



RESÚMENES DE PONENCIAS DEL SEMINARIO AVANZADO SOBRE PROCESOS BIOTECNOLÓGICOS Y BIOCATÁLISIS APLICADA

Biocatálisis en el siglo XXI: logros y oportunidades futuras

Dr. Francisco Plou. (Instituto de catálisis y petroleoquímica, CSIC)

Las enzimas, gracias a su alta actividad catalítica y especificidad, se han consolidado como herramientas esenciales en una amplia gama de procesos industriales, desde la producción de alimentos y fármacos hasta la obtención de biocombustibles y materiales sostenibles. El mercado global de enzimas superó los 14.000 millones de dólares en 2024 y se prevé un crecimiento anual cercano al 7% hasta 2030. El uso de enzimas permite llevar a cabo reacciones en condiciones suaves -presión atmosférica, temperaturas moderadas y medios acuosos-, lo que reduce significativamente la generación de residuos y emisiones contaminantes, favoreciendo procesos más sostenibles y competitivos a gran escala.

A comienzos del siglo XXI, la biocatálisis experimentó un cambio de paradigma: la aparición de la evolución molecular dirigida permitió modificar y optimizar las enzimas para adaptarlas a las necesidades específicas de cada proceso, en lugar de adaptar los procesos a las enzimas existentes. Esta revolución ha sido impulsada también por el desarrollo de técnicas como la secuenciación masiva, la bioinformática, la síntesis de genes, el *high-throughput* screening, el modelado molecular, las herramientas metagenómicas y, más recientemente, la inteligencia artificial.

Actualmente, la biocatálisis enfrenta retos y oportunidades en áreas estratégicas, como la expansión de su uso en la química verde, el reciclaje y valorización de residuos (por ejemplo, plásticos), la producción sostenible de fármacos, el desarrollo de soluciones innovadoras en biomedicina y la generación de energía limpia. Estos desafíos, junto con los avances tecnológicos, auguran un futuro prometedor para las enzimas como motores de la transformación industrial hacia la sostenibilidad y la eficiencia.

Cambio de escala en bioprocesos aplicando las herramientas de la Ingeniería Química.

**Dra. Victoria Santos (Dept. Ingeniería Química y Materiales. U.
Complutense de Madrid)**

Se abordará el estudio de bioprocesos (microbianos) desde su etapa de desarrollo a nivel de laboratorio hasta el cambio de escala extrapolando la metodología que durante años ha desarrollado la Ingeniería Química: identificación y estudio de las variables y los

fenómenos influyentes en la velocidad del proceso, modelización individual de los fenómenos implicados (cinética intrínseca, transferencia de materia, principalmente) y, finalmente, acoplamiento de los fenómenos en un modelo macroscópico. Para el cambio de escala se considerará no solo la metodología “heredada” de la ingeniería química, conocida como *scale-up*, sino también la que se ha desarrollado específicamente para los bioprocesos, conocida como *scale-down*.

Descubrimiento de Nuevas Enzimas.

Dra. Isabel de la Mata, Departamento de Bioquímica, Facultad de Biológicas, Universidad Complutense de Madrid

Las enzimas son catalizadores muy específicos y selectivos que aceleran enormemente la velocidad de las reacciones y, por lo general, en condiciones suaves de pH, temperatura, fuerza iónica (I), medios acuosos, etc. , por lo que su uso disminuye las etapas de reacción respecto a un proceso químico, abaratando costes y sin apenas generación de residuos. Esto unido a que son biodegradables hacen que los procesos que utilizan enzimas sean más respetuosos con el medio ambiente y biosostenibles, en concordancia con los ODS. Es por ello que en la actualidad las enzimas se emplean en numerosos y diversos sectores e industrias, desde la alimentación, industrias química, farmacéutica, textil, limpieza e higiene, así como en diagnóstico, y procesos medioambientales (de biorremediación y tratamiento de residuos,) entre otros, siendo un campo con grandes perspectivas de crecimiento. Sin embargo, a pesar de las excelentes propiedades catalíticas, las enzimas han ido evolucionando durante millones de años para que los seres vivos lleven a cabo eficazmente sus funciones, presentando una serie de inconvenientes o desventajas para su aplicación biotecnológica, entre las que se encuentran su inestabilidad, debido a su naturaleza biológica y, en general, las condiciones óptimas fisiológicas no suelen ser las más adecuadas para los procesos biotecnológicos, por lo que muchas veces no poseen todas las propiedades ideales (actividad, selectividad, etc) cuando se quiere que catalicen reacciones o sobre sustratos distintos de los naturales o lleven a cabo la catálisis en condiciones no convencionales. Esto hace que constantemente se demanden nuevas y mejoradas enzimas que presenten mayor estabilidad y actividad en condiciones extremas, que sean capaces de catalizar distintas reacciones, así como transformar una gran variedad de moléculas muy diversas.

En esta charla se abordarán las distintas estrategias disponibles actualmente para obtener nuevos biocatalizadores con mejores y nuevas propiedades.

AI and digital twins in pharma manufacturing

Dr. Toni Manzano Aizon

Complexity, evolving variability and uncertainty are part of the reality of the drug life cycle. The only effective way forward is to include and systematically address them as part of the science of manufacturing. This begins with product discovery and development; extends through process development, product manufacturing and distribution; and eventually withdrawal from the market. Because of a lack of process understanding and potent tools, we have previously had to rely upon historic results, approximations, and univariate approaches. But complexity, variability, and risk must properly be incorporated as part of the product life cycle in all its dimensions, from science to engineering, in order to guarantee a full state of true control. AI now plays a key role in product and process understanding, on-going operations, as well as predictions and recommendations. Beyond this, a real time channel communicating physical activity

with the virtual space is required.

The concept of a digital twin, an in silico parallel of the physical device or activity, was enabled by the 4th Industrial Revolution because its full implementation required technologies managed under the new cloud paradigm. Here, the integration of advanced sensing, the internet of things, cloud processing, and artificial intelligence can produce a dynamic virtual representation of reality. All elements of a drug's life cycle are monitored, interpreted, and analysed in real time as a digital counterpart of a physical object or process. Digital twins appear as the perfect ally for drug design and manufacturing, where an orchestration of AI and real time data allows monitored changes in state to interact with this virtual copy in the same way as the physical object and vice versa. A digital twin can provide unique opportunities to manage, anticipate, and control complex processes— minimizing the risk upon real products.

Diseño de procesos multicatalíticos empleando enzimas

Dr. Vicente Gotor Fernández. (Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Universidad de Oviedo.

Los enzimas muestran una exquisita selectividad permitiendo el desarrollo de reacciones altamente eficientes y sostenibles, especialmente en comparación con otros métodos químicos más tradicionales como puedan ser el uso de especies metálicas. El hecho de que existan seis tipos de clases de enzimas con actividad catalítica (oxidoreductasas, transferasas, hidrolasas, liasas, isomerasas y ligasas) hace que hoy en día, se pueda obtener una gran variedad de compuestos orgánicos empleando biotransformaciones. Sin embargo, cada una de ellas requiere del uso de condiciones muy específicas en términos de medio de reacción, concentración de sustrato, temperatura, o el uso de cofactores y sustancias auxiliares entre otras variables a tener en cuenta.

Cuando se piensa en realizar una síntesis química de varias etapas, la aproximación más común implica ir realizando procesos uno a uno, aislando productos que servirán como sustratos de partida en posteriores reacciones. Por ello, esta charla plantea la posibilidad de llevar a cabo reacciones multicatalíticas con el fin de poder sintetizar moléculas con una mayor eficiencia en términos energéticos, económicos y de rendimiento químico. Así, se abordará la posibilidad de combinar diversos tipos de catalizadores, proporcionando consejo sobre cómo evitar problemas de inactivación de los catalizadores implicados. Por todo ello, la posibilidad de llevar a cabo varias reacciones en un único recipiente, ya sea de modo secuencial o concurrente, será demostrada poniendo de manifiesto la posibilidad, por ejemplo, de llevar a cabo procesos multienzimáticos y metaloenzimáticos.

El Downstream en los procesos biotecnológicos. Estrategias para seleccionar tecnologías y potenciar su intensificación.

Dra. Ruth Ordóñez (Bionet)

Por lo general, los conocimientos de los usuarios sobre el *Upstream* de un proceso biotecnológico son mucho más profundos y las etapas están más optimizadas que los correspondientes al *Downstream*. Por eso, a la hora de proceder a la cosecha y recuperación del producto de interés empiezan las dificultades y las dudas. Es evidente que una buena fermentación es clave, pero no debemos olvidar que, si no sabemos cómo aislar y recuperar nuestro producto de interés, todos nuestros esfuerzos fermentativos habrán resultado en vano.

Este seminario tiene dos objetivos, por un lado, exponer las tecnologías disponibles para

implementar un *Downstream* de éxito y, por otro, ofrecer una guía a los usuarios que les permita cribar o seleccionar de forma autónoma cuál o cuáles son las que mejor se adaptan a su proceso.

Una correcta selección de tecnologías es fundamental para mejorar la productividad de un proceso *downstream* o, lo que es lo mismo, para intensificarlo. Por ello, la parte final del seminario estará dedicada a mostrar varios ejemplos de cómo integrar el *upstream* y las diferentes etapas del *downstream* en un proceso *batch*, con el objetivo de evitar paradas y reducir los tiempos de gestión de lote.

Nuevos Avances en la Inmovilización de sistemas enzimáticos

Dr. Fernando López-Gallego – Centro de Investigación Cooperativa en Biomateriales (CIC biomaGUNE)

La biocatálisis aplicada presenta numerosas ventajas frente a los métodos químicos tradicionales en procesos de síntesis química. Estas ventajas se ponen aún más de manifiesto en reacciones en cascada donde la excelente selectividad y compatibilidad de los enzimas permiten reducir etapas de purificación, evitar pasos de protección y desprotección, y a menudo mejorar el rendimiento global del producto deseado en condiciones de reacción con baja demanda energética (temperatura y presión ambiente). Una de las estrategias para llevar a cabo cascadas sintéticas de forma sintética y usando esquema de reacción artificiales, es el uso de enzimas aislada (puras o extractos crudos). No obstante, trabajar enzimas aisladas limita la robustez de los sistemas en cascada, ya que estas enzimas suelen presentar baja estabilidad en condiciones industriales, lo que limita su uso a gran escala. Para superar estas limitaciones, se han desarrollado enzimas inmovilizadas, que actúan como biocatalizadores heterogéneos, facilitando su aplicación industrial.

A pesar de ello, inmovilizar sistemas multienzimáticos sigue siendo un reto, ya que no existe un método universal para fijar múltiples enzimas en una misma superficie de forma eficiente. Además, es crucial controlar la localización espacial de enzimas, cofactores y sensores para mantener un flujo químico óptimo dentro de los soportes sólidos.

La naturaleza resuelve este problema mediante la compartimentación celular. Inspirándose en este modelo, se propone usar materiales sólidos como andamios artificiales que confinen todos los componentes necesarios, permitiendo su reutilización en múltiples ciclos. Este seminario abordará los desafíos y las oportunidades que la inmovilización ofrece para adaptar estos sistemas multienzimáticos a procesos industriales.

El cuerpo humano: Gran Fábrica de Procesos Bioquímicos. Aplicaciones de Ingeniería Química en Biomedicina.

Dr. Alvaro González (Dept. De Ingeniería Química y Textil) Instituto de Investigaciones Biomédica. U. de Salamanca

Durante los últimos 30 años los principios de la ingeniería y la física han sido aplicados al campo de la biomedicina. La sinergia entre ingenieros, físicos, biólogos y químicos ha contribuido en aspectos fundamentales para el avance de las aplicaciones de ingeniería en nuevas terapias, así como técnicas de diagnóstico. Especialmente la contribución en oncología ha sido destacable. Así, han ayudado a entender el desarrollo de un tumor, su evolución, la detección precoz, así como la aparición de tratamientos más seguros y eficaces.

Son muchos los esfuerzos realizados en modelización experimental y computacional de la liberación y distribución de fármacos, cinética del ciclo celular y dinámica del crecimiento del tumor.

Durante la última década el desarrollo de materiales, la nanomedicina, microfluidica han contribuido de forma activa a el crecimiento exponencial de la investigación en la frontera, en la interface de la ingeniería, física y oncología.

Durante los últimos años, los hechos remarcables descubiertos a principios de los 90 por Otto Warburg respecto al incremento del uso de glucosa de las células tumorales respecto a las células sanas, han abierto una ventana de posibilidades pudiendo abordar la célula tumoral como un reactor químico, sensible, complejo tremendamente inteligente pero diferente a la célula sana. Además, las anomalías metabólicas que presentan las células tumorales están siendo aprovechadas para plantear estrategias terapéuticas modificando o inhibiendo velocidades. Este hecho pone de manifiesto el papel relevante que el Ingeniero Químico aportará en los próximos años en el desarrollo de terapia en cáncer.

Se presentarán en este seminario dos estrategias potencialmente abordables para controlar la proliferación tumoral: i) modificación o alteración de la ruta de las PPP para inhibir la síntesis de bases nucleotídicas y ii) la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS).