

AVANCES EN BIOTECNOLOGÍA

Materia optativa de Bioquímica. Actualización del programa para el ciclo lectivo 2024

Carrera de Bioquímica. Res. C.S.: 6196/2016

Fundamentos y objetivos:

La Biotecnología es un área en constante crecimiento e innovación donde año a año se introducen nuevas estrategias y metodologías que superan o complementan las anteriores. Argentina ha sido desde los comienzos de la biotecnología líder en la región con plantas biotecnológicas de última generación. Es por lo tanto de gran importancia que junto con los fundamentos en la temática brindados en la materia Biotecnología se ofrezca al alumnado los conocimientos sobre las últimas innovaciones en el área. Máxime si se considera que rápidamente dichas innovaciones se introducen y aplican en las industrias de nuestro país.

Objetivos

El objetivo de la asignatura *Avances en Biotecnología* es brindar a los estudiantes de la carrera de *Bioquímica* los conocimientos sobre las últimas innovaciones desarrolladas en la biotecnología industrial principalmente en el área de la salud y alimentaria. En particular la materia pretende:

- Analizar el uso sinérgico de la ingeniería metabólica, las ómicas, la biología de sistemas, la biología sintética y la ingeniería evolutiva y ejercitar su aplicación para la construcción de biofábricas de metabolitos de interés en la industria farmacéutica y alimentaria.
- Familiarizar a los alumnos con las biotecnologías de última generación utilizadas para el proceso de diseño, producción y purificación de biofármacos, vacunas, antivenenos y kit de diagnóstico.

Puntos de articulación con respecto al plan de la carrera correspondiente:

La carrera de Bioquímica forma profesionales con aptitudes para desempeñarse en la industria ya sea en desarrollo de reactivos diagnósticos, materiales biomédicos, productos farmacéuticos, biotecnológicos y alimenticios. Desde los comienzos de la Biotecnología, la Facultad de Farmacia y Bioquímica ha formado a sus estudiantes en el área. En el plan de estudios actual los alumnos cursan la materia *Biotecnología* donde se brindan los fundamentos de la temática. La presente asignatura *Avances en Biotecnología* busca una actualización del alumnado en los últimos desarrollos en el área. Al ser multidisciplinar, la asignatura se relaciona con los conocimientos brindados en la gran mayoría de las materias de la carrera de bioquímica. Pero articula principalmente con los conocimientos obtenidos en las materias: *Química Orgánica, Química Biológica, Química Analítica, Fisiología, Fisiopatología, Genética molecular, Microbiología, Virología, Inmunología, Farmacología* y por supuesto *Biotecnología*.

Carga horaria:

La carga horaria de la asignatura es de: 35 horas.

Presencial: 100 %

Teórica: 28,6%

Práctica: 71,4 %

Carga horaria semanal: 5 h (7 semanas de clase. Materia bimestral).

Cantidad de ciclos de dictado anuales:

Se dicta un ciclo anual de manera bimestral. El dictado se lleva a cabo durante el segundo bimestre del primer cuatrimestre de cada año lectivo.

Cantidad de cátedras que la ofrecen simultáneamente:

La materia se dicta únicamente en la Cátedra de Biotecnología.

Modalidad de enseñanza:

Se brindan clases teóricas, talleres y prácticas de laboratorio con la siguiente distribución horaria: 10 horas de clases teóricas, 12 horas talleres y 13 horas de prácticas de laboratorio. Todas las clases son presenciales. A su vez se organizan una o más visitas a plantas biotecnológicas fuera del horario de cursada de manera optativa, generalmente por la mañana (mAbxience, Sanofi, entre otras).

Contenidos mínimos:

Actualización sobre los últimos avances en la biotecnología industrial. Uso sinérgico de la ingeniería metabólica, las ómicas, la biología de sistemas, la biología sintética y la ingeniería evolutiva para la construcción de biofábricas de alto rendimiento. Desarrollo de biofármacos, vacunas y antivenenos y sistemas de diagnóstico de última generación. Materiales y tecnologías emergentes para el *downstream processing* (recuperación y purificación) de proteínas de interés industrial.

Programa (unidades temáticas):

Ingeniería metabólica de sistemas. Modificación y optimización de rutas metabólicas de microorganismos para la construcción de biofábricas productoras de metabolitos de interés en la industria alimentaria y farmacéutica. Proceso iterativo de diseño, construcción y evaluación de cepas con el aporte sinérgico de la ingeniería metabólica, las ómicas, la biología de sistemas, la biología sintética y la ingeniería evolutiva. Nociones básicas sobre el uso de la bioinformática en la interpretación de los datos ómicos y en la identificación de genes blancos para noquear o para amplificar y aumentar el flujo metabólico. Aplicación de los conceptos de la ingeniería en la biología molecular: piezas biológicas (biopartes), dispositivos y sistemas biológicos. Optimización y construcción de vías metabólicas a través de la inserción de genes heterólogos y regulación de la expresión de genes. Aplicación del sistema CRISPR-Cas para la mutación, adición o delección de genes. Metodologías de evolución dirigida. Barajado del ADN (*DNA Family Shuffling* y *Single gen Shuffling*) y reacción en cadena de la polimerasa propensa a errores (*Error-Prone PCR*).

Producción de biofármacos de última generación. Diseño de biofármacos con mayor vida media en sangre, alta especificidad, mejor penetración en tejidos blancos, mayor potencia y menos efectos adversos. Producción industrial de anticuerpos monoclonales terapéuticos (mAb) quiméricos y humanizados. Desarrollo de mAb humanos por medio de biblioteca de fagos (*Phage display*). Biofármacos basados en fragmentos de anticuerpos: Fab, Fv, Fc. Nanoanticuerpos. Producción de anticuerpos biespecíficos. Conjugados droga-anticuerpo. Proteínas de fusión. Producción de proteínas o péptidos pegilados o conjugados ácidos grasos o hidratos de carbono.

Nuevas estrategias de producción de vacunas y antisueros. Métodos alternativos de producción de inmunógenos. Inmunógenos recombinantes y partículas similares a virus. Péptidos inmunogénicos basadas en epitopes. Identificación de epitopes: herramientas

bioinformáticas y mapeo de bibliotecas peptídicas (biológicas y sintéticas). Síntesis de péptidos, dendrímeros y lipopéptidos conjugados a nanopartículas o proteínas. Desarrollo y producción industrial de vacunas basadas en ADN (ADN desnudo, ADN transportado en vectores virales, ADN transportado por bacterias). Producción de vacunas basadas en ARNm.

Materiales emergentes aplicados al proceso de recuperación y purificación (Downstream processing) de biofármacos. Avances en el desarrollo de ligandos y matrices cromatográficas aplicados en la purificación de proteínas recombinantes terapéuticas. Sistemas de fraccionamiento basados en membranas, nanopartículas magnéticas y precipitación promovida por interacciones ligando-proteína.

Diseño y desarrollo de sistemas de diagnóstico. Diagnóstico molecular: qPCR, sistemas basados en ampliación isotérmica (LAMP). Diagnóstico serológico: ELISA, inmunoensayos de flujo lateral.

Descripción de las actividades:

Clases teóricas: de 2 h de duración cada una. Presenciales

Teórico 1: Ingeniería metabólica de sistemas

Teórico 2: Aplicaciones de la Ingeniería metabólica de sistemas

Teórico 3: Producción de biofármacos de última generación

Teórico 4: Nuevas estrategias de producción de vacunas y antisueros

Teórico 5: Materiales emergentes aplicados al *downstream processing* de biofármaco

Talleres: de 3 h de duración cada uno. Presenciales. Se trabajará en grupos en la resolución de problemas y diseños

Taller 1: Aplicación de la ingeniería metabólica de sistemas a la producción de 1,4 butanodiol

Taller 2: Ingeniería metabólica de sistemas aplicada a la producción de L-lisina y polinyon

Taller 3: Uso de la herramienta CRISPR para modificar vías metabólicas.

Taller 4: Diseño de kits de diagnósticos

Trabajo Práctico en laboratorio presencial (13 h distribuidas en 3 días): Biotransformación de Colesterol a Provitamina D₃ utilizando al ciliado *Tetrahymena thermophila* como sistema biológico. Horas totales de práctica: 12 h. El trabajo práctico se realizará en grupos de 2-3 personas.

Visita a plantas biotecnológicas: mAbXience y Sanofi (actividad no obligatoria en horario extracurricular)

Aspectos a actualizar:

En el marco de los contenidos mínimos, año a año se actualizan las unidades temáticas teniendo en cuenta los últimas innovaciones en el área.

Fecha desde la cual se dicta: año 2021

Sistema de evaluación y de promoción:

Regularización:

-75% de asistencia

-Entregas de trabajos de ejercitación durante los talleres.

-Presentación de un trabajo final donde se fomente la discusión entre pares.

Aprobación de la materia

Un examen final individual que se desarrollan de manera presencial en aula.

Docente que tendrá a su cargo el dictado de la asignatura:

Dra. Silvia Andrea Camperi.

Profesora Adjunta Interina con dedicación Exclusiva. (Inscripta en concurso en trámite: EX-2023-03526979- -UBA-DC#SA_FFYB) (Jefa de trabajos prácticos regular con licencia por cargo de mayor categoría).

Categoría I en el programa de Incentivos a docentes-Investigadores.

Investigadora Principal de CONICET

Otras actividades a cargo:

Dictado de materias de grado:

- *Biotecnología de Alimentos II*. Materia correspondiente a la Licenciatura en Ciencia y Tecnología de los Alimentos. UBA.
- *Biotecnología Farmacéutica*. Materia de grado de la carrera de Farmacia. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA.
- *Biotecnología*. Materia de grado de la carrera de Bioquímica. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA (Plan 2008 y 2016).

Dictado de materias de posgrado:

- *Bioprocesos*. Materia correspondiente a la Especialización en Biotecnología Bioquímico Farmacéutica. Cátedra de Biotecnología. FFyB. UBA. Años: 2016-a la fecha (año por medio).
- *Elementos de Biotecnología Farmacéutica*. Materia correspondiente a la Carrera de Desarrollo Galénico y Producción Farmacéutica. FFyB. UBA. Años: 2006-a la fecha (dictado anualmente).

Dictado de cursos de posgrado (*Aplicaciones, síntesis y análisis de péptidos, Purificación de proteínas a escala industrial, entre otros*).

Proyectos de investigación

PICT-2021-I-A-00236 (2023-2027). *Diseño y síntesis de péptidos inmunogénicos nanoparticulados para la producción de antivenenos de última generación*. **Función: Investigadora Responsable.**

PIP. 1 11220210100075CO CONICET. (2023-2026). Desarrollo de péptidos inmunogénicos nanoestructurados aplicados en la producción de antivenenos. **Función: Directora.**

UBA. 20020220200001BA. (2023-2026). Proyecto de grupos consolidados. *Diseño de inmunógenos nanoparticulados a base de epítopes aplicados a la producción de vacunas y antisueros*. **Función: Directora.** (en trámite de evaluación)

Bibliografía

Choi KR, Jang WD, Yang D, Cho JS, Park D, Lee SY. Systems Metabolic Engineering Strategies: Integrating Systems and Synthetic Biology with Metabolic Engineering. Trends Biotechnol. 2019 Aug;37(8):817-837. doi: 10.1016/j.tibtech.2019.01.003.

Singh R, Chandel S, Ghosh A, Dey D, Chakravarti R, Roy S, Ravichandiran V, Ghosh D. Application of CRISPR/Cas System in the Metabolic Engineering of Small Molecules. *Mol Biotechnol*. 2021 Jun;63(6):459-476. doi: 10.1007/s12033-021-00310-1.

Ko YS, Kim JW, Lee JA, Han T, Kim GB, Park JE, Lee SY. Tools and strategies of systems metabolic engineering for the development of microbial cell factories for chemical production. *Chem Soc Rev*. 2020 Jul 21;49(14):4615-4636. doi: 10.1039/d0cs00155d.

Mathaes R, Mahler HC. Next Generation Biopharmaceuticals: Product Development. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2018;165:253-276. doi: 10.1007/10_2016_57.

Jin S, Sun Y, Liang X, Gu X, Ning J, Xu Y, Chen S, Pan L. Emerging new therapeutic antibody derivatives for cancer treatment. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Feb 7;7(1):39. doi: 10.1038/s41392-021-00868-x.

Fu Z, Li S, Han S, Shi C, Zhang Y. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Mar 22;7(1):93. doi: 10.1038/s41392-022-00947-7.

Bermúdez-Méndez E, Fuglsang-Madsen A, Føns S, Lomonte B, Gutiérrez JM, Laustsen AH. Innovative Immunization Strategies for Antivenom Development. *Toxins (Basel)*. 2018 Nov 2;10(11):452. doi: 10.3390/toxins10110452.

Pollet J, Chen WH, Strych U. Recombinant protein vaccines, a proven approach against coronavirus pandemics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021 Mar;170:71-82. doi: 10.1016/j.addr.2021.01.001. Epub 2021 Jan 7.

Parvizpour S, Pourseif MM, Razmara J, Rafi MA, Omid Y. Epitope-based vaccine design: a comprehensive overview of bioinformatics approaches. *Drug Discov Today*. 2020 Jun;25(6):1034-1042. doi: 10.1016/j.drudis.2020.03.006.

Silveira MM, Moreira GMSG, Mendonça M. DNA vaccines against COVID-19: Perspectives and challenges. *Life Sci*. 2021 Feb 15;267:118919. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118919.

Rosa SS, Prazeres DMF, Azevedo AM, Marques MPC. mRNA vaccines manufacturing: Challenges and bottlenecks. *Vaccine*. 2021 Apr 15;39(16):2190-2200. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.03.038.

Li Y, Stern D, Lock LL, Mills J, Ou SH, Morrow M, Xu X, Ghose S, Li ZJ, Cui H. Emerging biomaterials for downstream manufacturing of therapeutic proteins. *Acta Biomater*. 2019 Sep 1;95:73-90. doi: 10.1016/j.actbio.2019.03.015.

Schwaminger SP, Zimmermann I, Berensmeier S. Current research approaches in downstream processing of pharmaceutically relevant proteins. *Curr Opin Biotechnol*. 2022 Oct;77:102768. doi: 10.1016/j.copbio.2022.102768.