

Dr. Carlos Malpica L.  
Kina Biotech S.L. Parque Tecnológico de Bizkaia.  
Edificio 801A. 48160 Derio  
E-mail: kinabiotech@terra.es

Dr. Julio Font y Naiara de Paz  
Noray Bioinformatics S.L. Parque Tecnológico de  
Bizkaia. Edificio 801A. 48160 Derio  
E-mail: info@noraybio.com

Las empresas farmacéuticas y cosméticas sufren en la actualidad de una **carencia generalizada de nuevos principios activos**, por lo que se enfrentan a retos muy importantes a la hora de llevar nuevos fármacos al mercado que les aseguren una ventaja competitiva. El Parque Nacional de Bahuaja-Sonene y la Reserva Natural de Tambopata en Perú son una fuente de biodiversidad prácticamente inexplorada y por ese motivo se eligieron como destino para un nuevo proyecto, certificado por el Programa IBEROEKA del CYTED, que incluía el desarrollo de bibliotecas químicas de plantas.

## Nueva herramienta bioinformática para la **bioprospección vegetal** y descubrimiento de principios activos

De la necesidad de gestionar adecuadamente toda la información generada en este proyecto, surgió la oportunidad de desarrollar un software, denominado VIOGEN, que garantizará la integración, mantenimiento y gestión adecuada de toda la información, así como el acceso a los datos y la comunicación con clientes a través de Internet. La herramienta desarrollada puede ser de gran utilidad para otras empresas y centros de investigación que desean maximizar su potencial en el área de descubrimiento de principios activos.

### Bioprospección vegetal

Desde los orígenes de la civilización, las plantas ha sido siempre una fuente tradicional de nuevos fármacos. Hoy la búsqueda de nuevos fármacos incluye también la búsqueda de moléculas derivadas de la biodiversidad microbiana, así como también, de la diversidad de moluscos y otros organismos marinos. Sin duda la mayor apuesta de la industria en la última década ha sido por la química combinatoria<sup>1</sup>. A pesar de ello, si la bioprospección vegetal representa todavía el 10% de los esfuerzos de descubrimiento de nuevos fármacos, es por que todavía no ha rendido un grado de diversi-

dad química estructural comparable a la que se encuentra en la naturaleza.

La bioprospección se inscribe en la fase de descubrimiento, primera etapa del desarrollo de nuevos productos farmacéuticos, cosméticos y nutracéuticos. Esta primera etapa puede ser pre-dirigida o sistemática. El descubrimiento pre-dirigido se basa en conocimientos médicos tradicionales relativos al empleo de sustancias naturales para el tratamiento de una enfermedad. El descubrimiento sistemático se realiza a partir de la recolección sistemática de muestras procedentes de un área de biodiversidad determinada y el empleo de las mismas en ensayos terapéuticos. La bioprospección vegetal consiste en la recolección sistemática de material vegetal, extracción y fraccionamiento de la diversidad química, y tamizado funcional de los extractos para usos terapéuticos (utilizando bioensayos o ensayos químicos). La elucidación o caracterización química de principios activos completa la fase de descubrimiento.

Las empresas farmacéuticas enfrentan retos muy importantes a la hora de llevar nuevos fármacos al mercado. Bristol-Myers Squibb ha tenido éxito con Taxol (paclitaxel), un fármaco para el tratamiento del cáncer deri-

vado del Pacific yew (*Taxus brevifolia*). Sin embargo, el producto alcanzó el mercado sólo después de 22 años de investigación durante los cuales se evaluaron 35.000 muestras de cerca de 12.000 especies. En la actualidad la mayoría de las empresas del sector sufren de una falta de principios activos en el "pipeline" que replacen fármacos cuyas patentes caducarán en los próximos cinco años dejando un vacío global de ingresos anuales de cerca de 20.000 millones de dólares.

Para realizar actividades de bioprospección es preciso formalizar el acceso a los recursos genéticos que se pretende estudiar. La Convención de las Naciones Unidas sobre Diversidad Biológica fue suscrita en Río de Janeiro en 1992 para asegurar el compromiso de los países en la conservación de la diversidad biológica y aspirar a compartir de una manera equitativa con los países en desarrollo los beneficios derivados de la explotación comercial de los recursos genéticos. El Protocolo de Río y las conferencias que se han venido desarrollando con posterioridad han impulsado la materialización de los principios de acceso a recursos genéticos a nivel nacional.

Las empresas que operan en las etapas tem-

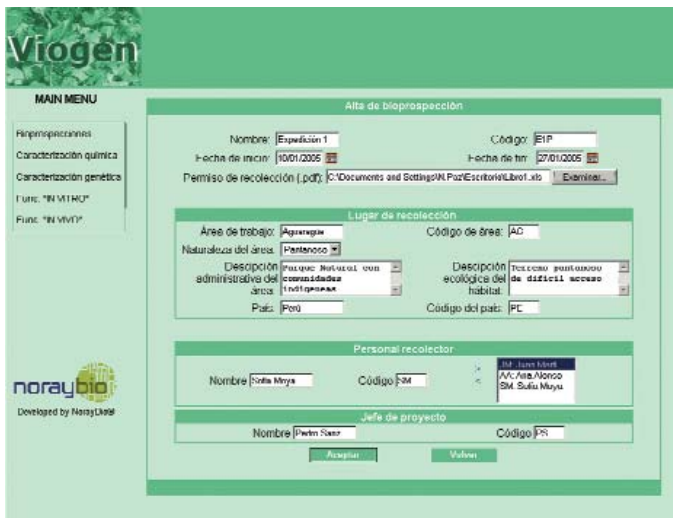


Figura 1. Esquema general del software VIOGEN

pranas de la cadena de valor<sup>2</sup> de la industria farmacéutica comparten algunos aspectos en común a pesar de explorar fuentes diferentes de biodiversidad. Todas ellas actúan como intermediarios entre los proveedores de material vegetal, instituciones de países soberanos de sus recursos genéticos, y la industria, facilitando la identificación de compuestos activos para determinadas áreas terapéuticas. El empleo de herramientas bioinformáticas facilita la gestión de un alto volumen de información para la consecución del proyecto de descubrimiento.

### El proyecto VIOGEN

Los países de la Comunidad Andina de Naciones (CAN), Bolivia, Colombia, Ecuador, Perú, y Venezuela, cuentan con una proporción considerable de la biodiversidad mundial - estimada en un 25% de la biodiversidad mundial en lo referente al reino vegetal - algunos de ellos conservan todavía grandes extensiones de bosques naturales originales. Esta situación condujo a la formulación de la decisión 391 del llamado Acuerdo de Cartagena firmado en 1996 que describe un régimen común para el acceso de recursos naturales de los países andinos. Esta norma supranacional abre las puertas a la contractualización del acceso a recursos genéticos en los países de la CAN, entre ellos el Perú.

El proyecto VIOGEN fue propuesto al programa IBEROEKA del CYTED por Kina Biotech y Noray Bioinformatics (NorayBio), empresas biotecnológicas situadas en el Parque Tecnológico de Bizkaia. Después de obtener la certificación correspondiente, el proyecto fue financiado parcialmente por el programa PROFIT del Ministerio de Educa-

ción y Ciencia. El proyecto tiene por objeto la valorización de recursos naturales del Parque Nacional de Bahuaja-Sonene y Reserva Natural de Tambopata de Perú, mediante el empleo de herramientas biotecnológicas en respuesta a una necesidad industrial de nuevos compuestos activos en las industrias cosmética y farmacéutica.

La novedad de este proyecto reside en el desarrollo de procesos bioquímicos (que conducen al desarrollo de bibliotecas químicas) y moleculares (que conducen al desarrollo de bibliotecas génicas) para la caracterización de muestras derivadas de una fuente de biodiversidad prácticamente explorada. Igualmente, en el proyecto se planteó el desarrollo de una plataforma informática operativa en Internet para la gestión y trazabilidad integral de la información generada a lo largo de todo el proceso de valorización, desde las etapas de bioprospección hasta las bibliotecas génicas y químicas.

### Diseño de la herramienta informática

Las campañas de bioprospección aportan una gran cantidad de datos que abarcan desde la caracterización botánica de las muestras vegetales recolectadas, procesos de extracción y fraccionamiento de las muestras, características físico-químicas de los nuevos principios activos extraídos de las plantas, e información sobre el posible efecto terapéutico de las nuevas moléculas. Mantener la trazabilidad de todos los datos y realizar una adecuada gestión de toda la información es fundamental para evitar la pérdida de información y para obtener resultados valiosos.

De la necesidad de gestionar adecuadamente toda la información generada en las

campañas de bioprospección, surgió la iniciativa de Kina Biotech y NorayBio por desarrollar un software, denominado VIOGEN, que garantizara la integración, mantenimiento y gestión adecuada de toda la información del proyecto. El software VIOGEN no almacena únicamente datos de la fase de bioprospección, tal y como hacen algunos de los software actualmente comercializados, su utilidad radica en que integra toda la información recogida desde la toma de muestras botánicas hasta su caracterización funcional mediante ensayos in vitro, pasando por la caracterización química y genética.

La empresa NorayBio ha desarrollado el software VIOGEN con la colaboración del Dr. Carlos Malpica, especialista en bioprospección vegetal de Kina Biotech. La vinculación de Kina Biotech con clientes industriales garantiza la adecuación a las necesidades de las industrias farmacéutica y cosmética en su futura comercialización. Además, el software VIOGEN ha sido sometido a un proceso de validación por el Instituto de la Amazonía Peruana, lo que asegura robustez y confianza en el producto.

La herramienta bioinformática ha sido diseñada teniendo en cuenta las necesidades reales que se le plantean a un laboratorio farmacéutico o grupo de investigación que inicia un proceso de valorización de recursos naturales con el objetivo de descubrir nuevos principios activos con los que desarrollar fármacos novedosos. Por un lado, la aplicación cuenta con una parte destinada al personal que lleva a cabo la bioprospección, que incluye diferentes módulos para gestionar y almacenar la información generada en los diferentes procesos, asegurando la traza-

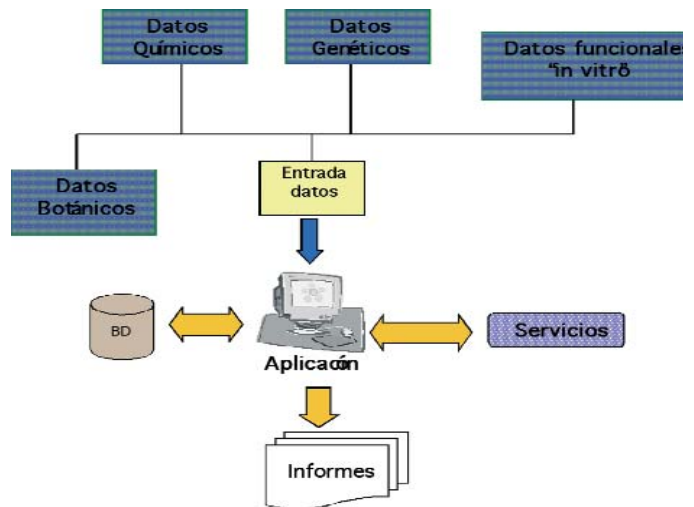


Figura 2. Interfaz del software VIOGEN

bilidad de los datos obtenidos mediante un sistema de codificación de muestras. Por otro lado, la aplicación está orientada a que el gestor de la aplicación pueda mostrar la información a potenciales clientes que estén interesados en adquirir la biblioteca de principios activos descubierta. Según esto, el software VIOGEN está estructurado de la siguiente forma (Figura 1):

- Módulos de entrada de datos: mediante los diferentes módulos de la aplicación, los distintos grupos de trabajo introducen la información obtenida en cada una de las fases de valorización de recursos naturales. Ejemplos de estos módulos son:

- **Bioprospección:** Este módulo gestiona todo el proceso de bioprospección, desde la obtención de muestras botánicas, caracterización taxonómica, conocimiento tradicional, etc.
- **Caracterización Química:** Este módulo gestiona todo el proceso de extracción de principios activos a partir de las muestras vegetales.
- **Caracterización Funcional:** Módulo que aglutina la información generada en los estudios in vitro de citotoxicidad dérmica y resistencia a la malaria.

- **Servicios a clientes:** interfaz destinada a potenciales clientes que permite acceder a parte de la información contenida en la plataforma. Los servicios están gestionados por el gestor de la misma, quien define el contenido de la información a la que podrán acceder los clientes de la aplicación.

Generalmente, los diferentes grupos de trabajo que intervienen en todo el proceso de valorización de recursos naturales se encuentran geográficamente distantes. Por este motivo, para que sea posible tener un acceso deslocalizado a los datos almacenados, el software VIOGEN es operativo a través de Internet. Dado que los usuarios del software tienen un carácter multidisciplinar, englobando a expertos botánicos, químicos, genéticos, etc. sin mucho tiempo para aprender el manejo de una nueva herramienta bioinformática, la aplicación tiene una apariencia amigable y de fácil manejo (Figura 2). La forma de navegación a través de páginas Web es muy intuitiva, de forma que cualquier usuario puede acceder a ella desde cualquier ordenador conectado a Internet, siempre y cuando el gestor de la aplicación le haya asignado un nombre de usuario y una contraseña. Potencial de aplicación

El software VIOGEN fue diseñado como una

herramienta informática para facilitar proyectos de valorización industrial de recursos vegetales, con módulos especialmente dirigidos a empresas de las industrias cosmética y farmacéutica interesadas en descubrir nuevos principios activos. El software tiene igualmente potencial de aplicación para la valorización de microorganismos y recursos marinos. Entre las principales ventajas del software está la posibilidad de ver en todo momento el conjunto de la información relacionada con cada una de las muestras recolectadas, pudiendo seguir la pista desde la muestra hasta el efecto terapéutico de las moléculas extraídas.

El software VIOGEN permite planificar cada una de las salidas de campo que se prevé realizar durante la valorización de recursos naturales, especificando el tipo y cantidad de muestras a recolectar, referencias GPS de los lugares de recolección, anotación de datos taxonómicos, etc. Otra de las ventajas del software VIOGEN radica en que a cada muestra se le asigna un código individual que impide perder cualquier información asociada a esa muestra vegetal, una vez que la recolección finaliza y las muestras se envían a los laboratorios químicos y genéticos para su estudio. Además de las salidas de campo, VIOGEN permite gestionar todos los experimentos llevados a cabo en los laboratorios, pudiendo registrar tanto los protocolos de ensayo como los resultados obtenidos.

Mediante un sistema de búsqueda, el usuario puede acceder a la información asociada a cualquier muestra de forma rápida y eficiente, ya que de cada muestra se almacenan datos botánicos, geográficos, químicos, genéticos y de funcionalidad in vitro. La confidencialidad de la información es gestionada por un módulo específico para la gestión de usuarios que, según el nivel acreditado por el usuario, permite acceder a la información codificada o descodificada. VIOGEN no es un software cerrado, puede y normalmente se modifica por NorayBio para adaptarse a las necesidades específicas de cada cliente. Gracias a su operatividad en Internet, permite su utilización desde cualquier ordenador con conexión a Internet y facilita la divulgación de la información obtenida siempre bajo la supervisión del gestor de la aplicación.

### Conclusiones

El software VIOGEN es una herramienta "on-line" que facilita la cooperación entre diferentes grupos de investigación involu-

crados en proyectos de valorización de recursos naturales. Permite vincular de forma directa a estos grupos de especialistas con potenciales clientes interesados en la validación de nuevos principios activos. De esta forma, VIOGEN mejora el sistema de comunicación entre los diferentes usuarios del software, incluyendo los resultados de los proyectos de bioprospección y compartiendo productos y servicios en tiempo real.

La colaboración estable y productiva de NorayBio con Kina Biotech y el Instituto de Investigaciones de la Amazonía Peruana, especializados en el desarrollo sostenible y la conservación de los recursos naturales de la región amazónica, ha sido fundamental para el desarrollo del software VIOGEN.

Esta nueva herramienta informática será de gran utilidad para empresas farmacéuticas, organismos públicos y otros centros de investigación implicados en campañas de bioprospección de nuevos organismos y descubrimiento de nuevos principios activos para los sectores farmacéutico, cosmético o nutracéutico, entre otros, que requieran de un potente sistema informático para integrar, almacenar y gestionar toda la información asociada a la bioprospección.

---

### Agradecimientos

Los autores agradecen al Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED) por la concesión del certificado IBEROEKA para el proyecto IB03294. El proyecto VIOGEN ha sido objeto de subvenciones del Ministerio de Educación y Ciencia a través de los Programas PROFIT en el área de biotecnología. Asimismo, los autores agradecen a la Agencia BIOBASK del Gobierno Vasco y al Programa NEOTEC del CDTI por el apoyo recibido.

1 La química combinatoria genera un gran número de moléculas in vitro. Si bien la técnica permite generar una gran variedad de moléculas, incluidas aquellas inexistentes en la naturaleza, no asegura la generación de compuestos bioactivos con especificidad para receptores existentes en células de pacientes. Esta situación ha llevado a varias empresas a una reconsideración de estrategias de descubrimiento únicamente basadas en la química combinatoria.

2 El proceso desde el descubrimiento a la comercialización requiere un promedio de 14 años y una inversión entre 250 y 500 millones de dólares, de los cuales casi 25% es dedicado a la bioprospección y a la síntesis química de los principios activos y un 40% a los ensayos clínicos.