forma duradera**, esto es, se puede utilizar un mismo cultivo bacteriano para fabricar grandes cantidades de proteínas durante un largo período de tiempo.
- El sistema es **inducible** por ácido acetil salicílico, es decir, **por aspirina**, lo que ha permitido derivar su aplicación hacia el campo de la Biomedicina. Es decir, podría emplearse en la **fabricación programada de fármacos en el interior del cuerpo animal**.
- Aún hay que seguir investigando para producir proteínas capaces de ser fabricadas a voluntad dentro de las células de un animal, y eventualmente de un humano en un futuro. Esto podrá tener **extraordinarias aplicaciones en Biomedicina**. Se podrá aplicar por ejemplo, en el **diseño de vacunas vivas o también como agentes terapéuticos**.

▶ **Aspectos Innovadores/Ventajas competitivas**

- Las células bacterianas mantendrán su viabilidad y estado físico al tener silenciada la expresión de los genes externos.
- La administración del fármaco permitiría la inducción cuando se quisiera, de la expresión de genes externos en la bacteria.
- El tropismo de algunas bacterias por ciertos tejidos u órganos puede ser usada para incrementar la concentración local de las proteínas recombinantes.
- El sistema de expresión puede controlar la producción in situ de biomoléculas para investigación, y como sistema de liberación controlada de biofármacos, por ejemplo controlar la expresión de antígenos o proteínas antitumorales.

▶ **Tipos de empresas interesadas**

- Unidades/Centros de investigación
- Laboratorios de Biomedicina
- Empresas farmacéuticas que hacen I+D



## Control de la expresión génica mediante el uso de un atenuador de la transcripción

▶ **Inventores:**  
Eduardo Santero Santurino, Ángel Cebolla Ramírez, y José Luís Royo Sánchez-Palencia

▶ **Titular:** Universidad Pablo de Olavide

▶ **Descripción**

Se trata de un sistema que permite **controlar en bacterias la expresión inducida** por **ácido acetyl salicílico** de **genes externos** que tienen una función de interés. Además de que **permite fijar el momento de producción masiva de las proteínas codificadas por los genes de interés al añadir aspirina**, el **atenuador** que incorpora la patente permite **reducir al mínimo la producción de proteínas en los momentos no deseados**, evitando así posibles efectos deletéreos en la célula.

▶ **Necesidad o problema que resuelve**

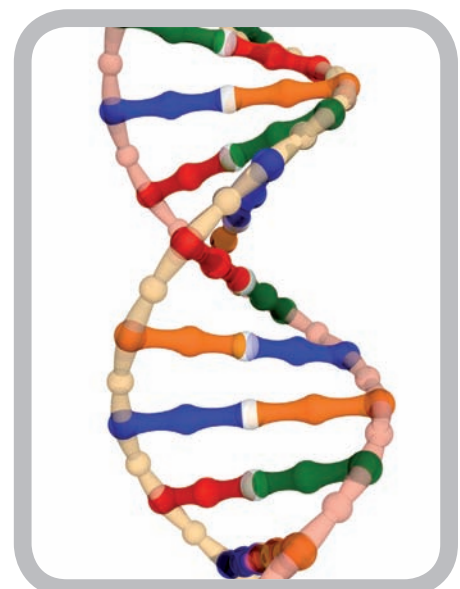
- La patente permite que aumente la capacidad de expresión de genes para **producir de forma masiva proteínas de interés en un mismo cultivo bacteriano durante un largo período de tiempo, sólo con el uso de la aspirina.**
- Además, la invención permite mantener unos bajísimos niveles de producción en ausencia de aspirina, **gracias a un “atenuador”, evitando posibles efectos deletéreos en la célula hospedadora** (se logran disminuir los niveles de expresión más de un orden de magnitud), **sin comprometer la capacidad original de producir niveles máximos de expresión con aspirina.**

▶ **Aspectos Innovadores/Ventajas competitivas**

- Como el sistema de expresión es inducible por ácido acetyl salicílico, **se podría derivar su aplicación hacia el campo de la Biomedicina.** Es decir, podría emplearse en la **fabricación programada de fármacos en el interior del cuerpo animal a través de bacterias.**
- Aún hay que seguir investigando para producir proteínas capaces de ser fabricadas a voluntad dentro de las células de un animal, y eventualmente de un humano en un futuro. Esto podrá tener **extraordinarias aplicaciones en Biomedicina.** Se podrá aplicar por ejemplo, en el **diseño de vacunas vivas o también como agentes terapéuticos.**
- El sistema de expresión puede controlar la producción in situ de biomoléculas para investigación, y como sistema de liberación controlada de biofármacos, por ejemplo controlar la expresión de antígenos o proteínas antitumorales.

▶ **Tipos de empresas interesadas**

- Empresas biotecnológicas
- Unidades/Centros de investigación
- Laboratorios de Biomedicina
- Empresas farmacéuticas que hacen I+D



## Sistemas de expresión heteróloga para análisis funcional de genotecas metagenómicas

▶ **Inventores:**  
Laura Terrón González, Cristina Limón Mortes, y Eduardo Santero Santurino

▶ **Titular:** Universidad Pablo de Olavide

▶ **Descripción**

La invención consiste en un **sistema para clonar ADN y facilitar la expresión de genes que no se expresan** por ellos mismos, **en las bacterias que albergan la biblioteca metagenómica**, lo que **maximiza la detección de las funciones que antes quedaban sin identificarse**.

▶ **Necesidad o problema que resuelve**

- Las bibliotecas metagenómicas almacenan ADN de bacterias que se encuentran en un ambiente determinado y permiten el análisis de funciones codificadas en sus genomas independientemente del cultivo de esas bacterias, obviando así las dificultades encontradas en el cultivo en laboratorio de determinados microorganismos. No obstante, estas librerías tienen la limitación de que la mayor parte de los genes no se expresan en cualquier bacteria huésped particular seleccionada para la clonación, y sus funciones permanecen silenciadas y sin detectar. La presente invención **maximiza las posibilidades de expresar cualquier gen presente en la biblioteca metagenómica, y la detección de las funciones que codifican**.
- La patente **facilita descubrir nuevas proteínas con funciones conocidas, nuevas proteínas con funciones novedosas, proteínas conocidas con funciones únicas y productos naturales novedosos** que tienen actividades útiles en la **medicina, agricultura o industria**. Por ejemplo esta patente podría aplicarse para detectar funciones en Biotocatálisis.
- La información que proporcionan las librerías metagenómicas y el potencial de esta patente **enriquece el conocimiento y las aplicaciones prácticas en campos como la industria, la investigación terapéutica o el medio ambiente**.

▶ **Aspectos Innovadores/Ventajas competitivas**

- Se trata de un sistema de expresión que ofrece la posibilidad de **identificar genes de interés que no se expresan por ellos mismos** en las bacterias que albergan la biblioteca metagenómica, permitiendo así la **detección de las funciones que codifican, que de lo contrario permanecerían silenciadas**.
- La invención da como resultado **un mayor número de clones metagenómicos** que presentan una función concreta de interés para una biblioteca metagenómica dada.
- **Se amplía el potencial de la Metagenómica** (campo de la Microbiología en el que se persigue obtener secuencias del genoma de los diferentes microorganismos, bacterias en este caso, que componen una comunidad, extrayendo y analizando su ADN de forma global).

▶ **Tipos de empresas interesadas**

- Unidades/Centros de investigación
- Empresas biotecnológicas
- Empresas que hacen I+D, vectores de clonación, terapia génica, etc.



## Levaduras modificadas genéticamente con capacidad de flotación en un medio líquido. Procedimiento de obtención y uso de las mismas

▶ **Inventores:** José Ignacio Ibeas Corcelles, Ramón Ramos Barrales, Juan Jiménez Martínez y Manuel Fidalgo Merino

▶ **Titulares:** Universidad Pablo de Olavide y Osborne Distribuidora, S.A

▶ **Descripción**

La presente invención consiste en lograr el **crecimiento de un biofilm (flor del vino), controlar la cantidad y calidad** empleando **hongos o levaduras que poseen dicha capacidad**, o bien **que de forma natural no la poseen pero que se les confiere**.

▶ **Necesidad o problema que resuelve**

- Posibilidad de **inducir, controlar y mejorar la cantidad y calidad de un biofilm** de levadura **garantizando el control en la crianza biológica**, así como el rápido desarrollo de mas velo de flor para nuevas inoculaciones de botas y reposiciones de la flor.
- El que la levadura industrial crezca en superficie produciendo un biofilm propicia un **método simple, eficaz, rápido y de bajo costo para separar la levadura** del medio líquido donde crece por simple recolección de esta levadura agregada en la superficie.
- Permite dirigir el **diseño de drogas específicas contra patógenos humanos** que se protegen de los antibióticos por este biofilm, al conocer las proteínas implicadas en su desarrollo.
- La posibilidad de producir biofilms con **levaduras** permite considerar estos microorganismos como **alternativa a bacterias en sistemas ambientales acuáticos**.

▶ **Aspectos Innovadores/Ventajas competitivas**

- El biofilm formado de esta invención proporciona un **mejor aislamiento del vino contenido en la bota evitando así su oxidación, acelera el metabolismo del vino** y por tanto la **aparición de los componentes organolépticos** característicos del vino fino.
- Además el procedimiento de obtención **mejora la estabilidad del propio biofilm en los meses de verano** y en caso remoto de pérdida, permite una **rápida regeneración** a partir de las levaduras supervivientes o a partir de inóculos crecidos en laboratorio e introducidos en las botas.
- La patente permite que **hongos y levaduras no formadores de biofilm adquirieran esta capacidad**.
- La patente permite obtener cepas que lleven a cabo el proceso fermentativo o metabólico en forma de biofilm en la interfase líquido-aire, de manera que una vez llevada a cabo la fermentación se elimina el medio usado por la parte inferior del fermentador y se bombea medio nuevo, sin **necesidad de retirar el hongo o la levadura ni afectar a su crecimiento consiguiendo así un cultivo continuo de alto rendimiento**.
- **S. cerevisiae es el hongo mas estudiado desde todos los puntos de vista**. Debido a que la formación de biofilms en otros hongos e incluso en bacterias comparte muchos elementos comunes con *S. cerevisiae*, el empleo de este último como organismo modelo puede proporcionar gran cantidad de información.

▶ **Tipos de empresas interesadas**

- Bodegas vitivinícolas
- Empresas alimenticias
- Empresas farmacéuticas
- Depuradoras de aguas residuales
- Organismos con competencia medioambiental



## Un método para enriquecer nematodos para su uso en Acuicultura y Acuariofilia mediante la utilización de microorganismos

▶ **Inventores:** Manuel Jesús Muñoz Ruiz, David Guerrero-Gómez y Javier Porta Pelayo

▶ **Titular:** Universidad Pablo de Olavide

▶ **Descripción**

La presente invención se refiere al **uso del nematodo *Caenorhabditis elegans*** como alimento vivo en la cría larvaria de especies de acuicultura y acuariofilia, enriquecido en ácidos grasos esenciales a través de la alimentación con microorganismos que los producen. *C. elegans* representa una serie de **ventajas excepcionales** respecto a la tradicional alimentación con artemia y rotífero, pues **permite el diseño de un alimento ajustado a las necesidades de la alimentación larvaria en acuicultura.**

▶ **Necesidad o problema que resuelve**

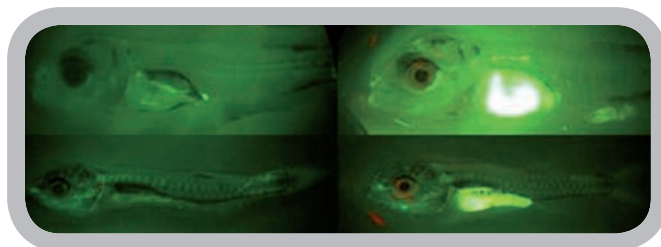
- Esta patente permite que el nematodo ***C.elegans***, enriquecido en ácidos grasos esenciales mediante la alimentación con bacterias que los producen, **sirva de alimento en la fase larvaria de especies acuícolas cultivadas.** En la actualidad la especie más utilizada en acuicultura es el crustáceo artemia que no se cultiva y se captura en grandes lagos salados, por lo que su disponibilidad es muy fluctuante y su precio elevado.
- Los nematodos también pueden ser usados para **formar parte de piensos para engorde de organismos de interés en acuicultura**, una vez que superan el estadio larvario. En la actualidad los piensos están compuestos de harinas de pescado que provienen de la actividad pesquera, por lo que la actividad de la acuicultura no es sostenible desde el punto de vista medioambiental. Además para peces que requieren dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados los piensos tienen que elaborarse con organismos marinos como algas o fitoplancton, que aunque sí puedan cultivarse, son difíciles de incorporar a la dieta de la mayoría de los peces de interés en acuicultura pues son carnívoros.
- La invención podría ser **aplicada también a otros nutrientes, vitaminas, carotenos, hormonas, antibióticos, factores de crecimientos u otros compuestos que el nematodo no lleve de forma natural.**

▶ **Ventajas/Aspectos Innovadores/Ventajas competitivas**

- **Dietas a la carta:** *C. elegans* es una de las especies modelo más estudiadas que junto con la plasticidad que presenta, permiten ofertar una solución personalizada para las necesidades que tenga cada acuicultor. Por ejemplo *C. elegans* puede servir como **vector para el aporte vitamínico e incluso fortalecimiento del sistema inmunológico.**
- La artemia es un recurso natural sobreexplotado y su disponibilidad representa un punto limitante en acuicultura. *C. elegans* representa un **alimento alternativo y sostenible que reduce la costosa dependencia del acuicultor al inestable mercado internacional de artemia.** Además la artemia salina es una especie invasora con un importante impacto sobre los ecosistemas y sin embargo el nematodo ***C. elegans* es una especie descrita en la península.**
- La optimización del cultivo de *C. elegans* podría permitir obtener un **producto de calidad a un precio sustancialmente menor** que la artemia.
- La artemia es un importante vector de patologías en acuicultura por lo que *C. elegans* podría ayudar a **reducir las patologías y el tráfico de organismos patógenos entre países.**
- Los expertos responsables han conseguido cultivar larvas de peces de agua dulce (pez zebra) y larvas de dorada y lubinas, alimentándolos exclusivamente con estos nematodos.

▶ **Tipos de empresas interesadas**

Empresas del sector de la acuicultura y la acuariofilia



Cultivo de *Moritella Marina* en suero lácteo

▶ **Inventores:** Manuel Jesús Muñoz Ruiz, David Guerrero-Gómez

▶ **Titular:** Universidad Pablo de Olavide

▶ **Descripción**

La presente patente se refiere a un protocolo para el **cultivo de la bacteria marina *Moritella marina* en suero lácteo**, un **subproducto que procede de la industria láctea como la quesera, y que resulta muy contaminante**.

▶ **Necesidad o problema que resuelve**

- **Aprovechamiento del suero lácteo** que es un subproducto que procede de industrias de productos y derivados lácteos que hace sus vertidos altamente contaminantes por la cantidad de materia orgánica que contiene y la alta demanda biológica de oxígeno.
- **Reducción del coste del proceso de descontaminación de los vertidos de la industria láctea**, ya que la presencia de suero lácteo en los vertidos supone un costoso proceso de descontaminación.
- *Moritella marina* es una bacteria productora de forma natural de un ácido graso imprescindible para las dietas de la mayoría de las especies marianas que se cultivan en Acuicultura. **Esta bacteria podría servir para el enriquecimiento en ácidos grasos esenciales del nematodo *C.elegans*, para que éste sirva de alimento vivo para larvas de peces y empleado en la fabricación de piensos de engorde.**

▶ **Aspectos Innovadores/Ventajas competitivas**

- **Los investigadores responsables han patentado además un método para enriquecer el nematodo *C. elegans* para su uso en acuicultura y acuariofilia** mediante la utilización de microorganismos.
- Y es que actualmente la cría larvaria de peces de agua marina se basa en la utilización de rotífero y artemia, pero ***C. elegans* representa una serie de ventajas excepcionales que permiten el diseño de un alimento ajustado a las necesidades de la alimentación larvaria en acuicultura.**
- Hay que señalar que se han conseguido cultivar larvas de peces de agua dulce (pez zebra) y larvas de dorada y lubinas, alimentándolas exclusivamente con estos nematodos.

▶ **Tipos de empresas interesadas**

- Empresas de la industria láctea: industria quesera, productores de leche, empresas productoras de helados, yogurt, natillas, mantequilla, etc.
- Empresas del sector de la acuicultura y la acuariofilia

