

ISSN: 2448-8461

No. 27

Revista Digital del IPN  
CIBA Tlaxcala  
Ene-Abr 2024

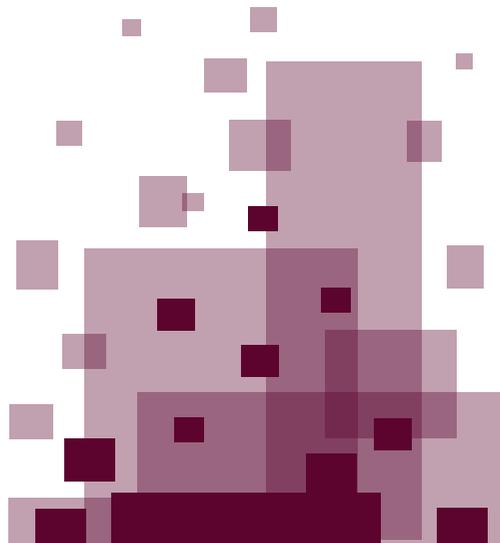


# FRONTERA BIOTECNOLÓGICA

EL CENTRO DE  
INVESTIGACIÓN EN  
BIOTECNOLOGÍA  
APLICADA, DEL  
INSTITUTO  
POLITÉCNICO NACIONAL,  
A VEINTE AÑOS DE SU  
CREACIÓN

---

10° ANIVERSARIO DE  
LA REVISTA FRONTERA  
BIOTECNOLÓGICA



20 ANIVERSARIO  
CIBA

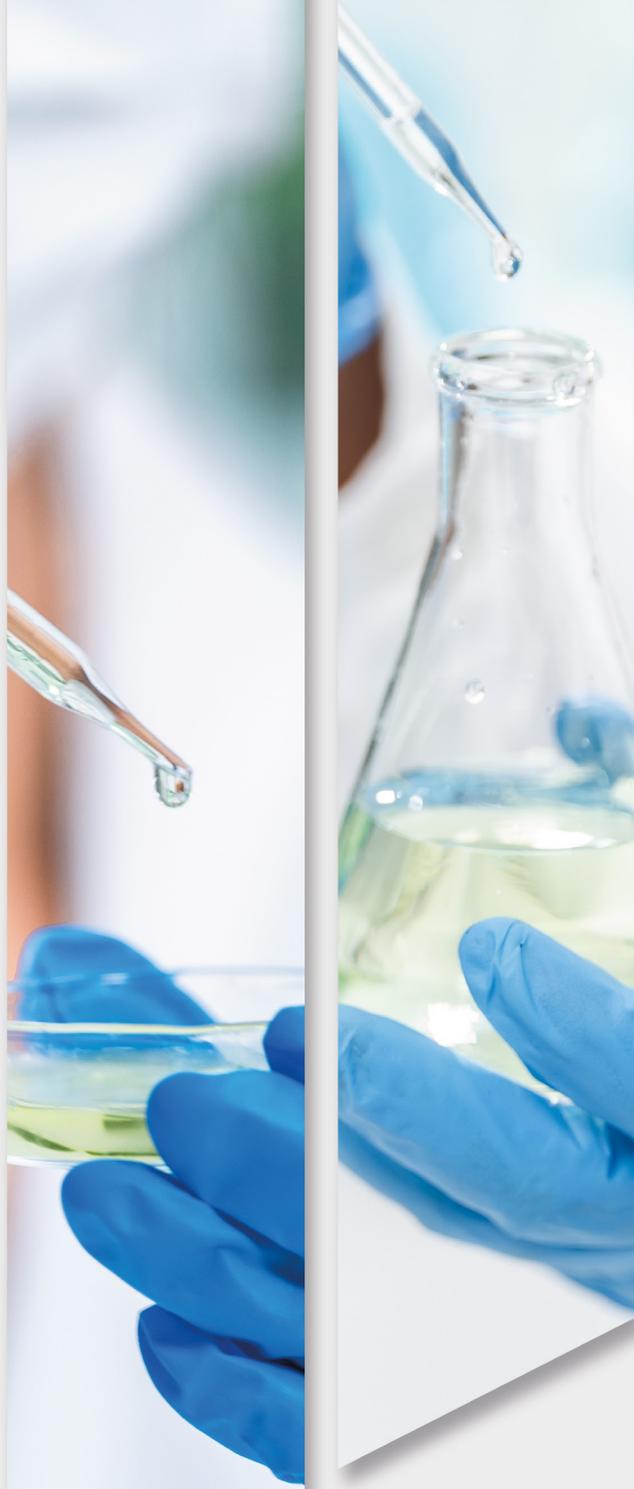
APLICACIONES  
BIOTECNOLÓGICAS Y  
MEDICINALES DE LOS  
METABOLITOS  
SECUNDARIOS EN  
ORQUÍDEAS

---

IMPACTO  
PRESUPUESTARIO DE  
LAS TERAPIAS GÉNICAS  
¿CÓMO PUEDEN  
PAGARLAS?

---

ÁCIDO GIBERÉLICO, EL  
SIGUIENTE PASO PARA  
UNA AGRICULTURA  
DEL FUTURO



# LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

## **Biología Genómica**

Esta línea de investigación se enfoca en el estudio del potencial biotecnológico del genoma de virus, bacterias, hongos y plantas mediante el uso de tecnologías "Omicas" y biotecnología moderna (ingeniería genética, CRISPR-Cas), para impactar en la resolución de problemáticas de interés global como la mitigación de los efectos del cambio climático, la contaminación ambiental y la salud.

## **Biología Ambiental**

Tiene como objeto el desarrollo, uso y regulación de sistemas biológicos para la remediación de ambientes contaminados (del suelo, aire y agua) y para procesos amigables con el medioambiente (tecnologías verdes y desarrollo sustentable).

Algunos proyectos se enfocan en:

- a) Aprovechamiento de residuos agroindustriales y pecuarios.
- b) Aplicación de microorganismos y sistemas enzimáticos para remoción de contaminantes.
- c) Producción de energías renovables.

## **Productos Naturales**

Se enfoca en el aprovechamiento de metabolitos de origen natural, que sirvan como punto de partida para el desarrollo de alternativas terapéuticas.

Algunos de los proyectos son:

- a) Evaluación de efecto citotóxico para el desarrollo de antitumorales.
- b) Evaluación de efecto antihiper glucémico in vivo.
- c) Identificación de inhibidores enzimáticos ( $\alpha$ -glucosidasa, aldosa reductasa, lipasa).



Centro de  
Investigación en  
Biotecnología  
Aplicada  
IPN-TLAXCALA

## Nanobiotecnología

Comprende el uso y aplicación de elementos nanoestructurados, orgánicos e inorgánicos, para el desarrollo de:

- a) Biosensores y marcadores biológicos.
- b) Nano-encapsulados de uso alimentario.
- c) Nanotrasportadores de fármacos y otras aplicaciones.



## Biotecnología Agroalimentaria

Realiza investigación de frontera para contribuir en las demandas de cadena alimentaria en forma integral.

Algunos de los proyectos están enfocados a:

- a) Incrementar rendimientos y valor nutricional de producción agrícola.
- b) Prolongar la vida útil de los alimentos.
- c) Aislar o concentrar principios bioactivos.
- d) Desarrollar nuevos productos.



## Bioprocesos

Tiene la misión de establecer el desarrollo y establecimiento de los procesos de producción optimizando las etapas.

Algunos proyectos son:

- a) Producción de enzimas, colorantes, compuestos bioactivos.
- b) Biocatálisis.
- c) Transformación de biomasa vegetal en biocombustibles.
- d) Producción de biológicos para aplicación en salud humana y animal.
- e) Tecnología de biopreservación.





**EDUCACIÓN**  
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA



Instituto Politécnico Nacional  
"La Técnica al Servicio de la Patria"

# Directorio Institucional



**Arturo Reyes Sandoval**  
*Director General*

**Mauricio Igor Jasso Zaranda**  
*Secretario General*

**Ismael Jaidar Monter**  
*Secretario Académico*

**Ana Lilia Coria Páez**  
*Secretaria de Investigación y Posgrado*

**Yessica Gasca Castillo**  
*Secretaria de Innovación e Integración Social*

**Marco Antonio Sosa Palacios**  
*Secretario de Servicios Educativos*

**Javier Tapia Santoyo**  
*Secretario de Administración*

**José Alejandro Camacho Sánchez**  
*Secretario Ejecutivo del Patronato de Obras e Instalaciones*

**Marx Yazalde Ortiz Correa**  
*Abogado General*

**Modesto Cárdenas García**  
*Presidente del Decanato*

**Marco Antonio Ramírez Urbina**  
*Coordinador de Imagen Institucional*

**Diana Verónica Cortés Espinosa**  
*Directora del CIBA-IPN, Tlaxcala*

**María del Carmen Cruz López**  
*Subdirectora Académica y de Investigación del CIBA-IPN, Tlaxcala*

**Erik Ocaranza Sánchez**  
*Subdirector de Vinculación del CIBA-IPN, Tlaxcala*

**Víctor Eric López y López**  
*Editor en Jefe*

**Miriam Martínez Méndez**  
*Coordinadora de Enlace y Gestión Técnica*

**Jaime Rivera Contreras**  
*Diseño, Diagramación e Ilustración*

**Wendy Flores Trejo**  
*Fotografía y Diagramación*

**Ismael Sánchez González**  
*Desarrollo Web*

**Gonzalo Pérez Araiza**  
*Soporte Técnico*

**Lilia Espíndola Rivera**  
*Coordinadora Administrativa*

**ipn.mx**

revistafronterabiotecnologica.cibatlaxcala.ipn.mx  
rfronterab@ipn.mx

FRONTERA BIOTECNOLÓGICA, año 12, número 27, enero-abril 2024, es una publicación cuatrimestral editada por el Instituto Politécnico Nacional a través del Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada. Ex-Hacienda San Juan Molino Carretera Estatal Tecuexcomac - Tepetitla Km 1.5, Tlaxcala C.P. 90700, México. Conmutador IPN: 57296000, Ext. 87816. <http://www.revistafronterabiotecnologica.cibatlaxcala.ipn.mx/>, Editor responsable: Dr. Víctor Eric López y López. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo del Título No. 04-2015-120313501700-203, ISSN: 2448-8461, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor (INDAUTOR). Responsable de la última actualización de este número, Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada. Dr. Víctor Eric López y López., Ex-Hacienda San Juan Molino Carretera Estatal Tecuexcomac - Tepetitla Km 1.5, Tlaxcala C.P. 90700, fecha de última modificación, 22 de marzo de 2024.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización del Instituto Politécnico Nacional.

# Contenido

---

## 6

Mensaje Editorial

## 8

El Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada, del Instituto Politécnico Nacional, a veinte años de su creación

## 14

10° Aniversario de la Revista Frontera Biotecnología

---

## 20

Aplicaciones biotecnológicas y medicinales de los metabolitos secundarios en orquídeas

## 30

Impacto presupuestario de las terapias génicas: ¿cómo pueden pagarlas?

## 44

Ácido Giberélico, el siguiente paso para una agricultura del futuro



# Mensaje Editorial

Abril 2024



Estimados lectores, en este número 27 de nuestra revista Frontera Biotecnológica estamos de plácemes, ya que celebramos dos acontecimientos muy importantes, el primero de ellos es que nuestro Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada del Instituto Politécnico Nacional cumple 20 años, imagínense como un centro de investigación pequeño se ha convertido como un referente para el Estado de Tlaxcala y para nuestro Instituto, y de esto nos hará la reseña nuestro Decano el Dr. Raúl René Robles de la Torre. Por otro lado, también cumplimos una década de nuestra revista Frontera Biotecnológica, 10 años de recibir sus contribuciones, sus esfuerzos, sus sueños plasmados en trabajos que le han dado empuje, vista y calidad a nuestra revista, lo cual el honor y reconocimiento es para todos ustedes, para la gente que nos lee, y a nuestro equipo editorial; de esto nos lo comentará nuestro Subdirector de Vinculación el Dr. Erik Ocaranza Sánchez.

Por otro lado, y retomando nuestras contribuciones de ustedes conoceremos lo interesante de unas plantas que no simplemente son de ornato o bonitas sino que pueden tener compuestos medicinales para tratar diferentes trastornos que nos afectan y estas son las orquídeas. Siguiendo el orden de la salud, estaremos al tanto en otro de los trabajos, que

las terapias génicas para el tratamiento de diversas afecciones pueden ser de un costo elevado para los sistemas de salud y que los países en desarrollo como lo es México y que quieran implementar éstas técnicas deben hacerlo con planeación y pensando a largo plazo. Para finalizar con broche de oro, nos comentarán como tratar de producir en mayor cantidad el ácido giberélico, que es una fitohormona que nos ayuda a aumentar el rendimiento de cosechas de diversos cultivos de interés humano.

Han pasado muchos acontecimientos en 20 años, unos muy buenos, pero otros como la pandemia no tanto. Sin embargo, con el conocimiento expuesto en revistas como la nuestra, nos ayuda a entender que a pesar de los problemas la ciencia y la tecnología tienen un impacto directo y positivo para nosotros como sociedad así como para nuestro entorno. Solo nos resta felicitar nuevamente al CIBA-IPN y la revista Frontera Biotecnológica y reconociendo el esfuerzo de poner siempre, siempre... “La Técnica al Servicio de la Patria”

**Dr. Víctor Eric López y López**  
Editor en Jefe





# El Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada, del Instituto Politécnico Nacional, a *veinte* años de su creación

Dr. Raúl René Robles de la Torre

Profesor investigador y Maestro Decano del CIBA-IPN  
rdelator@ipn.mx; rrenerdt@yahoo.com

El Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada del Instituto Politécnico Nacional (CIBA-IPN, **Figura 1**), es uno de los 20 Centros de Investigación que el IPN tiene en el país, se encuentra localizado en el municipio de Tepetitla de Lardizábal, en el estado de Tlaxcala, en terrenos de lo que fue la hacienda de San Juan Atoyac (SJA), construida al inicio del Siglo XVIII, hoy conocida como ex-hacienda de San Juan Molino. En la **Figura 2**, se muestran

fotos antiguas de la Capilla y la Troje de maíz (troje mayor).

Actualmente, el Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada del Instituto Politécnico Nacional (CIBA IPN), es un ícono importante para la región, ya que ha permitido el desarrollo regional al tiempo que se va consolidando como un centro importante de investigación y posgrado en Biotecnología.



Nace el Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada (CICATA) Unidad Puebla con el propósito de fomentar la investigación en Biotecnología. Inicia sus actividades en una casa alquilada en la calle Acatlán número 63, colonia La Paz, Puebla, con recursos limitados y careciendo de equipamiento adecuado.

**Enero**

**1997**



El CICATA Puebla comienza sus operaciones con profesores de tiempo completo y ofrece los programas de Maestría y Doctorado en Tecnología Avanzada a través de proyectos vinculados y apoyados por CONACyT.

**Agosto**

**1998**



Se autorizan las estructuras administrativas de los diferentes CICATAS al interior del país, para Puebla se designa director interino al Dr. Sergio Rubén Trejo Estrada.

**Julio**

**2000**





**Figura 1.** Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada



El Consejo General Consultivo del IPN establece la creación del Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada (CIBA) Unidad Tlaxcala, aprovechando los recursos humanos del CICATA-Puebla, y ofreciendo los programas de Maestría y Doctorado en Tecnología Avanzada.

**Agosto**

**2003**



El Gobierno de Tlaxcala otorga en comodato por 50 años a CIBA Unidad Tlaxcala la hacienda de San Juan Molino, ubicada en el municipio de Tepetitla de Lardizábal. En sus instalaciones se adaptan laboratorios del CIBA, integrándose todo el equipo científico y personal administrativo del CICATA Puebla.

**Agosto**

**2003**



El Dr. José Enrique Villa Rivera, Director General del IPN, y el Lic. Alfonso Sánchez Anaya, Gobernador de Tlaxcala, firman un Convenio General de Colaboración e inauguran oficialmente el laboratorio del CIBA Unidad Tlaxcala.

**Agosto**

**2004**



**Figura 2.** Fotografías de la Capilla y la troje mayor. (Tomadas en 1940 por Don Fidel Zagoya, donadas al CIBA por el Ing. Elí Gutiérrez Zagoya, sobrino de Don Fidel Zagoya).

## Origen

El CIBA IPN, emerge del Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada, Unidad Puebla (CICATA Puebla); centro de investigación que inició actividades en 1997 con una infraestructura limitada. En 1998 fue director interino de CICATA Puebla el Dr. Sergio Rubén Trejo Estrada y se incorporaron investigadores que generaron varios proyectos de investigación científica vinculados a la industria regional, gestionó un convenio y solicitó apoyo logístico con la Universidad Tecnológica de Puebla (UTP), para construir un nuevo edificio para CICATA Puebla, pero no se concretó.

A inicios de 2003, el director general del IPN visita CICATA Puebla y surge la intención de mudar el centro de investigación a Tlaxcala, contando con el apoyo del gobierno de este estado. En áreas centrales del IPN se analiza la situación anterior y en sesión del Consejo General Consultivo del IPN del 28 de agosto de 2003, se aprueba el acuerdo de creación del Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada (CIBA), mismo que fue publicado en la Gaceta Politécnica, núm. 585, del 15 de septiembre de 2003. De agosto de 2003 a septiembre 2004 se acondicionó la Troje Mayor, con estructuras internas para cuidar la construcción original, donde se albergarían los laboratorios del CIBA, alumnos y profesores adscritos en ese momento al CICATA Puebla.

El Dr. José Enrique Villa Rivera es nombrado director general del IPN en 2003 y continúa la gestión con el gobernador de Tlaxcala, MVZ Alfonso Sánchez Anaya, y el 27 de agosto de 2004, firman de manera conjunta el Convenio General de Colaboración, Tlaxcala-IPN, e inauguran oficialmente el laboratorio del CIBA IPN Unidad Tlaxcala, recibiendo el IPN en comodato por 50 años, un área ubicada en el municipio de Tepetitla de



El IPN recibe en donación el casco de la ex hacienda y terreno aledaño de más de dos hectáreas (26,345 m<sup>2</sup>).

**Febrero**

**2006**



Se autoriza el programa de posgrado Maestría en Biotecnología Aplicada (MBA).

**Septiembre**

**2007**



Se autoriza el programa de posgrado Doctorado en Ciencias en Biotecnología (DCB), un doctorado en multisede del IPN.

**Julio**

**2008**



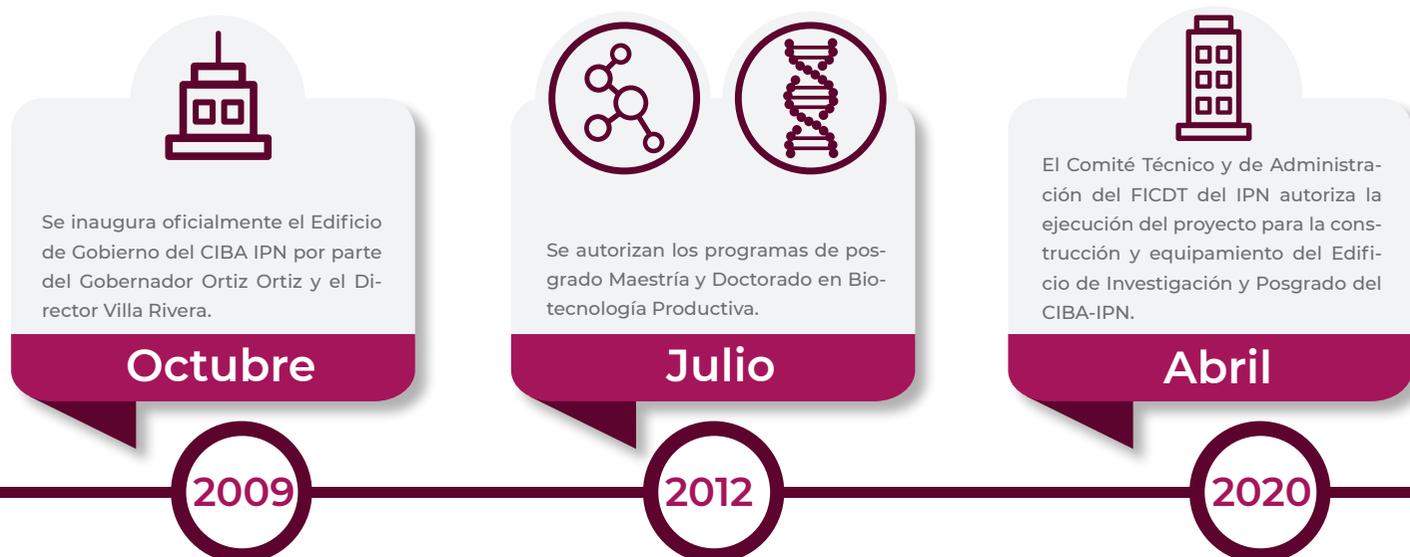
**Figura 3.** Reportaje de la Inauguración del CIBA y del Convenio celebrado entre el IPN y el gobierno de Tlaxcala, (El Sol de Tlaxcala 27 de agosto de 2004).

Lardizábal que incluye las ruinas de lo que fue la Casa principal y Capilla de la ex hacienda de San Juan Molino, y la construcción denominada troje mayor de la ex hacienda, la cual con el apoyo importante de parte del Gobierno del Estado se adapta para albergar los laboratorios del CIBA y continuar con las actividades académicas y de investigación. La noticia fue publicada en un periódico local del estado.

En febrero de 2006, a través del Gobernador, Lic. Héctor Israel Ortiz Ortiz, quien firma las escrituras, el IPN obtiene la donación del casco de la ex hacienda y terreno aledaño que suman más de dos hectáreas (26,345 m<sup>2</sup>). Este hecho dio pauta a la inversión en infraestruc-

tura para propiciar el crecimiento y desarrollo del CIBA IPN en Tlaxcala. De esta forma, el IPN anuncia una inversión para la construcción del área de gobierno y espacios para el personal docente del Centro, el edificio se termina en enero de 2008 y se inaugura el 2 de octubre de 2009, con la visita al CIBA del Gobernador Ortiz Ortiz y el director Villa Rivera, junto con la apertura oficial del pozo de agua que abastece al Centro, **Figura 3**. En la **Figura 4** se muestra el CIBA en su etapa de crecimiento con el edificio, que funcionó como área de gobierno, cubículo de profesores y área administrativa.

El CIBA IPN inició ofreciendo un posgrado institucional (Tecnología avanzada) creado en CICATA Legaria, pero el 30 de septiembre de 2007 se publicó en la Gaceta Politécnica la autorización de un programa de posgrado: Maestría en Biotecnología Aplicada (MBA), desarrollado en el CIBA y se empezó a ofertar para los nuevos estudiantes, y solo en dos años, en octubre de 2009, el Programa MBA ingresó al Padrón Nacional de Posgrado de Calidad, (PNPC) del CONACYT, previamente, el 31 de julio de 2008 se autorizó la creación del Doctorado en Biotecnología, este en modalidad de red o multisede.



**Figura 4.** Edificio del CIBA (en términos de su primer edificio que funcionó como área de gobierno, cubículo de profesores y área administrativa).



## 20 años

El espíritu del CIBA IPN ha sido, desde hace veinte años, y seguirá siendo siempre poner "La Técnica al Servicio de Tlaxcala".

*Dr. Raúl René Robles de la Torre*

El crecimiento y expansión del CIBA IPN ha sido de tal magnitud, que el personal adscrito se ha incrementado notablemente, con lo cual el Consejo General Consultivo del IPN, en sesión ordinaria del 31 de Julio de 2012 aprobó y autorizó Planes y Programas de estudio de Maestría y Doctorado en Biotecnología Productiva, cuyo rasgo distintivo es que se desarrollan proyectos de investigación ligados con la industria, este programa inicia de manera conjunta en el CIBA Tlaxcala y la UPIBI, ambas instituciones del IPN. Actualmente en el CIBA Tlaxcala operan cuatro programas de posgrado relacionados con la Biotecnología, todos ellos dentro del Sistema Nacional de Posgrado (SNP) del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT). En respuesta al crecimiento en el número de

programas de estudio, el número de proyectos de investigación y de alumnos graduados se ha cumplido, con uno de los objetivos fundamentales de los centros de investigación del IPN, que es la formación de profesionales con posgrado. Es importante resaltar que, a la fecha, el Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada ha graduado 437 alumnos (60 de la Maestría en Tecnología Avanzada, 194 de la Maestría en Biotecnología Aplicada, 122 de la Maestría en Biotecnología Productiva, 4 del Doctorado en Tecnología Avanzada, 41 del Doctorado en Ciencias en Biotecnología y 16 del Doctorado en Biotecnología Productiva). Así mismo, el crecimiento se ha reflejado en productividad científica, que se resume en la

**Figura 5.** Productividad CIBA IPN. El Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada



El Dr. Arturo Reyes Sandoval, Director General del IPN, y la Lic. Lorena Cuellar Cisneros, Gobernadora del Estado de Tlaxcala, inauguran el Edificio de Investigación y Posgrado.

**Noviembre**

**2021**



En la actualidad, el CIBA IPN cuenta con 18 laboratorios especializados en diversas áreas de la Biotecnología, así como 8 laboratorios de uso general (bioinformática, cultivo celular, microbiología, esterilización, e instrumentación analítica), 12 aulas de clase completamente equipadas, 1 sala audiovisual, 1 área administrativa, 1 sala de juntas, 1 enfermería y 1 almacén. Esta infraestructura se utiliza para la investigación y la enseñanza a nivel posgrado.

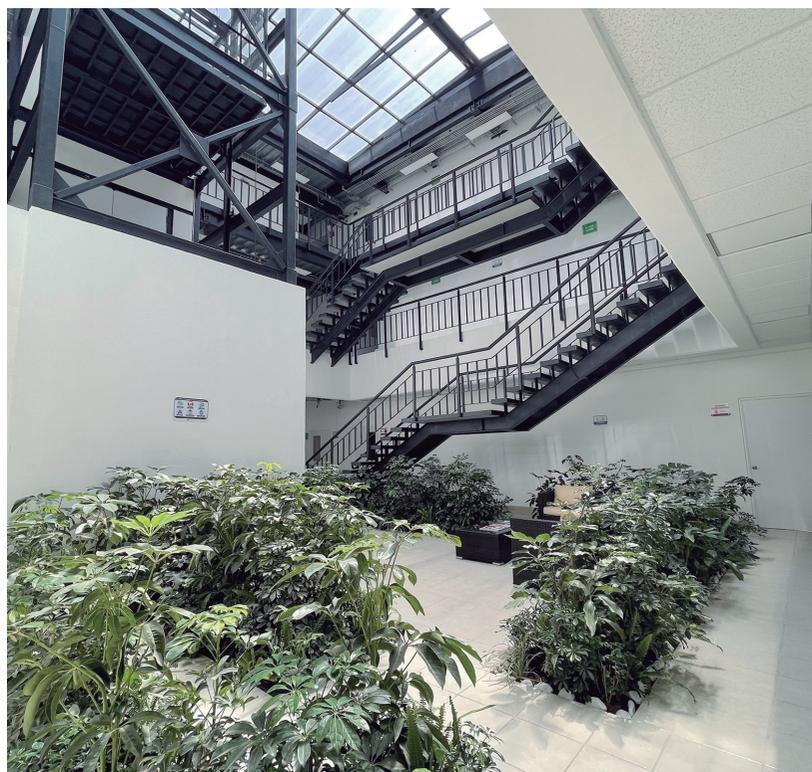
**Abril**

**2024**

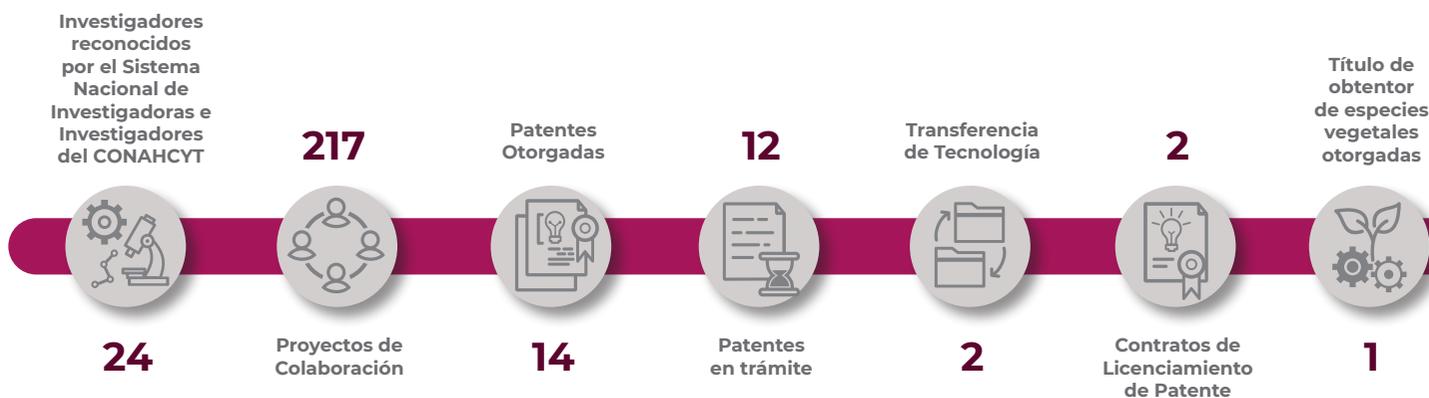


creció en infraestructura, con recursos provenientes del Fondo de Investigación Científica y Desarrollo Tecnológico del IPN que invirtió \$61.474.443 pesos M.N. para construir y equipar el Edificio de Investigación y Posgrado del CIBA-IPN, que consta de 3 niveles y fue inaugurado el 19 de noviembre de 2021, con la presencia de la C. Gobernadora del estado de Tlaxcala, Lic. Lorena Cuellar Cisneros; el director general del Instituto Politécnico Nacional, Dr. Arturo Reyes Sandoval y la Directora actual de CIBA, Dra. Diana Verónica Cortés Espinosa, **(Figura 6).**\*

En el próximo mes de agosto el CIBA-IPN cumplirá sus 20 años con el ánimo y espíritu de seguir creciendo y seguir poniendo: *"La Técnica al Servicio de la Patria"*.



**Figura 6.** Fotografías que muestran el Edificio de Investigación y Posgrado CIBA IPN.



\* Información presentada por la Administración del CIBA

**Figura 5.** Productividad CIBA IPN\*.

# 10<sup>o</sup>

## ANIVERSARIO

DE LA REVISTA

# FRONTERA

# BIOTECNOLÓGICA

10 AÑOS DIFUNDIENDO LA CIENCIA Y LA BIOTECNOLOGÍA AL SERVICIO DE LA PATRIA

**FRONTERA BIOTECNOLÓGICA** es una revista del Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada del Instituto Politécnico Nacional (CIBA-IPN, Tlaxcala) que surge con el firme objetivo de promover el conocimiento científico e impulsar la difusión de la investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación en el campo de la Biotecnología y los últimos avances en biotecnología, creando una conexión entre la ciencia y la sociedad que pueda

inspirar a los lectores de todas las edades a interesarse y motivarlos a explorar la ciencia y la tecnología, así como visualizar sus beneficios y aplicación en el desarrollo socioeconómico del país. Establecida como una revista digital, **FRONTERA BIOTECNOLÓGICA** publica dos categorías de artículos: Trabajos originales en donde se presentan avances o descubrimientos actuales en investigaciones biotecnológicas. Y por otro lado, trabajos de revisión o "re-



views", en donde se revisan analíticamente tópicos tanto teóricos como aplicados en el área biotecnológica. Manteniendo siempre un lenguaje ágil, claro y de fácil comprensión dirigido tanto a lectores expertos y no expertos en el área de la Biotecnología Moderna, cuyo avance vertiginoso y descubrimientos en los últimos años la han ubicado como uno de los pilares fundamentales del desarrollo socioeconómico a nivel mundial. En el año 2013 Frontera Biotecnológica es planteada como un espacio electrónico para acercar el conocimiento biotecnológico a la sociedad por un equipo editor encabezado por el Dr. Guillermo Pérez Ishiwara entonces director del CIBA-IPN Tlaxcala y el Dr. Ángel Eduardo Absalón Constan-

tino, subdirector de vinculación, quien se encargó de realizar las gestiones correspondientes para obtener el registro de la revista ante el Instituto Nacional del Derecho de Autor y se publica el primer número en el mes de marzo del año 2014, siendo el Dr. Ángel Eduardo Absalón Constantino el primer editor en jefe. En el Año 2016 se establece como revista cuatrimestral siendo directora la Dra. María Myrna Solís Oba. Y en el tercer número correspondiente al periodo de enero-abril del año 2016, la Dra. Martha Bibbins Martínez asume el cargo de editora en jefe y se obtiene el registro del Número Internacional Normalizado de Publicaciones seriadas (ISSN) para la revista Frontera Biotecnológica.



# FRONTERA BIOTECNOLÓGICA

A partir del 2019 siendo directora la Dra. Diana Verónica Cortés Espinosa, se genera un programa de difusión y promoción de la revista en los sectores académico, empresarial y gubernamental incrementando la consulta de la revista y su impacto. Y en el primer volumen de enero-abril del año 2019 es el Dr. Víctor Eric López y López quien asume la edición de la revista la cual continúa en crecimiento y en continua mejora hasta el día de hoy. Durante este periodo se realizó el lanzamiento de la nueva página web de la revista <https://www.revista-fronterabiotecnologica.cibatlaxcala.ipn.mx/index.html> donde se presenta una plataforma de visualización y consulta de todos los volúmenes, implementando un sistema de solicitud de publicación de artículos en la página web, brindándole mayor visibilidad a nivel internacional.

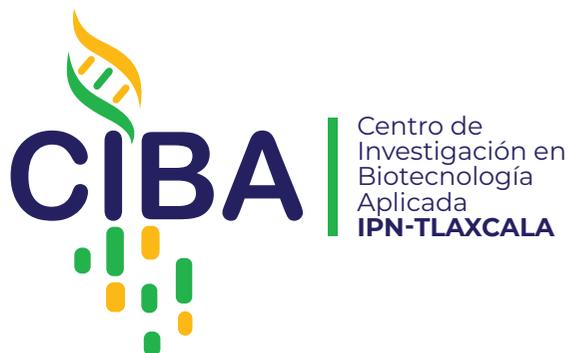
La Biotecnología es una ciencia multi y trans-disciplinaria en la que convergen diversas disciplinas como Biología Molecular, Genética, Bioquímica, Física, Química, Ingeniería, Medicina y muchas otras más. Esta sinergia ha permitido la generación y aplicación de pro-

cesos, productos y servicios en beneficio de la humanidad en sectores como salud pública, agrícola, energético, alimentario, ambiental y de manera general en la vida diaria. Con esto en cuenta, en Frontera Biotecnológica se han abordado temas en las diferentes áreas de estudio en el marco de la biotecnología, presentando colaboraciones interdisciplinarias e interinstitucionales de nivel nacional e internacional impactando no solo en el ámbito académico, sino en toda la población principalmente juvenil. Por lo que a lo largo de 10 años se han presentado información sobre diversas temáticas como las tecnologías actuales de tratamiento de aguas residuales, la bioremediación de suelos contaminados a partir de consorcios bacterianos que eliminan entre otros al Bisfenol A.

La temática del aprovechamiento de desechos para la generación de subproductos de diversas índoles también ha sido abordada planteando la generación de fuentes de energía alternativa como el biogás, biodiesel o el bioetanol. Explorando las diferentes fuentes de residuos de industrias ganaderas o de ali-

## 2016

La revista Frontera Biotecnológica se establece como revista cuatrimestral y se obtiene el registro del Número Internacional Normalizado de Publicaciones seriadas (ISSN) siendo directora la Dra. María Myrna Solís Oba.



mentos. Así mismo se han presentado enfoques de aprovechamiento para la generación de productos de nutrición animal a partir de biomasa residual de maguey entre otras. En el área de alimentos se han explorado áreas como la nutrigenómica y el desarrollo de productos funcionales colorantes o edulcorantes a partir del aislamiento o concentración de componentes bioactivos con actividad anticancerígena, hipo glucémica o antioxidante. Explorando diversas fuentes como el café, cúrcuma, agave, manzana, grana cochinilla y diversas variedades de plantas aromáticas o medicinales tanto silvestres como cultivadas como la *Mentha piperita*.

En esta década de trabajo se han expuesto avances biotecnológicos en el área agrícola, como el estudio de los microRNAs y su rol en la fisiología de las plantas. Aprendimos de hongos, tanto para su producción comercial como el *Pleurotus* sp., así como en análisis de especies nocivas y de la generación de aflatoxinas en alimentos. Y conocimos procesos para el manejo de residuos orgánicos como el compostaje o la digestión anaeróbica y

tecnologías de desarrollo y aplicación tanto de bioestimulantes bacterianos como de plaguicidas orgánicos que sustituyan a componentes químicos, que aplicados de manera no controlada, generan problemas de contaminación en suelo, agua y alimentos. Con un enfoque industrial y productivo se han presentado tecnologías de proceso para la generación de productos biotecnológicos como alimentos fertilizantes orgánicos, conservadores orgánicos, aditivos funcionales, enzimas industriales, procesos de purificación, desinfección o mejora de procesos de producción sustentables. Del mismo modo se han abordado temas de salud pública como la resistencia de los microorganismos a los antibióticos o los hongos y bacterias causantes de diversas enfermedades. Además de las aportaciones a la salud de diferentes proteínas, péptidos y componentes de origen natural. Sin dejar de lado los desarrollos nanotecnológicos que abordan las múltiples aplicaciones de la nanopartículas de oro en la generación de biosensores para la detección de enfermedades infecciosas e identificación de microorganismos patógenos.



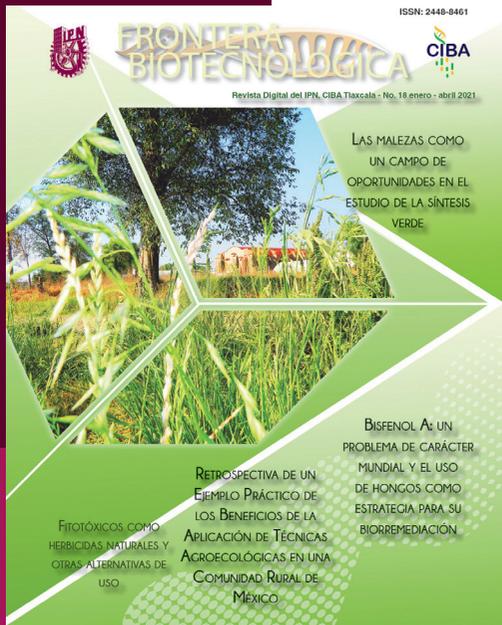
Ingresa a la página web de Revista Frontera Biotecnológica

La revista Frontera biotecnológica también ha sido una herramienta para la difusión de eventos académicos y de vinculación con el sector productivo. Ejemplos son el volumen 11 (2018) en donde se presentaron las memorias del 2nd Biotechnology World Symposium y 11° Encuentro Nacional de Biotecnología del IPN. Este simposio titulado “BIOTECNOLOGÍA E INNOVACIÓN, CIENCIA CON IMPACTO” se desarrolló en octubre de 2018, en BCS, México. Y el volumen 17 (2020) del 1er Congreso Nacional de Tecnología y Biotecnología Agrícola (CONATEBIA), que se llevó a cabo en línea en octubre de 2020, organizado por el Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada del Instituto Politécnico Nacional y la Dirección de Innovación y Transferencia del Conocimiento de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Siendo éste uno de los números con mayor consulta virtual y contribuyendo a la difusión de las actividades tanto académicas como del sector productivo en el área agrícola, promoviendo la consulta digital e interacción virtual en un periodo de confinamiento.

Dentro de los volúmenes con mayor índice de consultas destacan el volumen 15 publicado en el periodo enero-abril de 2020. Una época grabada en la memoria colectiva pues iniciaba uno de los retos más importantes de la humanidad en los últimos 100 años. El inicio de la Pandemia por el nuevo coronavirus COVID-19 o SARS-CoV-2. Por lo que se explicaban las medidas de prevención y distanciamiento social implantadas por la autoridad sanitaria de México. Un tema que causaba gran interés en la población que demandaba información confiable ante la incertidumbre inicial.

Además, en este número se publicaba información relativa a la cúrcuma, sus propiedades y beneficios a la salud en su incorporación a los alimentos. Así mismo aprendíamos técnicas de cultivo de alta densidad celular de levadura en un sistema de lote alimentado a nivel piloto, se presentaban a los biosurfactantes y





sus aplicaciones en diferentes industrias y finalmente se presentaba la historia del Programa de Maestría en Biotecnología Productiva que inició actividades en el Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada del Instituto Politécnico Nacional en 2012.

Otro de los artículos con mayor consulta a la presente fecha es el número 22 del periodo mayo-agosto de 2022, en donde una vez terminado el periodo de aislamiento se presentaba información sobre el impacto de las vacunas en el número de decesos por el virus SARS-CoV-2 en México y la importancia de estos productos biotecnológicos para el control de enfermedades.

En este número también conocimos aportaciones biotecnológicas en el sector alimentario, como la incorporación de nanopartículas de oro en biopelículas biodegradables para la conservación de alimentos, al igual que la Kombucha, una membrana biodegradable obtenida del té negro. Así mismo aprendimos de moléculas con diferente actividad funcional en alimentos como péptidos con actividad antihipertensiva, los curcuminoides con actividad anticancerígena y las antocianinas, antioxidantes aplicado como remplazo de colorantes sintéticos.



El reto a futuro para *Frontera Biotecnológica* es posicionarse como referente a nivel nacional en la difusión de la ciencia y la biotecnología. Fomentando no solo las vocaciones científicas en las nuevas generaciones sino como enlace entre los sectores académico, social y productivo, dando a conocer los avances que pudieran detonar la nueva sociedad e industria en nuestro país, con tecnología de vanguardia y responsable con el medio ambiente. Generando enlaces de colaboración y aplicación para las nuevas tendencias tecnológicas en el área de biotecnología. Manteniendo siempre nuestro objetivo principal de poner la ciencia, la biotecnología y "La Técnica al Servicio de la Patria".



RESUMEN

El sargazo es una macroalga que contribuye al desarrollo de muchas especies marinas, además, cuenta con alto valor nutricional, posee gran capacidad antioxidante, polifenólicos, pigmentos, péptidos, ácidos grasos y minerales. Sin embargo, cuando la cantidad de sargazo aumenta en aguas costeras se convierte en un problema, afectando al ecosistema marino y que es un residuo de difícil disposición, que afecta tanto al medio ambiente como a la salud humana. Una estrategia interesante para disminuir la acumulación de sargazo en las zonas costeras ha sido recolectar y aprovechar sus características y alto valor nutricional, por ejemplo, en la agricultura, en donde se han incorporado a las cadenas extractos de diversas algas como bioestimulantes, aumentando el rendimiento de la cosecha y mejorando las características nutrimentales y nutraceuticas. El presente trabajo es una revisión de las aplicaciones de los bio-compuestos bioactivos que contiene el sargazo a nivel agroalimentario.

Palabras clave: bioestimulante, sargazo, compuestos bioactivos, fertilizante

ABSTRACT

Sargassum is a macroalgae that contributes to the development of many marine species, it has high nutritional value, has a high antioxidant capacity, polyphenolics, pigments, peptides, fatty acids and minerals. However, when the amount of Sargassum increases in ocean waters it becomes a problem, affecting the marine ecosystem and the income of the fishing and tourism sectors. The accumulation of Sargassum in coastal areas is problematic, because it is a waste that is difficult to dispose of and it affects the environment as well as human health. An interesting strategy to reduce the accumulation of Sargassum in coastal areas has been to reuse and to benefit from its characteristics and high nutritional value, for example, in agriculture where extracts of various algae have been incorporated as biostimulants to crops, increasing crop yields and improving the nutritional and nutraceutical characteristics of crops. The present work is a review of various applications of the bioactive compounds contained in Sargassum at the agri-food level.

Keywords: bioestimulante, bioactive compounds, fertilizer, Sargassum.

1. INTRODUCCIÓN

Las macroalgas del género Sargassum son organismos multicelulares distribuidos en zonas tropicales, forman colonias flotantes y cubren grandes extensiones del océano, el sargazo cumple funciones vitales en el océano: como



Figura 1. Acumulación de sargazo en el estero de Palma Jolote.

Yáñez-Ornelas, 2019; Martínez-González, 2019).

¿Cuáles son las principales causas del arbo de sargazo?

Aún se desconoce a qué se debe exactamente el aumento de la reproducción masiva de sargazo, pero se ha determinado que ciertas condiciones ambientales propician su proliferación, entre ellas, mayor cantidad de nutrientes en el agua, principalmente nitrógeno, hierro y fósforo, así como el incremento de la temperatura global (Toussaint 2020). Se ha reportado entre otras causas, la presencia de polvo del desierto del Sahara, residuos de fertilizantes minerales que confluyen al mar y provienen de actividades de la Amazonia, además de agua residual de municipios de la Riviera Maya que se desecha al mar (Martínez-González, 2019) se debe,





# Aplicaciones biotecnológicas y medicinales de los **metabolitos secundarios** en **orquídeas**



Braulio Edgar Herrera Cabrera<sup>1</sup>, Rafael Salgado Garciglia<sup>2</sup>, Jorge Montiel Montoya<sup>3</sup>, Alejandra Hernández-García<sup>1</sup>, Adriana Delgado Alvarado<sup>2</sup>, Víctor Manuel Ocaño Higuera<sup>4</sup>, Luis Germán López Valdez<sup>5</sup>, Luz María Basurto González<sup>6</sup>, Hebert Jair Barrales-Cureño<sup>6\*</sup>

<sup>1</sup>Colegio de Postgraduados, Campus Puebla. Boulevard Forjadores, C.P. 72760, No. 205 Santiago Momoxpan, Puebla.

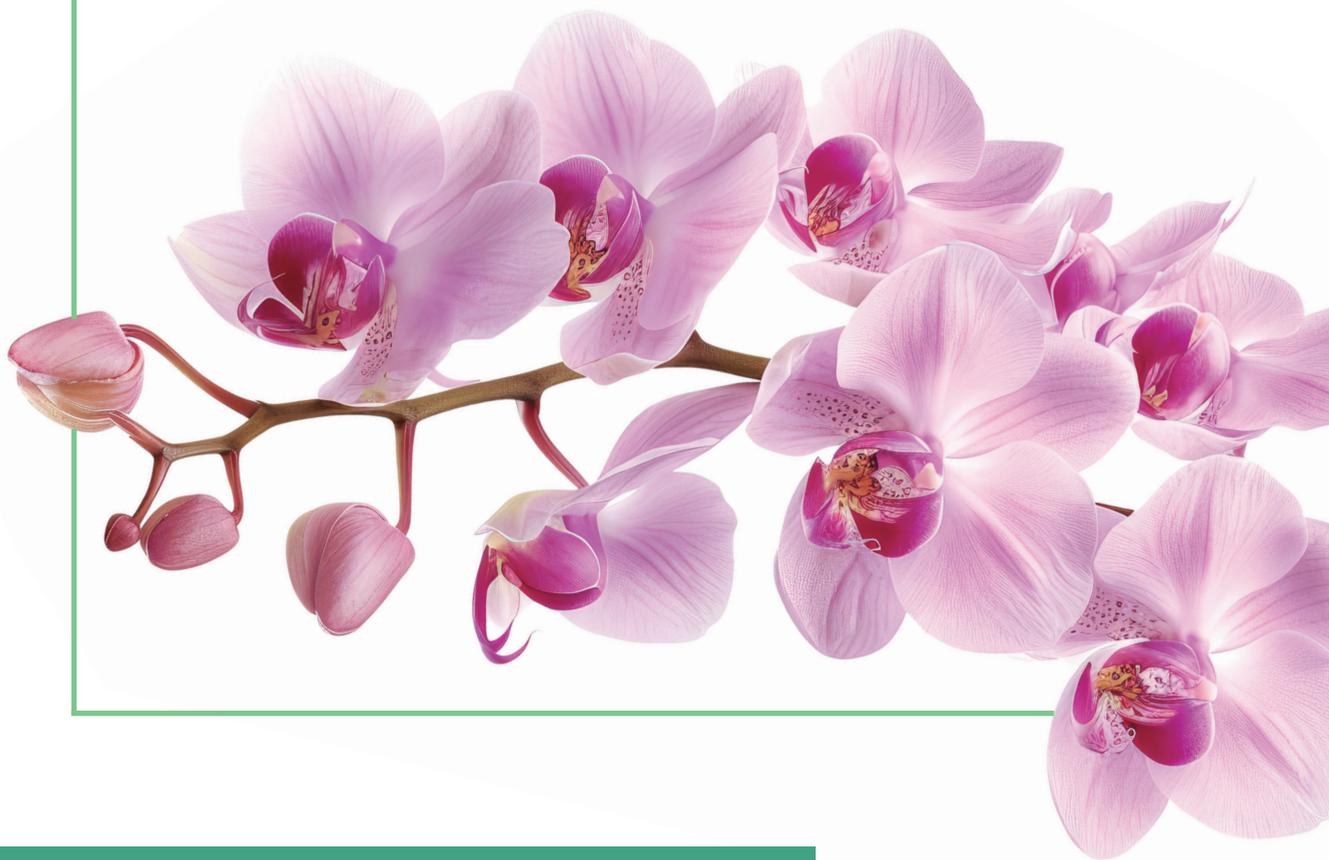
<sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, C.P. 58030, Morelia, Michoacán, México.

<sup>3</sup>Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Regional-IPN. Boulevard Juan de Dios Bátiz No. 250, Col. San Joaquín, Guasave, Sinaloa, México.

<sup>4</sup>Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Universidad de Sonora, Blvd. Luis Encinas y Rosales s/n, Hermosillo C.P. 83000, México.

<sup>5</sup>Laboratorio de Productos Naturales, Área de Química. AP74 Oficina de correos Chapingo, Universidad Autónoma Chapingo, Km 38.5 Carretera México-Texcoco, C.P. 56230, Texcoco, Estado de México, México.

<sup>6\*</sup>Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Zamora, Carrera en Ingeniería en Innovación Agrícola Sustentable. Carretera Zamora-La Piedad, El Sáuz de Abajo. C.P. 59720 Zamora, Michoacán, México. Correspondign author: hebert.bc@zamora.tecnm.mx



## RESUMEN

Las orquídeas son angiospermas que pertenecen a la familia Orchidaceae. Los metabolitos secundarios de las orquídeas medicinales se utilizan para el tratamiento de la diabetes, como anti-inflamatorios, antitumorales, anti-piréticos, antiagregación plaquetaria, actividad antioxidante, diurética e hipotensiva y por su efecto inhibitorio de la polimerización de la proteína de la tubulina. En la actualidad, muchos laboratorios comerciales de Europa, Norteamérica y el sudeste asiático producen anualmente millones de plántulas de orquídeas. Los objetivos de esta investigación son: mencionar la actividad farmacológica de las orquídeas medicinales, los metabolitos secundarios biosintetizados por orquídeas y su producción *in vitro*.

**Palabras clave:** cultivo *in vitro*, orquídeas medicinales, peligro de extinción.

## ABSTRACT

Orchids are angiosperms belonging to the Orchidaceae family. The secondary metabolites of medicinal orchids are used for the treatment of diabetes, as anti-inflammatory, anti-tumor, anti-pyretic, anti-platelet aggregation, anti-oxidant, diuretic and hypotensive activity and for their inhibitory effect on tubulin protein polymerization. Currently, many commercial laboratories in Europe, North America and Southeast Asia produce millions of orchid seedlings annually. The objectives of this research are: to mention the pharmacological activity of medicinal orchids, secondary metabolites biosynthesized by orchids and their *in vitro* production.

**Keywords:** *in vitro* culture, medicinal orchids, endangered.

## Introducción

Las orquídeas forman una parte importante de la vegetación a escala mundial. Existen de 30,000 a 35,000 especies agrupadas en 750 géneros taxonómicos (Hossain 2011). Están ampliamente distribuidas, desde los trópicos hasta las altas montañas, y se adaptaron en diferentes tipos de hábitats (epífitos, terrestres y saprofitos) (White y Sharma 2000). Alrededor del 70% de las orquídeas del mundo son epífitas y/o litófitas, el 25% son terrestres y el 5% crecen en hábitats mixtos (litófitos, epífitos y terrestres). Según los informes, los principales géneros de orquídeas citados son: *Angraecum* (200 especies), *Bulbophyllum* (1000 especies), *Calanthe* (150 especies), *Catasetum* (100 especies), *Dendrobium* (900 especies), *Encyclia* (235 especies), *Eulophia* (200 especies), *Epidendrum* (800 especies) y *Vanilla* (100 especies). Asia contiene la reser-

va dominante de orquídeas en el mundo de especies de *Cymbidium*, *Dendrobium*, *Oncidium* y *Phalaenopsis*. Sin embargo, en la India se registraron aproximadamente 158 géneros con 1331 especies de orquídeas (Hossain 2011). A nivel medicinal se utilizan los bulbos, pseudo-bulbos y raíces de las orquídeas (Singh y Duggal, 2009). Los géneros de orquídeas nativas registrados en la India son *Arachnis*, *Cymbidium*, *Dendrobium*, *Paphiopedilum* y *Vanda* (Sarmah et al. 2017). Las orquídeas poseen una inmensa diversidad bioquímica, fisiológica y genética. A nivel molecular, en orquídeas se realizan estudios de análisis transcriptómico, metabolómico, genómico, proteómico, HPLC, biología molecular, cultivo de capa celular fina transversal (tTCL), cultivos *in vitro*, fitopatología, nutrición, plagas, entre otros estudios.

## 2

## Metabolitos secundarios en orquídeas

Se han extraído metabolitos secundarios tales como la dendrobina a partir de la orquídea *Dendrobium candidum* para tratar la diabetes (Shiau et al 2005); coeloginantridina y coeloginantrina a partir de *Coelogyne cristata* con actividades de fitoalexinas y reguladores de crecimiento vegetal endógenos (Naing et al., 2010); 4-hidroxibenzaldehído de *Anoectochilus formosanus* con actividad anti-inflamatoria (Wu et al 2010); dendinobina de *Dendrobium nobile* con actividad antitumoral; dendrocisaneno de *Dendrobium chrysanthum* con actividad anti-pirética (Mohanty et al., 2013);

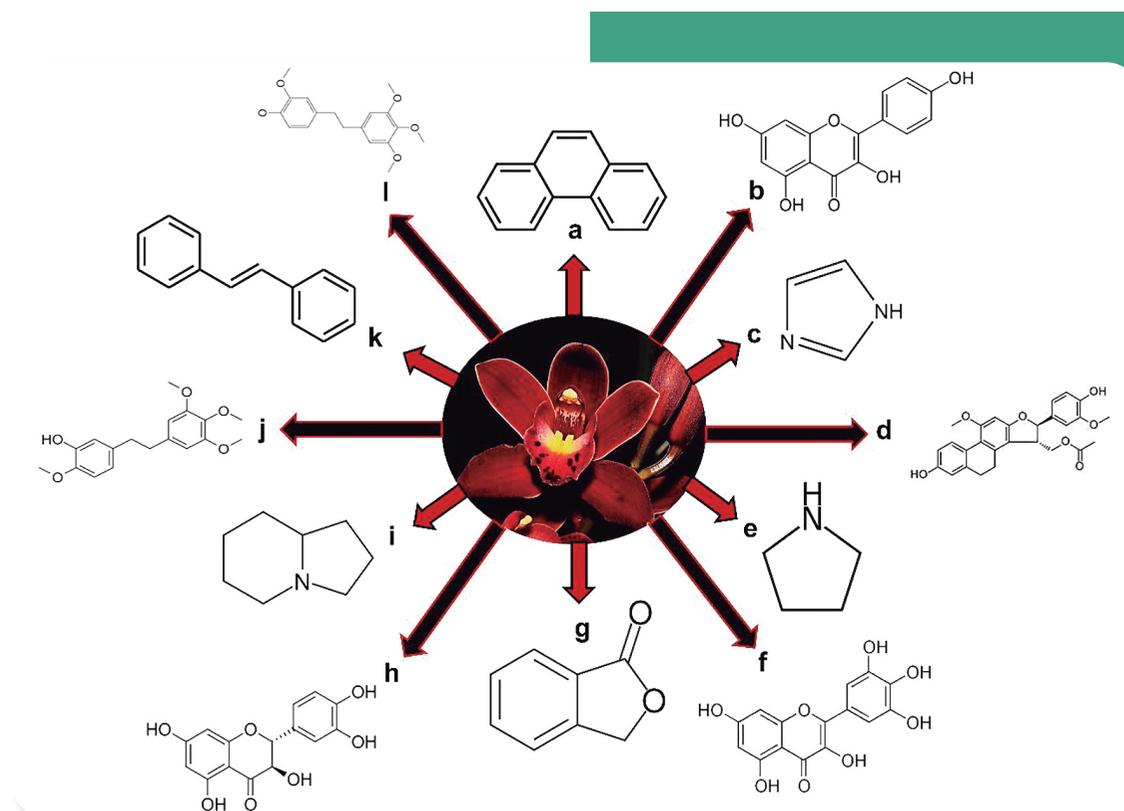
escoparona de *Dendrobium densiflorum* con actividad anti-agregación plaquetaria (Pradhan et al., 2013); fimbriatona de *Dendrobium fimbriatum* con actividad anti-tumoral (Paul et al., 2017); rutinósido de *Anoectochilus roxburghii* con actividad antioxidante (Jin et al., 2017); cymbidina A de *Cymbidium goeringii* con actividades diurética e hipotensiva (Park et al 2018); blestrianol A de *Bletilla striata* con efecto inhibitorio de la polimerización de tubulina; heptacosano y octacosanol a partir de *Vanda tessellata* con actividad anti-inflamatoria (Manokari et al 2020). En la **Figura 1** se

aprecian los principales metabolitos secundarios sintetizados por las orquídeas. Las orquídeas producen 50 o más aromas que atraen a los polinizadores, la luz visible y las imágenes UV desempeñan un papel importante en la atracción, además del olor y la morfología. Muchos de estos compuestos aromáticos se identificaron en los últimos 20 a 30 años. En la

**Tabla 1** se aprecian los principales genes que participan en el aroma de las orquídeas. Las antocianinas y otros pigmentos determinan los patrones de luz visible y ultravioleta (UV) de las orquídeas. Tras la polinización, las antocianinas se degradan en algunas orquídeas (por ejemplo, *Vanda*) y producidas en otras (por ejemplo, *Cymbidium*).

**Figura 1.** Principales metabolitos secundarios biosintetizados en plantas de orquídeas.

- a) Fenantreno  
( $C_{14}H_{10}$ , 178 g/mol);  
b) Kaempferol  
( $C_{15}H_{10}O_6$ , 286 g/mol);  
c) Imidazol  
( $C_3H_4N_2$ , 68 g/mol);  
d) Pleionesina C  
( $C_{27}H_{26}O_7$ , 462 g/mol);  
e) Pirrolidina  
( $C_4H_9N$ , 71 g/mol);  
f) Miricetina  
( $C_{15}H_{10}O_8$ , 318 g/mol);  
g) Phthalida  
( $C_8H_6O_2$ , 134 g/mol);  
h) Dihidroquercetina  
( $C_{15}H_{12}O_7$ , 304 g/mol);  
i) Indolizidina  
( $C_8H_{15}N$ , 125 g/mol);  
j) Erianina  
( $C_{18}H_{22}O$ , 5318);  
k) Estilbeno  
( $C_{14}H_{12}$ , 180 g/mol) y  
l) Crepidatina  
( $C_{18}H_{22}O$ , 5318.37, g/mol).  
Elaboró: Autores.



Gen de esencia floral	Ruta del metabolismo	Especies	Referencia
<i>PbGDS</i>	Terpenoides	<i>Phalaenopsis bellina</i>	Hsiao et al., 2008
<i>VMPAAT</i>	Terpenoides	<i>Vanda species</i>	Chan et al., 2011
<i>VMDXS</i>	Terpenoides	<i>Vanda Mimi Palmer</i>	Mohd-Hairul et al., 2010
<i>GdEGS</i>	Bencenoide	<i>Gymnadenia species</i>	Gupta et al., 2014
<i>OsSAD1</i>	Bencenoide	<i>Ophrys sphegodes</i>	Paulus y Gack, 1990
Factores de transcripción (Tfs)			
<i>CsMYB1</i>	Fenilpropanoide/ bencenoide	<i>Cymbidium cv.</i>	Ramya et al., 2019
<i>PbbZIP4</i>	Monoterpenos	<i>Phalaenopsis aphrodite</i>	An et al., 2012
<i>PbBHLH2</i>	Monoterpenos	<i>Phalaenopsis bellina</i>	Hsiao et al., 2006

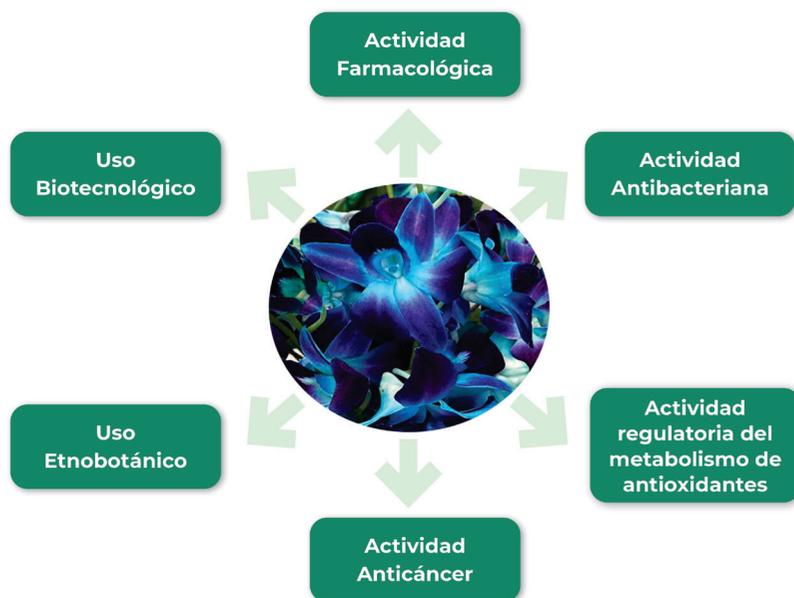
**Tabla 1.** Genes responsables de las esencias florales en extractos de orquídeas.

## 3

## Actividad farmacológica y antioxidante

El uso de orquídeas en fitoterapia tiene una larga historia. Un total de 365 plantas, entre ellas varias orquídeas, figuran en la primera Materia Médica (Shen Nung Pen-tsoo Ching). En la que se describen algunos de los efectos farmacológicos de las orquídeas. En la **Figura 2** se muestran las aplicaciones de las orquídeas. Las sustancias activas antibacterianas intervienen en el proceso de prevención de reacciones inflamatorias causadas por las infecciones bacterianas. La familia *Orchida-*

*ceae* contiene diversas sustancias activas con efectos bacteriostáticos, como fenantreno, alcaloides y fenilpropainoides. Yuan Jia et al. (2010) descubrieron que tres compuestos de fenantrina, shanciol H, cebusylene y pleione-sin C, presentaron un efecto inhibitor sobre *Staphylococcus aureus*. Nueve bacterias de ensayo mostraron un diámetro del círculo de inhibición superior a 15 mm para alcaloides totales a una concentración de 240 µg/mL, lo que indica que el efecto bacteriostático es de



**Figura 2.** Aplicaciones biotecnológicas y medicinales de los metabolitos secundarios de las orquídeas. Elaboró: Autores.

amplio espectro y altamente sensible (Dong et al., 2010). El mecanismo consiste en que los metabolitos secundarios actúan principalmente como bacteriostáticos al interferir en el metabolismo normal de las cepas, provocando la muerte de las bacterias patógenas, alterando la membrana celular de la cepa y la estructura de la pared celular o al interferir con el metabolismo mitocondrial (fúngico), destruyendo el metabolismo de las bacterias patógenas, inhibiendo su reproducción metabólica (Liu et al., 2023). Los radicales libres

son sustancias muy activas, y su acumulación excesiva puede causar daños en el organismo. Sin embargo, hay formas de equilibrar el metabolismo de los radicales libres, como eliminarlos, inhibir su actividad o activar el sistema antioxidante del organismo. Esto ayuda a ralentizar la oxidación celular y a prevenir el envejecimiento (Fang et al., 2015). Los investigadores han realizado estudios sobre los antioxidantes de las orquídeas medicinales. Los metabolitos secundarios del fenantreno tienen una actividad eficaz contra la elimina-

ción de radicales libres y a una concentración de 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , demostraron una tasa de eliminación de DHHP del 80%. También, investigaron una categoría particular de polifenoles con mayor actividad antioxidante que la de la vitamina C (Li et al., 2019). Además, los bibenciloides, encontrados en *D. heterocarpum*, tienen una elevada actividad en el barrido de radicales libres, con el  $\text{IC}_{50}$  de los radicales ABTS y DPPH radicales siendo  $36.41 \pm 1.99$  y  $62.05 \pm 3.40$   $\mu\text{mol}/\text{L}$ , respectivamente (Yang et al., 2019). Las mesoantocianidinas también

tienen propiedades antioxidantes, con una actividad de barrido del radical hidroxilo ( $\text{OH}\cdot$ ) de 147,36 U/mL, un DPPH de 85.43% y  $\text{O}_2\cdot^-$  a 18.02% (Lv et al., 2017). Estos hallazgos ofrecen abundantes fuentes para el desarrollo de antioxidantes. Sin embargo, algunas investigaciones sugieren que estos compuestos antioxidantes también pueden tener efectos negativos en el cuerpo humano. Por lo tanto, es importante considerar cuidadosamente la dosificación y los métodos de aplicación de estas sustancias en el ámbito clínico.

## 4

## Actividad biológica contra las células cancerosas

En 2019, la Organización Mundial de la Salud estimó que el cáncer es la principal segunda causa de muerte entre los individuos menores de 70 años en 112 países de todo el mundo, con 9,958 millones de muertes debidas al cáncer solo en 2020 (Cao y Chen, 2021). La identificación de sustancias biológicamente activas específicas de orquídeas abre posibilidades para la investigación del cáncer, como la camptotecina (de *Camptotheca*), paclitaxel (corteza de *Taxus*), vincristina (bígaro), topotecán (derivado de la camptotecina) y el etopósido (un derivado del podofileno) (Barrales et al., 2015). Las orquídeas medicinales contienen variedad de metabolitos secundarios con efectos antitumorales, que se manifiestan como: inhibición de células cancerosas, citotoxicidad, inducción de la apoptosis e inhibición de la metástasis y la diseminación. La aparición y desarrollo de pseudópodos filamentosos celulares es una estructura característica del movimiento celular, puede

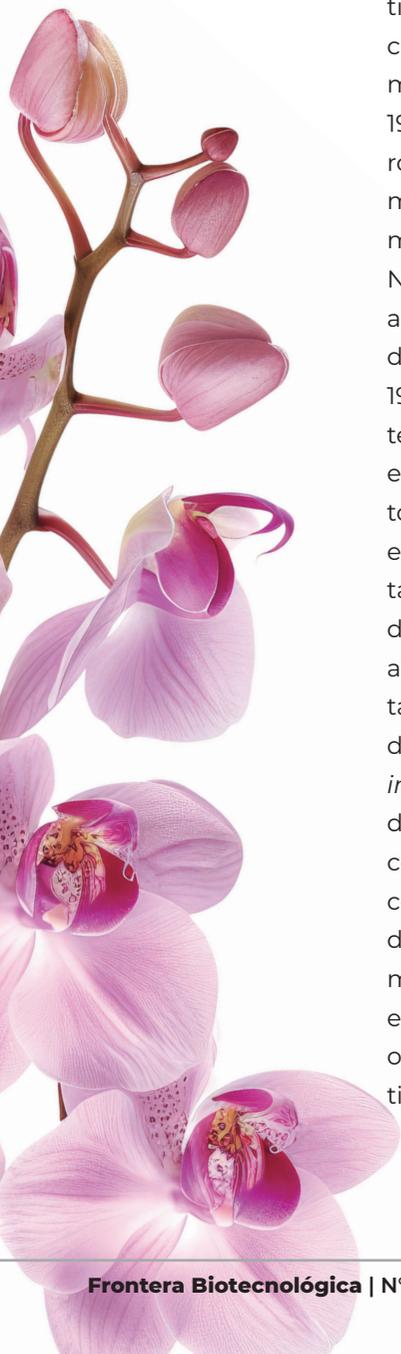
determinarse observando si los pseudópodos se extienden hacia el exterior. La foyunnanina E disminuyó significativamente el número de pseudópodos en las células H460 de cáncer de pulmón, así como la supresión de la migración celular mediante la regulación a la baja de las proteínas  $\alpha\text{v}$ ,  $\beta\text{3}$  y reguladoras de la migración. Además, tiene un efecto inhibitorio significativo sobre la migración de H292 y A549 de células humanas de cáncer de pulmón (Petpiroon et al., 2017). Los derivados de metabolitos secundarios derivados de orquídeas medicinales demostraron actividad anticancerígena. El derivado bibencil moscatilina indujo la apoptosis en células de melanoma mediante la regulación de la familia p53, inhibiendo la proteína antiapoptótica Bcl-2 y activando la proteína proapoptótica Bax (Cardile et al., 2020). Además, se demostró que la moscatilina aumentó la sensibilidad de las células de cáncer de esófago a la radioterapia (Chen et al., 2019).

## 5

## Producción *in vitro*

Existen medios de cultivo nutritivos designados para la crecimiento, control y multiplicación de orquídeas. El medio Knudson C se utiliza para la siembra *in vitro*, el medio Murashige y Skoog (1962) se utiliza para la propagación clonal. La adición de varios compuestos orgánicos es útil para complementar las sustancias biosintetizadas por las células y cubrir las necesidades metabólicas, energéticas y estructurales de la célula (Caldas et al., 1998). Las orquídeas pueden multiplicarse a una tasa de crecimiento alta por cultivo *in vitro* a partir de puntas de brotes o meristemos de orquídeas *Cymbidium* (Morel, 1960). Esta técnica se utilizó para varios géneros taxonómicos y aplicación práctica casi inmediata en la década de 1970. Actualmente, muchos laboratorios comerciales de Europa, Norteamérica y el sudeste asiático producen anualmente millones de plántulas de orquídeas utilizando esta metodología (Bornman, 1993). La técnica biotecnológica del cultivo de tejidos vegetales *in vitro* es una herramienta exitosa para la generación de cultivos de protocormos (estadio morfológico intermedio entre un embrión cigótico y un vástago), puntas de brotes, segmentos nodales, segmentos de rizoma axénico, pseudobulbos (órgano de almacenamiento que deriva de parte de un tallo entre dos nódulos de hojas), segmentos de brotes apicales y germinación de semillas *in vitro* que produzcan metabolitos secundarios de gran importancia farmacéutica. La conservación *in vitro* permite mantener bajo condiciones controladas el mantenimiento de orquídeas en peligro de extinción. La Norma Oficial Mexicana (NOM-059-ECOL-2001) enlista aproximadamente 200 especies de orquídeas en alguna categoría de riesgo (extintas, en peligro de extinción, amenazadas

y sujetas a protección especial) (Soto et al., 2007). En Oaxaca, existen grandes poblaciones de orquídeas amenazadas que son sobrecolectadas en otros estados; por ejemplo, las especies *C. pendula* en Michoacán, así como *P. vitellina*, *O. incurvum*, *R. cordata*, *R. ehrenbergii*, *R. rosii* y *S. oculata*, en Puebla, Oaxaca y Veracruz presentan problemas, de las cuales se deben de programar protocolos *in vitro* para preservar estas especies (Soto y Solano, 2003). Las orquídeas del género *Laelia* crecen en el bosque y cada día su supervivencia es de mayor incertidumbre y vulnerabilidad por la colecta clandestina. *Laelia goludiana* es la única orquídea conocida, que se extinguió en su ambiente natural. Oficialmente, de las más de 1,200 especies de orquídeas mexicanas reportadas, 15 están en peligro de extinción, 107 requieren protección especial, una se reporta extinta en el medio natural y 58 están amenazadas (NOM-059-ECOL-2001). La **Tabla 2** presenta una recopilación de trabajos de investigación actualizados a nivel *in vitro*.



Especie	Fuente de explante	Tratamiento de inducción	Referencia
<i>Vanda tessellate</i> (Roxb.) Hook. ex G. Don	Semillas	Medio MS produjo la máxima germinación de semillas (94%). Medio MS + 2.0 mg L <sup>-1</sup> BAP + 0.5 mg L <sup>-1</sup> IAA produjo la mayor inducción de callos (89.4%).	Manokari et al 2021
<i>Vanda pumila</i> Hook.f.	Protocormos	Elevada producción de brotes (9.50 ± 0.29) por cultivo en medio ½ MS + 1.0 mg L <sup>-1</sup> KN + 10% CW	Maharjan et al 2019
<i>Phalaenopsis amabilis</i> (L.) Blume	Puntas de brotes	Inicialización del cultivo a partir de explantes de puntas de brotes con 1/2 MS + 3% (w/v) sucrosa + 0.1 g L <sup>-1</sup> mioinositol, 2 mg L <sup>-1</sup> thidiazuron + 1 mg L <sup>-1</sup> BAP.	Farrokhzad et al 2022
<i>Phalaenopsis amboinensis</i>	Semillas	Mejor germinación de semilla (90.7 %) y desarrollo de protocormos (51,4 %) en medio VW.	Utami et al 2019
<i>Ludisia discolor</i>	Segmentos nodales	Explantes tratados con 0.40% de HgCl <sub>2</sub> produjo la mejor supervivencia (63.1%) y tasa de crecimiento (22.5%). El tratamiento 1/2 MS + 1.0 mg L <sup>-1</sup> NAA + 0.1 mg L <sup>-1</sup> TDZ + AC (0.2%) + 8% homogeneizado de cultivo de banano + 3% sucrosa genero la máxima sobrevivencia (42%) y tasa de crecimiento vegetal (19.6%)	Poobathy et al., 2019
<i>Eulophia dabia</i>	Segmentos de rizoma axénico	Medio de cultivo ½ MS mostró la mejor eficiencia en la germinación del 5%. El mejor crecimiento de rizomas a partir de cuerpos rizómicos se obtuvo a partir de medio MS con hidrolizado de caseína y AC.	Panwar et al., 2022
<i>Dendrobium palpebrae</i>	Pseudobulbos derivados <i>in vitro</i>	A través de organogénesis, múltiples yemas de brotes se desarrollaron de la parte inferior y superior del pseudobulbo.	Bhowmik et al., 2020
<i>Cymbidium eburneum</i>	Segmentos de hojas de plantas crecidas <i>in vitro</i>	El tratamiento de MS + 0.5 mg L <sup>-1</sup> BAP + 2.0 mg L <sup>-1</sup> NAA produjo tasa de regeneración de plantas (83.3%) en 5.25 semanas. Generando 15.7 plántulas/explante después de 30 WOC.	Sembi et al., 2020
<i>Brassavola nodosa</i>	Puntas de brotes <i>in vitro</i> (0.3 to 0.5 cm)	El mejor tratamiento hormonal para la multiplicación de brotes fue de 2.0 mg L <sup>-1</sup> BA and 30.0 mg sulfato de adenina generando el máximo número de brotes por explante.	Xu et al., 2022
<i>Dendrobium Yuki White</i>	Segmentos de brotes apicales	El tratamiento de medio de cultivo MS + 0.5 mg L <sup>-1</sup> BA + 0.1 mg L <sup>-1</sup> NAA + 40 mg L <sup>-1</sup> de sulfato de adenina produjo máximos brotes (12) y número de raíces (17) por explante durante 8 semanas de cultivo. Las plantas generadas <i>in vitro</i> fueron aclimatizadas con 97% de tasa de supervivencia en bloques de carbono durante 6 semanas, seguida por transferencia de plantas con fibra de coco.	Subrahmanyeswari et al., 2022

**Tabla 2.** Producción *in vitro* de órganos en plantas de orquídeas.

## 6

## Conclusiones

La abundancia de especies y metabolitos secundarios extraídos en las orquídeas medicinales de la familia Orchidaceae, constituyen un tema muy prometedor para descubrir agente adyuvantes óptimos contra el cáncer. Los metabolitos secundarios derivados de orquídeas medicinales demuestran tener actividad anticancerígena. El resurgimiento en Occidente de los remedios a base de plantas se debe

principalmente a la falta de efectos secundarios, ventajas económicas y su énfasis holístico. La fitomedicina tradicional de los extractos de orquídeas cobrará mayor importancia en el sistema sanitario del futuro. Se han realizado análisis a los extractos de orquídeas, no obstante, se recomienda realizar estudios *in vitro* en biorreactores, cultivo de células en suspensión y tecnología CRISPR-Cas9, entre otros.

## 7

## Agradecimientos

Nosotros agradecemos al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) y al Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Zamora (ITESZ).



## REFERENCIAS

An FM, Chan MT (2012) Transcriptome-wide characterization of miRNA-directed and non-miRNA-directed endonucleolytic cleavage using Degradome analysis under low ambient temperature in *Phalaenopsis aphrodite* subsp. *formosana*. *Plant Cell Physiol.* 53: 1737–1750.

Barrales-Cureño HJ (2015) Pharmacological applications and *in vitro* biotechnological production of anticancer alkaloids of *Catharanthus roseus*. *Biotecnología Aplicada* 32: 1101-1110.

Bhowmik TK, Rahman MM (2020) Micropropagation of commercially important orchid *Dendrobium palpebrae* Lindl. through *in vitro* developed pseudobulb culture. *J. Adv. Biotechnol. Exp. Ther.* 3: 225–232.

Bornman, C.H (1993) Micropropagation and somatic embryogenesis. In: HAYWARD, M.D. et al. (Ed.). *Plant breeding: principles and prospects*. Cambridge: Chapman and Hall, p. 246-260.

Cao, MM.; Chen, WQ (2020) Interpretation on the global cancer statistics of GLOBOCAN Chin. *J. Front. Med. Sci.* 2021, 13, 63–69.

Cardile V, Avola R, Graziano ACE, Russo A (2020) Moscatilin, a bibenzyl derivative from the orchid *Dendrobium loddigesii*, induces apoptosis in melanoma cells. *Chem. Biol. Interact.* 323: 109075.

Chan WS, Abdullah JO, Namasivayam P (2011) Isolation, cloning, and characterization of fragrance-related transcripts from *Vanda Mimi Palmer*. *Sci. Hortic.* 127: 388–397.

Chen WK, Chen CA, Chi CW, Li LH, Lin CP, Shieh HR, Hsu ML, Ko CC, Hwang JJ, Chen YJ (2019) Moscatilin Inhibits Growth of Human Esophageal Cancer Xenograft and Sensitizes Cancer Cells to Radiotherapy. *J. Clin. Med.* 8: 187.

Dong YF, Li WY, Ye RC, Wang L (2010) Antimicrobial and antioxidant activities of total alkaloids of *Liparis nervosa*(Thunb.)Lindl. *J. Sichuan Univ.* 47: 669–673.

Fang Z, Xue B, Liu LZ, Yang Y (2015) Free Radical Types in Cells and Generation Mechanism. *J. Anhui Agric. Sci.* 43: 20–22.

Farrokhzad Y, Babaei A, Yadollahi A, Kashkooli AB, Mokhtassi-Bidgoli A, Hessami S (2022) Informative title: Development of lighting intensity approach for shoot proliferation in *Phalaenopsis amabilis* through combination with silver nanoparticles. *Sci. Hortic.* 292: 110582.

Feng-Xi Y, Jie G, Yong-Lu W, Rui R, Guo-Qiang Z, Chu-Qiao L, Jian-Peng J, Ye A, Ya-Qin W, Li-Jun C, Sagheer A, Di-Yang Z, Wei-Hong S, Wen-Chieh T, Zhong-Jian L, Gen-Fa Z (2021) The genome of

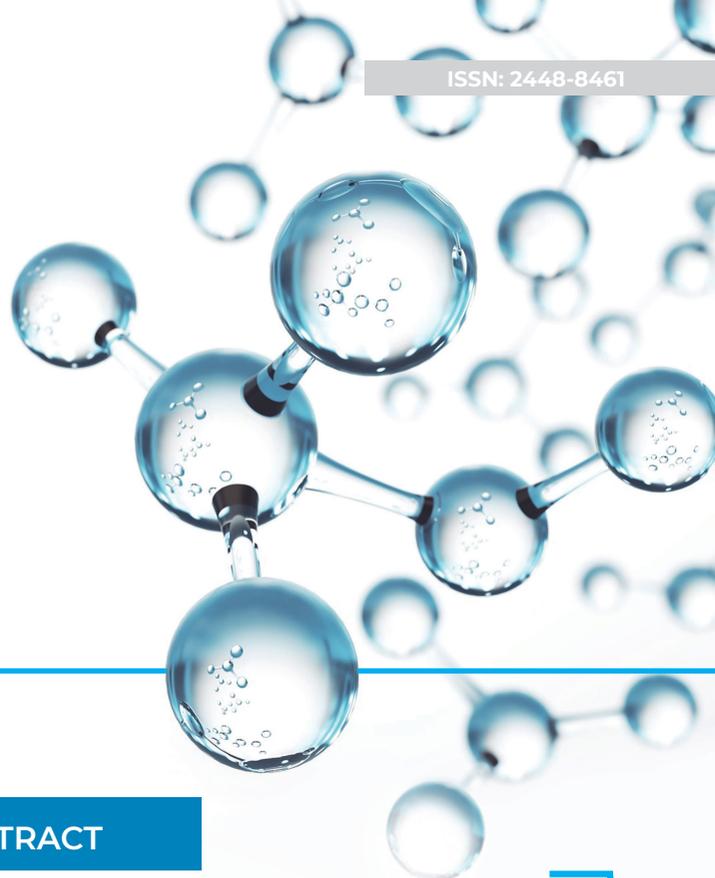
- Cymbidium sinense revealed the evolution of orchid traits, *Plant Biotech J* 19: 2501–2516
- Gupta AK, Schauvinhold I, Pichersky E, Schiestl FP (2014) Eugenol synthase genes in floral scent variation in *Gymnadenia* species. *Funct. Integr. Genom.* 14: 779.
- Hsiao Y, Tsai W, Kuoh C, Huang T, Wang H, Wu T, Leu Y, Chen W, Chen H (2006) Comparison of transcripts in *Phalaenopsis bellina* and *Phalaenopsis equestris* (Orchidaceae) flowers to deduce the monoterpene biosynthesis pathway. *BMC Plant Biol.* 6, 14.
- Hsiao Y, Jeng M, Tsai W, Chung Y, Li C, Wu T, Kuoh C, Chen W, Chen H (2008) A novel homodimeric geranyl diphosphate synthase from the orchid *Phalaenopsis bellina* lacking a DD(X)2-4D motif. *Plant J.*, 55: 719–733.
- Li, X.W.; Chen, H.P.; He, W.B.; Yang, W.L.; Ni, F.Y.; Huang, Z.W.; Hu, H.Y.; Wang, J (2019) Polyphenols from *Dendrobium loddigesii* and their biological activities. *Acta Sci. Nat. Univ. Sunyatseni* 58, 96–102
- Liu S, Huang XY, Su YH, Bai X, Zhu, PC, Li DL, Tang JN (2023) Antibacterial mechanism of crude extracts of lactic acid bacteria isolated from traditional fermented food against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Food Saf. Qual.* 14, 66–73.
- Lv, W.W.; Zhao, M.; Qin, H.C.; Duan, S.M.; Li, K.; Liao, C.H.; Zhou, P (2017) Study on Determination of Anthocyanin from *Bletilla striata* Flower and Antioxidant Activity in vitro. *Genom. Appl. Biol.* 36, 5269–5276.
- Maharjan S, Pradhan S, Thapa BB, Pant B (2019) In vitro propagation of endangered orchid, *Vanda pumila* Hook. f. through protocorms culture. *Am. J. Plant Sci.* 10: 1220–1232.
- Manokari M, Latha R, Priyadharshini S, Jogam P, Shekhawat MS (2021) Short-term cold storage of encapsulated somatic embryos and retrieval of plantlets in grey orchid (*Vanda tessellata* (Roxb.) Hook. ex G. Don). *Plant Cell Tissue Organ Cult.* 144: 171–183.
- Mohd-Hairul AR, Parameswari N, Gwendoline ECL, Janna OA (2010) Terpenoid, benzenoid and phenylpropanoid compounds in the floral scent of *Vanda Mimi* Palmer. *J. Plant Biol.* 53: 358–366.
- Nybro LD, Erenlund PH, Holm RL (2018) A novel technique for determination of the fructose, glucose and sucrose distribution in nectar from orchids by HPLC-ELSD. *Journal of Chromatography B* 1082: 126-130
- Panwar GS, Joshi B, Joshi R (2022) Axenic rhizome culture and genetic fidelity assessment of *Eulophia dabia* (D. Don) Hochr: An endangered terrestrial orchid species. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Plant* 58: 567–576.
- Paulus HF, Gack C (1990) Pollination of *Ophrys* (Orchidaceae) in Cyprus. *Plant Syst. Evol.* 169: 177–207.
- Petpiroon N, Sritularak B, Chanvorachote P (2017) Phoyunnanin E inhibits migration of non-small cell lung cancer cells via suppression of epithelial-to-mesenchymal transition and integrin  $\alpha$ 5 and integrin  $\beta$ 3. *BMC Complement. Altern. Med.* 17: 553.
- Poobathy R, Zakaria R, Murugaiyah V, Subramaniam S (2019) Surface sterilization and micropropagation of *Ludisia discolor*. *Biocatal. Agric. Biotechnol.* 2019, 22: 101380.
- Ramya M, Lee SY, An HR, Park PM, Kim NS, Park PH (2019) MYB1 transcription factor regulation through floral scent in *Cymbidium* cultivar 'Sael Bit'. *Phytochem. Lett.*, 32: 181–187.
- Ross AA, Aldrich-Wolfe L, Lance S, Glenn T, Steven E (2013) Microsatellite markers in the western prairie fringed orchid, *Platanthera praeclara* (orchidaceae) Travers applications in plant sciences 11: 1200413
- SEMARNAT, 2002. NOM-059-ECOL-2001, Diario Oficial de la Federación Miércoles 6 de marzo 2002.
- Sembi JK, Pathak, P, Verma J (2020) Regeneration competence of leaf explants in *Cymbidium eburneum* Lindl. (orchidaceae). *J. Orchid Soc. India*, 34: 17–21.
- Singh A, Duggal S (2009) Medicinal Orchids - An Overview. *Ethnobotanical Leaflets.* 13: 399-412.
- Soto AMA, Solano GR, Hágater E (2007) Risk of extinction and patterns of diversity loss in Mexican orchids. *Lankesteriana International Journal on Orchidology* 7: 114-121
- Soto AM, Solano R (2003) Información actualizada sobre las especies de la NOM 059-ECOL-2000, CONABIO.
- Subrahmanyeswari T, Verma SK, Gantait S (2022) One-step in vitro protocol for clonal propagation of *Dendrobium Yuki* White, a high value ornamental orchid hybrid. *S. Afr. J. Bot.* 146: 883–888
- Ysa Utami ESW, Hariyanto S (2019) In vitro seed germination and seedling development of a rare Indonesian native orchid *Phalaenopsis amboinensis* JJ Sm. *Scientifica* 8105138
- Wang W, Yu H, Li T, Li L, Zhang G, Liu Z, Huang T, Zhang Y (2017) Comparative Proteomics Analyses of Pollination Response in Endangered Orchid Species *Dendrobium Chrysanthum* Int. *J. Mol. Sci.* 18: 2496. doi:10.3390/ijms18122496



# Impacto presupuestario de las terapias génicas: ¿cómo pueden pagarlas?

Ivo Heyerdahl-Viau\*  
Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad  
Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco,  
Calz. del Hueso No. 1100, Coapa, Villa Quietud, Coyoacán,  
C.P. 04960, CDMX, México  
\*e-mail: ivoheyerdahl@gmail.com





## RESUMEN

Las terapias génicas prometen curar una enfermedad a una única dosis y se han logrado desarrollar varias para tratar diversas enfermedades, principalmente cáncer y enfermedades raras. Actualmente, se cuenta con decenas de terapias génicas aprobadas, sin embargo, se aplican principalmente en países desarrollados y algunas han sido retiradas del mercado o no son cubiertas por los sistemas de salud pública debido a su alto costo. De hecho, los análisis de impacto presupuestal de estas terapias muestran que su carga económica es considerable y que, para poder pagarlas, sus sistemas de salud deberían negociar planes de pago con los productores, como lo son los pagos por anualidades o incluso pagos basados en rendimiento. A pesar de los avances en el desarrollo de estas terapias, es evidente que su acceso al público es aún muy complicado, incluso para aquellos países de altos ingresos que ya han logrado pagarlas.

**Palabras clave:** Terapias génicas, impacto presupuestal, sistemas de salud, planes de pago.

## ABSTRACT

Gene therapies promise to cure a disease with a single dose and several have been developed to treat various diseases, mainly cancer and rare diseases. Currently, there are dozens of approved gene therapies, however, they are mainly applied in developed countries and some have been withdrawn from the market or are not covered by public health systems due to their high cost. In fact, budget impact analyzes of these therapies show that their economic burden is considerable and that, in order to pay for them, their health systems should negotiate payment plans with producers, such as annual payments or even performance-based payments. Despite advances in these therapies, it is evident that their access to the public is still very complicated, even for those countries that have managed to pay for them.

**Keywords:** Gene therapies, budget impact, healthcare system, payment plans

## Introducción

Las alteraciones genéticas pueden dar lugar a una desregulación metabólica, ausencia de enzimas o metabolitos importantes o biomoléculas defectuosas, dando lugar a una enfermedad genética que puede poner en riesgo la vida de la persona. Algunas de estas alteraciones son comunes y dan lugar a enfermedades de alta incidencia, como los cánceres, enfermedades metabólicas o neurodegenerativas, o bien, pueden ser alteraciones genéticas poco frecuentes, dando lugar a “enfermedades raras” (Claussnitzer et al., 2020), que se definen como enfermedades muy poco frecuentes, que afectan a menos de 200,000 personas de acuerdo con los Estados Unidos de América (EUA) o a 1 por cada 2,000 personas según la Unión Europea (Haendel et al., 2020).

Las enfermedades genéticas no solo representan una gran carga en salud para los pacientes, sino que también tienen un impacto económico, pudiendo llegar a cifras billonarias por país (Gonzaludo et al., 2019; Yang et al., 2022). Por ello, se busca que la atención a estos pacientes sea lo más eficiente y menos costosa posible. Actualmente, muchas enfermedades genéticas se tratan con terapias de reemplazo, en las que a los pacientes se les administran las biomoléculas que se ven afectadas como producto de la alteración genética que padecen, como lo son hormonas o enzimas (Cagnacci & Venier, 2019; Concolino et al., 2018).

Sin embargo, en los últimos años se ha puesto más esfuerzo científico al desarrollo de medicamentos vanguardistas como lo son las terapias génicas. Se trata de medicina con la que se pretende curar una enfermedad a partir de su origen mediante la corrección del gen defectuoso y, en muchas ocasiones, empleando una

única dosis (Mendell et al., 2017). Desde 1990 más de 33 terapias génicas han sido aprobadas por diferentes autoridades sanitarias alrededor del mundo (Shahryari et al., 2021); 22 de ellas se han aprobado en los últimos 25 años (Ma et al., 2020), por lo que la innovación en este tipo de productos va a un ritmo cada vez más vertiginoso, lo que significa nuevas alternativas terapéuticas para los pacientes. La mayoría de las terapias génicas que se han desarrollado están dirigidas a tratar cánceres, cuyos pacientes suelen sufrir muchos efectos adversos debido a la quimioterapia convencional, o para tratar enfermedades raras, cuyos pacientes no tienen muchas opciones terapéuticas (Papanikolaou y Bosio, 2021). Sin embargo, el desarrollo de las terapias génicas es bastante costoso; se ha estimado que los gastos en investigación y desarrollo para producir efectivamente una de estas terapias es de casi US\$2,000 M (Sabatini y Chalmers, 2023), lo cual se refleja en sus precios de venta al público y los sistemas de salud. De hecho, en una revisión sistemática de la literatura se concluyó que los mayores obstáculos para que los pacientes accedan a la terapia génica que necesitan están relacionados



con la asequibilidad de la misma, sobre todo con los altos precios y el pago/reembolso de la terapia (Carvalho et al., 2021). Debido a lo descrito anteriormente, es necesario realizar estudios farmacoeconómicos formales para saber si los sistemas de salud pueden costear estas terapias, y, por ende, los pacientes que las

requieren pueden tener acceso a ellas. Por ello, el presente artículo busca describir un panorama muy general del impacto económico reciente que tienen o podrían tener las terapias génicas en los sistemas de salud, cuáles de ellos han logrado costearlas y cómo pueden establecerse los planes de pago.

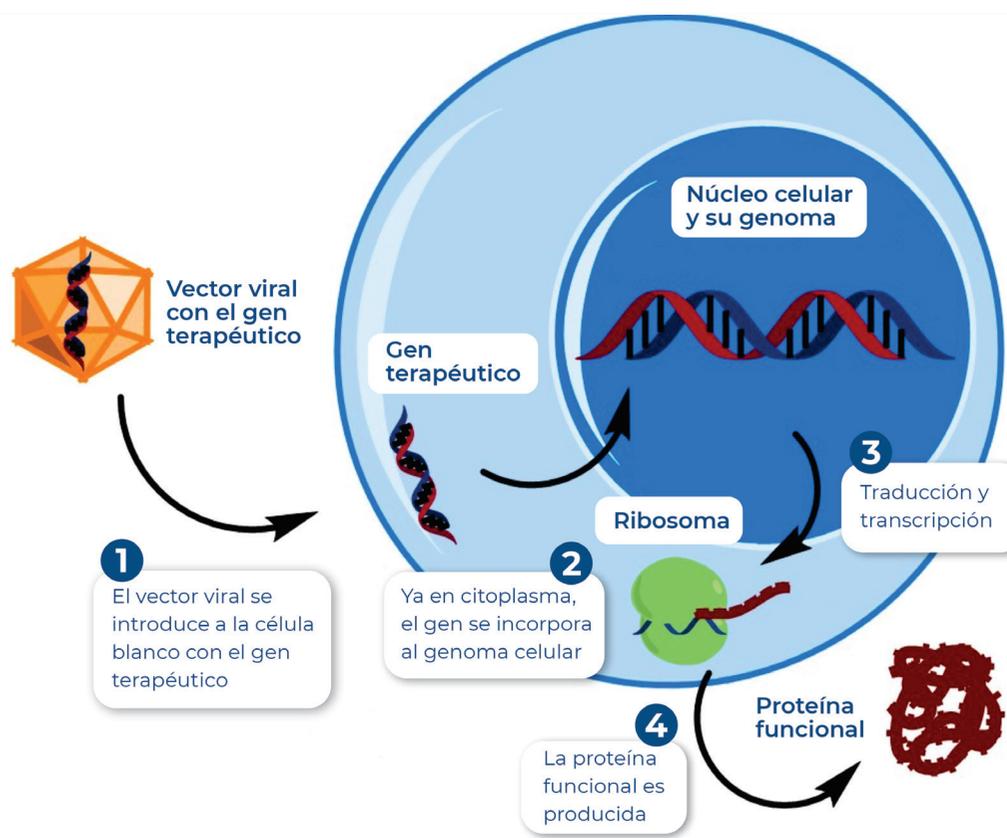
## 2

## Terapias Génicas

Las terapias génicas consisten en curar una enfermedad de un paciente al corregir o modificar un gen que le provoca la enfermedad o cuya modificación podría ayudarle a curarla. Para hacerlo, se utiliza un vector que contiene el gen correcto y se administra a los pacientes de manera que se introduce en las células blanco. Existen varios tipos de vectores, pero los más frecuentemente empleados son los

virus debido a su gran capacidad para introducir material genético en células humanas específicas. Una vez dentro, el gen correcto se acopla al genoma de manera que a partir de ese momento pueda producir la proteína correcta por sí mismo sin necesidad de una administración frecuente de esta como ocurre en las llamadas terapias de reemplazo (Figura 1) (Gonçalves y Paiva, 2017)

**Figura 1.** Funcionamiento general de las terapias génicas.  
1) El vector viral se introduce a la célula blanco con el gen terapéutico.  
2) Ya en citoplasma, el gen se incorpora al genoma celular.  
3) El gen puede transcribirse y traducirse de manera normal.  
4) La proteína funcional es producida y puede ejercer su actividad normal. Elaboración propia generada en ChemDraw®.



Dentro de los vectores virales, los más empleados son los virus adenoasociados (AAV), que pertenecen al género Dependoparavovirus de la familia Parvoviridae. Por sí solo este tipo de virus no genera afecciones a los seres humanos, por lo que puede fungir como vector en terapia génica al insertársele genes de < 5.0 kb (Wang et al., 2019). Las terapias génicas pueden aplicarse *in vivo*, *in situ* o *ex vivo* (Tabla 1) (Papanikolaou & Bosio, 2021). Dentro de este último método, uno de los enfoques más exi-

tosos es el de las terapias CAR-T, que consisten en la obtención y posterior modificación genética de células T autólogas con receptor de antígeno quimérico (CAR), de manera que se les confiere a las células T una especificidad tal que se puede dirigir a células cancerígenas (Wilkins et al., 2017). En este caso, aunque la modificación genética realizada no consiste en corregir el gen que ocasiona la enfermedad, sí genera una respuesta clínica con el objetivo de erradicarla.

**Tabla 1.** Tipos de terapias génicas. Información tomada de Papanikolaou & Bosio, 2021.

Tipo de terapia génica	Descripción
<i>In vivo</i>	El vector se administra de manera sistémica en el paciente
<i>In situ</i>	El vector se administra directamente a un órgano específico del paciente, como las terapias génicas oculares
<i>Ex vivo</i>	Se extraen células del paciente, se modifican y luego se vuelven a administrar, como en la terapia CAR-T

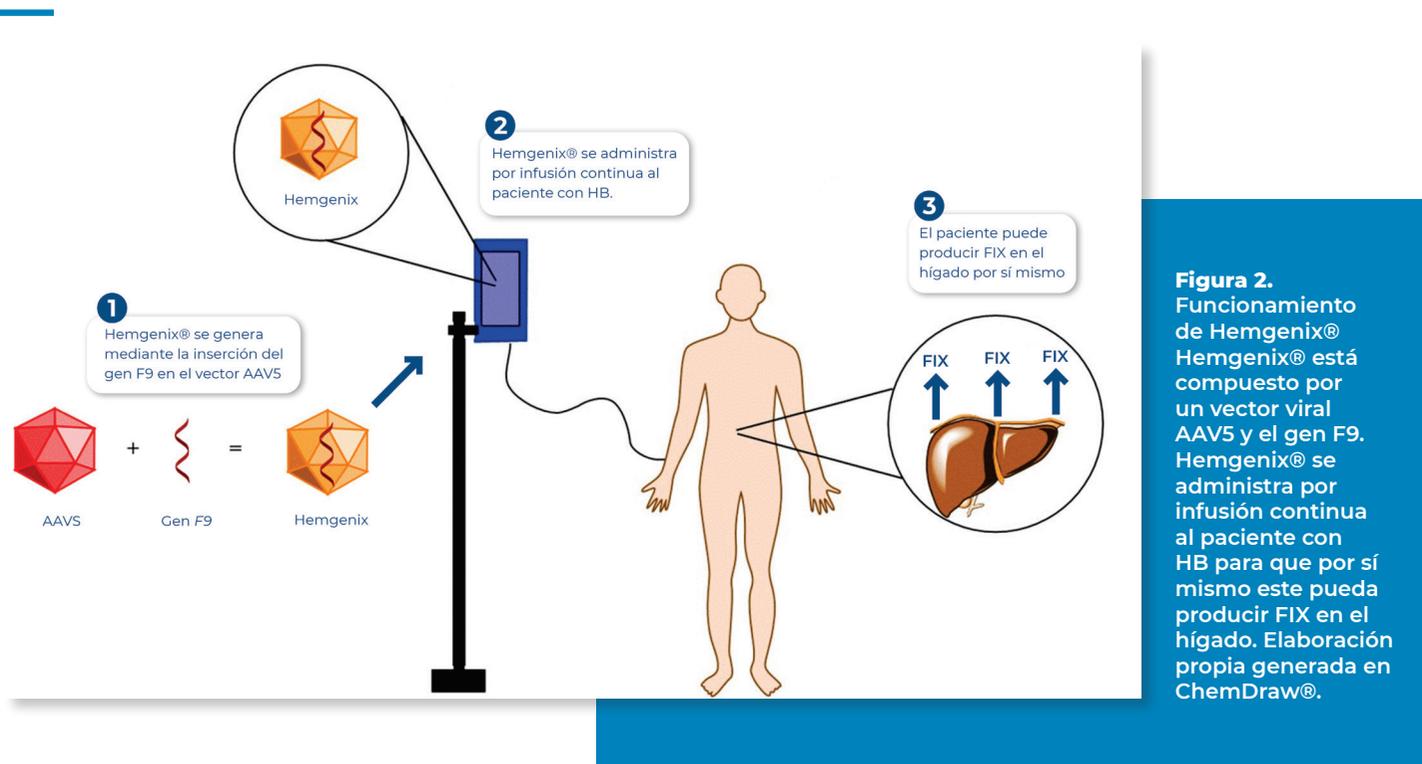
### 3

## El caso de HEMGENIX®, el medicamento más costoso de la historia hasta ahora

Para explicar mejor el funcionamiento e impacto clínico y económico de las terapias génicas, ejemplificaremos el caso de Hemgenix®, un medicamento que fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en noviembre del 2022 y que consiste en una única dosis de US\$3.5 millones, convirtiéndose en el medicamento más costoso del mundo hasta el momento (Naddaf, 2022). Se trata de una terapia génica empleada para tratar la hemofilia tipo B, la cual es una enfermedad

muy rara. Los pacientes que padecen esta enfermedad presentan sangrados y dolores persistentes debido a problemas de coagulación ocasionados por una deficiencia de una proteína llamada Factor de Coagulación XI (FIX), lo cual a su vez está originado por una mutación en el gen *F9* que la codifica (Shen et al., 2022). Hemgenix® está compuesta por un vector viral adenoasociado serotipo 5 (AAV5) que contiene el gen *F9* (Hemgenix, 2023). Hemgenix® se administra por infusión

continúa por vía intravenosa a los pacientes. El vector AAV5 con el gen *F9* se dirige al hígado, y, ya en las células hepáticas, el gen se acopla al genoma del paciente para que este pueda producir la proteína FIX por sí mismo (**Figura 2**). Los ensayos clínicos de este medicamento sugieren que es una terapia bastante segura y efectiva (Hemgenix, 2023).



La terapia estándar para tratar la hemofilia B consiste en la administración de FIX, la cual, aunque es efectiva, no cura por completo la enfermedad ni sus síntomas (Hemgenix, 2023) y debe administrarse de por vida y con bastante frecuencia (Rodríguez-Merchan et al., 2023), lo cual genera una gran carga económica al largo plazo (Carlos-Rivera et al., 2016). Esto hace que la terapia de una única dosis sea económica y clínicamente atractiva para los pacientes y los sistemas de salud, que es algo que prometen muchas terapias génicas (Garrison et al., 2019). Sin embar-

go, es importante conocer las decisiones que han tomado los sistemas de salud: en Reino Unido se cuenta con el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) que evalúa las nuevas terapias y sus variables clínicas y económicas para ayudar a decidir al sistema de salud público de la región, si debe o puede cubrir la terapia (NICE, 2023a). En julio de 2023, NICE comunicó que los resultados de costo-efectividad de la terapia son cuestionables, que los efectos clínicos a largo plazo son inciertos y que el precio establecido en el Reino Unido está por encima de lo que el

propio NICE considera aceptable, por lo que recomienda al sistema de salud público del Reino Unido no cubrir esta terapia (NICE, 2023b). Esta no es la primera vez que NICE rechaza la cobertura de una terapia génica, e incluso ha habido casos en los que una terapia que había sido aceptada deja de ser cubierta. Además, también se espera que dentro de poco Hemgenix® ya no sea el medicamento más costoso del mundo, ya que el ritmo de aprobación de terapias génicas cada vez más costosas es vertiginoso (Kansteiner et al., 2023), tal como se muestra en la **tabla 2**.

**Tabla 2.** Tendencias en la producción de los costos de las nuevas terapias génicas. Información tomada de Kansteiner et al., 2023.

Terapia génica	Laboratorio	Enfermedad a tratar	Fecha de lanzamiento	Costo
Myalept®	Chiesi Farmaceutici	Deficiencia de leptina	2014	US\$1.26 M anual
Zolgensma®	Novartis	Distrofia muscular espinal	Mayo 2019	US\$2.25 M por dosis
Zynteglo®	Bluebird Bio	Talasemia dependiente de transfusiones	Agosto 2022	US\$2.8 M por dosis
Skysona®	Bluebird Bio	Adrenoleucodistrofia cerebral	Septiembre 2022	US\$3 M por dosis
Hemgenix®	CSL Behring, uniQure	Hemofilia B	Noviembre 2022	US\$3.5 M por dosis

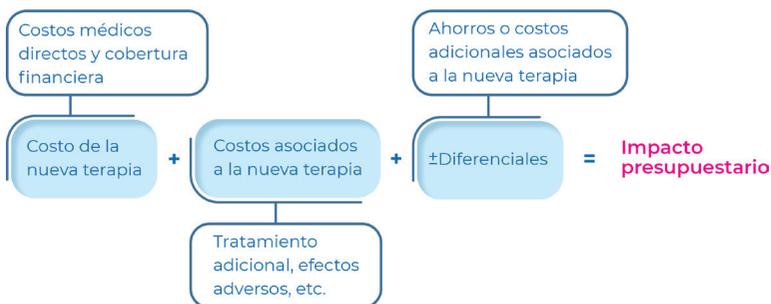
# 4

## Fundamentos de los análisis de impacto presupuestario (AIP)

Los análisis de impacto presupuestario (AIP) son el último paso en la evaluación de tecnología sanitaria que ayuda a las autoridades sanitarias a tomar una decisión comercial sobre una nueva intervención terapéutica (Faleiros et al., 2016). Que una nueva terapia es más costo-efectiva que otras ya existentes no significa que esta pueda ser pagada por los sistemas de salud o por una institución de cobertura. Los AIP predicen las consecuencias económicas en una institución al realizar un cambio o introducción de nuevas intervenciones médicas y si el financiador de dicha intervención

es capaz o no de cubrirla. Estos análisis son un gran complemento a los estudios económicos como los de costo-efectividad, costo-utilidad y costo-beneficio, aunque pueden realizarse también de manera independiente de ellos (Ulises-Garay et al., 2011).

Los modelos son bastante sencillos de hacer y de entender ya que se consideran muchas suposiciones, lo cual, lamentablemente, es su punto más débil. A diferencia de otros estudios farmacoeconómicos, no se requiere un software especial más allá de Microsoft Office Excel® para realizarlos. Para llevarlos a cabo, se deben tomar en cuenta datos clínicos como la cantidad de casos por año, los pacientes que pueden ser incluidos bajo ese nuevo tratamiento, datos de adherencia, ajuste temporal y crecimiento poblacional. Posteriormente, se consideran los costos de la nueva terapia incluyendo el porcentaje de cobertura financiera por parte de la institución, los costos asociados como los de tratamientos complementarios, consultas médicas y efectos adversos y los diferenciales de costos, es decir, ahorros o costos adicionales por incluir la nueva terapia (Figura 3) (Ulises-Garay et al., 2011).



**Figura 3.** Diagrama de flujo del proceso general de un AIP. El AIP se calcula sumando los costos de la nueva terapia y los de su impacto clínico y sumando o restando los ahorros o costos adicionales asociados a ella.

## 5

## Impacto presupuestario de las terapias Génicas

Las terapias génicas son muy costosas. Se ha estimado mediante simulaciones que en Estados Unidos de América (EUA) en un periodo de 2020 a 2034 podrían atenderse hasta 1.09 millones de pacientes con terapias génicas que se proyecta que estarán disponibles en ese tiempo, con un costo anual máximo de 25.3 B y un gasto neto total en ese periodo de 306 B (Chi et al., 2021).

Es evidente que los costos actuales de las terapias génicas dificultan mucho su inclusión a los sistemas sanitarios alrededor del mundo. Los países de altos ingresos, como se mencionó anteriormente, presentan muchas dificultades para aprobar este tipo de terapia precisamente por su elevado precio y, en muchas ocasiones, cuando se aprueban, dejan de cubrirlas después de un tiempo por la falta de financiamiento. Por ello, no es de sorprender que para los países de ingresos bajos o medianos, su inclusión es casi imposible. Además, muchos países en desarrollo ni siquiera cuentan con infraestructura o personal capacitado para llevar a cabo estas terapias, o, lo que es peor, ni siquiera llevan a cabo un diagnóstico oportuno. De hecho, de acuerdo con una revisión, los únicos países de este tipo que cuentan con terapias génicas aprobadas son Brasil, China y las Filipinas (Cornetta et al., 2022).

Lamentablemente, para otros países en desarrollo, como México, las terapias génicas de estos costos están lejos de formar parte de los tratamientos disponibles para la población del país, e incluso, es noticia cuando un paciente mexicano se somete a una terapia génica por el sector privado (Zamora F., 2023). A pesar de esto, la realidad es que México es un país que

invierte mucho en atender enfermedades genéticas. Por ejemplo, la hemofilia es una de las 20 enfermedades raras reconocidas en México (Gobierno de México, 2019). Este país es uno de los que más se ve afectado por este padecimiento, tanto en la clínica como en la economía; en un estudio muy reciente, se estimó que México es por mucho el país en el que los pacientes con HA tienen más episodios de sangrado comparado con los demás países estudiados en ese trabajo y se proyectó una carga económica total anual de US\$64.29 M (Chandrasekaran et al., 2023). Para darse una idea, la segunda carga económica más elevada le correspondió a Tailandia, con US\$10.47 M anuales. Otros países estudiados fueron Argentina (US\$7.53 M), Taiwán (US\$ 4.88 M), Malasia (US\$4.73 M), Argelia (US\$4.20 M), Chile (US\$ 3.16 M) e India (US\$1.33 M) (Chandrasekaran et al., 2023). Cabe destacar que muchos de estos países podrían considerarse de un nivel socioeconómico similar al de México.



Por esta razón, en países como México deberían plantearse por lo menos comenzar a realizar estudios farmacoeconómicos sobre estas terapias, ya que, aunque el costo de las terapias génicas parece ser muy elevado, el de las enfermedades en sí también puede llegar a serlo, representando una carga económica a largo plazo. Y a pesar de que México está aún muy lejos de que se apruebe Hemgenix®, sí se está trabajando en incluir otro tipo de terapias génicas, las previamente mencionadas terapias CAR-T (Gobierno de México, 2023).

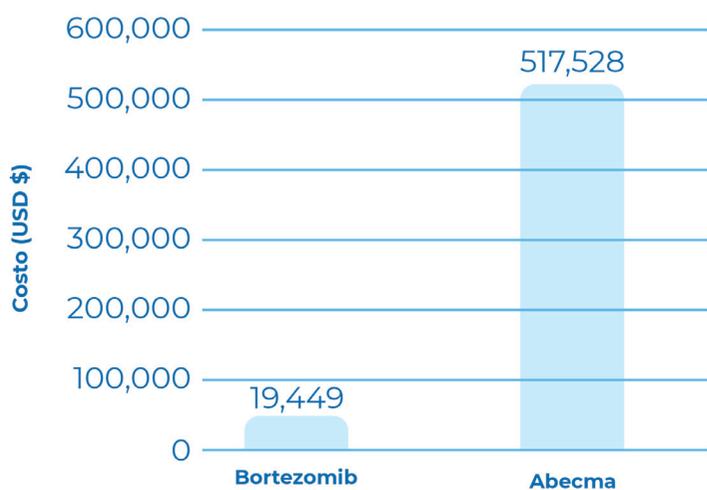
De hecho, en Brasil, que ya cuenta con terapias génicas aprobadas de tipo *in vivo* e *in situ*, también se están enfocando últimamente en incluir terapias CAR-T. Por ello, esta puede ser una de las terapias a estudiar para

países como México y deberían estudiarse los AIP disponibles al respecto, así como las estrategias de pago propuestas para este y otro tipo de terapias génicas.

Un ejemplo de este tipo de terapia es el Abecma® (idecabtagene vicleucel), una terapia CAR-T dirigida al mieloma (Abecma, 2023). Por ejemplo, en un estudio se llevó a cabo un AIP de la terapia génica Abecma® para tratar el mieloma múltiple refractario o en recaída comparado con la terapia con bortezomib desde el punto de vista del pagador de servicios sanitarios en EUA en un periodo de tres años. Los costos se extrajeron del Libro Rojo de IBM-Micromedex, los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid y de la literatura científica. Como resultado, se observó que 22 pacientes con esta enfermedad

son elegibles a la terapia con Abecma® anualmente. Los costos proyectados por paciente fueron US\$19,449 anuales para bortezomib en contraste con los US\$517,528.13 anuales para Abecma® (Figura 4). Adicionalmente, se estimó que de emplear esta terapia por encima de bortezomib, habría un gasto adicional de US\$13.4 M el primer año, US\$13.6 M el segundo y US\$14 M el tercero, así como un gasto adicional por cada uno de esos años de US\$1.1128, US\$1.1252 y US\$1.1486 mensuales por cada miembro inscrito en el plan de atención (Ghanem y Shi, 2022). Como se puede notar, si bien se estiman pocos pacientes, se trata de un gasto considerable, por lo que es necesario considerar estrategias para poder costear la terapia, como, por ejemplo, planes de pago anuales, que ya se han planteado en otros estudios.

#### Costo anual por paciente para la terapia con bortezomib y Abecma



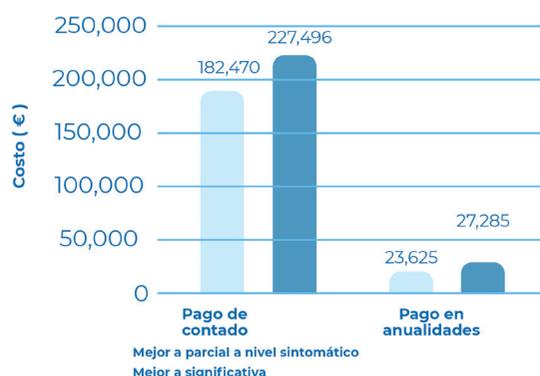
**Figura 4.** Impacto presupuestario anual de Abecma® y bortezomib para tratar el mieloma múltiple.

Por ejemplo, en un estudio se llevó a cabo un AIP de una hipotética terapia génica para tratar el Parkinson comparado con la atención estándar en Inglaterra y EUA empleando un modelo de simulación económica. Como resultado, se encontró que, en Inglaterra, la terapia tendría un impacto económico sustancial si se paga de contado, de £182,470 – £227,496 por paciente tratado en el primer año y con la posibilidad de tratar 110 – 88 pacientes. En cambio, si se paga en un plan anual por cinco años, el impacto presupuestario se reduce drásticamente a £23,625 – £27,285 por paciente tratado en el primer año, lo cual además permite que se puedan atender más pacientes (847 – 733) (Figura 5a). Sin embargo, es necesario considerar que se estima que en ese país hay alrededor de 13,000 pacientes elegibles para el tratamiento,

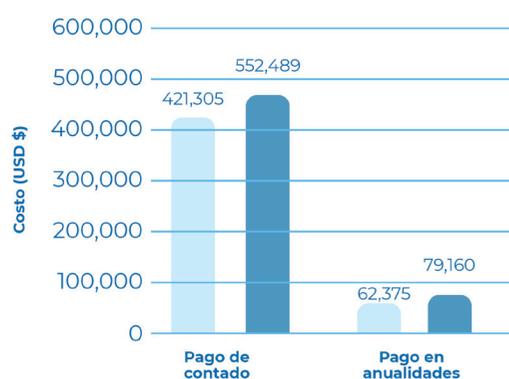
por lo que aún en el mejor escenario, sólo se podría atender a menos del 7% de los pacientes con el presupuesto calculado. El análisis del sistema de salud estadounidense arrojó resultados similares: un impacto presupuestario de US\$421,305 – US\$552,489 si la terapia se paga por contado, con la posibilidad de tratar a 828 – 1,086 pacientes, en contraste con un impacto presupuestario de US\$62,375 – US\$79,160 y la posibilidad de tratar a 5,779

– 7335 pacientes si se adopta el plan de pago por anualidades (**Figura 5b**). Nuevamente, el número de pacientes elegibles totales en esa región es de alrededor de 80,000, por lo que sólo podría atenderse a menos del 9% de ellos con ese presupuesto, por lo que, en general, posiblemente habría que tener concesiones económicas o priorizar a pacientes con mayores necesidades clínicas (Jørgensen et al., 2018).

### A Impacto presupuestario por paciente en un año con la terapia génica en Inglaterra



### B Impacto presupuestario por paciente en un año con la terapia génica en EUA



**Figura 5.** Impacto presupuestario de los diferentes planes de pago de la hipotética terapia génica contra Parkinson en a) Inglaterra y b) EUA.

Esto también se vio reflejado en otro estudio sobre una potencial terapia génica para tratar la anemia falciforme (Demartino et al., 2021). La anemia falciforme es una enfermedad en la que una mutación en el gen *HBB*, que codifica a la hemoglobina. Dicha mutación hace que esta se genere de manera defectuosa y, por lo tanto, los eritrocitos se deforman, como hoz. Es una enfermedad muy frecuente en países africanos y se estima que en EUA más de 100,000 personas viven con esta enfermedad (Kavanagh et al., 2022).

En el estudio en cuestión, se realizó un AIP de una hipotética terapia génica para tratar a pacientes de 13

– 45 años de edad con anemia falciforme severa de enero a mayo del 2020 con un horizonte temporal de 5 años desde la perspectiva de 10 planes Medicaid, que son programas de seguro de salud de EUA. Los datos epidemiológicos, las inscripciones de Medicaid y los gastos asociados se consultaron de la literatura científica; el costeo de la hipotética terapia génica se basó en Zynteglo® (betibeglogen autotemcel), que se emplea para tratar una enfermedad similar a la anemia falciforme. Se consideró un costo de US\$1.8 M para la terapia y un gasto anual de US\$42,200 asociado a la enfermedad. El impacto presupuestario anual se calculó como el costo

único estimado de la terapia génica menos los ahorros anuales de los pacientes que recibieron previamente la intervención. Como resultado, se proyectó un impacto presupuestario anual medio de US\$29.96 M por programa estatal de Medicaid (US\$1.91 mensuales extras por paciente), lo cual es un gasto considerable, por lo que puede ser un reto para los pagadores. Finalmente, el estudio simuló un plan de pago de anualidad a 5 años (20% del precio a 5 años), el cual ya había sido propuesto en Alemania para Zynteglo®. Como resultado, se determinó que durante los primeros cuatro años del plan de pago se reduce el impacto presupuestario, por lo que esta estrategia

de pago puede ser atractiva para los pagadores ya que se reduce el gasto a corto plazo (Demartino et al., 2021).

Sin dudas, el plan de pago por anualidades parece ser la mejor opción para los financiadores hasta ahora, pero estas deben estudiarse en cada caso en particular. Asimismo, tanto en EUA como en Inglaterra se han planteado otras alternativas futuras, como anualidades basadas en resultados (Jørgensen y Kefalas, 2017), de manera que si la terapia deja de funcionar, el pago puede quedar sujeto a una devolución (Hampson et al., 2018). De cualquier forma, estos planes de pago deben negociarse con los desarrolladores de las terapias génicas.

Esto es importante ya que, aunque más costosas, se ha observado en pacientes reales que las terapias génicas pueden ser más seguras y efectivas que otros tratamientos biotecnológicos como los trasplantes de células madre (Coquerelle et al., 2019), por lo que continuar realizando AIP y buscar estrategias de pago puede ser beneficioso para que los pacientes tengan más acceso a estas terapias. Por otro lado, si los países en desarrollo están interesados en incluir una terapia génica a su sistema de salud, deberán comenzar por llevar a cabo estudios farmacoeconómicos como los previamente descritos. Aunque parezca algo imposible, no sería un esfuerzo inútil, pues queda claro que la carga económica de estas enfermedades también es grande y algunos países con estas características ya han logrado adoptar algunas de estas terapias.

## 6 Conclusiones

Las terapias génicas son muy costosas para los sistemas de salud y representan un reto en la toma de decisiones clínicas y comerciales. Para poder pagarlas, los sistemas de salud deberán negociar con los productores para llegar a un acuerdo de plan de pago por anualidades o incluso pagos basados en resultados. En general, se ha observado que anualidades a 4 – 5 años parecen reducir el impacto presupuestario. A pesar de ello, y, dependiendo de la enfermedad, el presupuesto disponible para financiar la terapia puede no ser suficiente para atender a un porcentaje significativo de los pacientes. Entonces, es difícil generalizar sobre si las terapias génicas son asequibles o no, ya que dependen del país, del producto medicinal en cuestión y de la naturaleza de la enfermedad a tratar.

Por lo pronto, queda demostrado que normalmente son los países de altos ingresos los que han logrado adoptar estas terapias y, aún así, presentan dificultades y en muchas ocasiones, discontinúan la cobertura.



Evidentemente, esto es un reto aún mayor para países en desarrollo. Sin embargo, también queda demostrado que la inclusión de terapias génicas en estos países no es imposible, pues ya se ha hecho y puede ser conveniente, ya que el costo de las enfermedades suele ser también una gran carga económica al largo plazo. Por ello, los países de bajos ingresos interesados en incluir una terapia génica en su sistema de salud deben comenzar por revisar los estudios farmacoeconómicos al respecto, ya que serán de utilidad para analizar su situación particular, sobre todo porque

con estos análisis se pueden hacer predicciones de las consecuencias de planteamientos hipotéticos, como lo sería la inclusión de Hemgenix® en el sistema de salud mexicano. Asimismo, aunque los AIP presentan muchas limitaciones y conllevan muchos supuestos, resultan útiles al planificar las decisiones de los sistemas de salud, por lo que es recomendable seguirlos llevando a cabo. Hasta ahora, Inglaterra y EUA son los países que están más avanzados en ese sentido ya que cuentan con años de experiencia, misma de la cual otros países pueden aprender.

## Agradecimientos

A Ilse Daniela Gutiérrez Vergara, por brindar una opinión crítica, apoyar y guiar durante la redacción del manuscrito.

# REFERENCIAS

Abecma (2023). CAR T Cell Therapy for R/R Multiple Myeloma | ABECMA® (idecabtagene vicleuce) [online] Disponible en: <https://www.abecma.com/> [Fecha de revisión 09/12/2923]

Cagnacci A, Venier M. (2019). The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. *Medicina*, 55(9): 602.

Carlos-Rivera F, Gasca-Pineda R, Majluf-Cruz A, García-Chávez J (2016) Impacto económico de la Hemofilia tipo A y B en México. *Gaceta Médica de México* 152(1):19–29.

Carvalho M, Sepodes B, Martins AP (2021) Patient access to gene therapy medicinal products: a comprehensive review. *BMJ Innovations* 7(1):123–134.

Chandrasekaran R, Dávalo M, Muda Z, Pérez-Lozano U, Salhi N, Saxena N., ... Solev I. (2023). Estimating the impact of improved management of haemophilia a on clinical outcomes and healthcare utilisation and costs. *BMC Research Notes* 16(1):327.

Claussnitzer, M., Cho, J. H., Collins, R., Cox, N. J., Dermitzakis, E. T., Hurler, M. E., Kathiresan, S., Kenny, E. E., Lindgren, C. M., MacArthur, D. G., North, K. N., Plon, S. E., Rehm, H. L., Risch, N., Rotimi, C. N., Shendure, J., Soranzo, N., McCarthy, M. I. (2020). A brief history of human disease genetics. *Nature* 577(7789):179–189.

Concolino D, Deodato F, Parini R. (2018). Enzyme replacement therapy: Efficacy and limitations. *Italian Journal of Pediatrics* 44(2):117–126.

Coquerelle S, Chardallou M, Rais S, Taupin P, Touzot F, Boquet L, Blanche S, Benaouadi S, Brice T, Tuchmann-Durand C, Ribeil JA,

Magrin E, Lissillour E, Rochaix L, Cavazzana M, Durand-Zaleski I (2019) Innovative Curative Treatment of Beta Thalassemia: Cost-Efficacy Analysis of Gene Therapy Versus Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Human Gene Therapy* 30(6):753–761.

Cornetta K, Bonamino M, Mahlangu J, Mingozzi F, Rangarajan S, Rao J. (2022). Gene therapy access: Global challenges, opportunities, and views from Brazil, South Africa, and India. *Molecular Therapy* 30(6):2122–2129.

Demartino P, Haag MB, Hersh AR, Caughey AB, Roth JA (2021) A Budget Impact Analysis of Gene Therapy for Sickle Cell Disease: The Medicaid Perspective. *JAMA Pediatrics* 175(6):617–623.

Faleiros DR, Álvares J, Almeida AM, De Araújo VE, Andrade EIG, Godman BB, Acurcio FA, Júnior AAG (2016) Budget impact analysis of medicines: updated systematic review and implications. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 16(2):257–266.

Garrison LP, Jackson T, Paul D, Kenston M (2019) Value-based pricing for emerging gene therapies: The economic case for a higher cost-effectiveness threshold. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* 25(7):793–799.

Ghanem B, Shi L (2022) Budget Impact Analysis of Idecabtagene Vicleuce for the Treatment of Adult Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in the US. *Clinical Drug Investigation* 42(12):1085–1092.

Gobierno de México. (2019). ¿Qué son las enfermedades raras? [online] Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/articulos/que-son-las-enfermedades-raras-193280> [Fecha de revisión 09/12/2923]

- Gobierno de México (2023). Cofepris entrega primer permiso de importación de vector para tratamiento CAR-T para pacientes con cáncer de sangre [online] Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-entrega-primer-permiso-de-importacion-de-vector-para-tratamiento-car-t-para-pacientes-con-cancer-de-sangre> [Fecha de revisión 09/12/2923]
- Gonçalves GAR, Paiva R de MA (2017) Gene therapy: advances, challenges and perspectives. *Einstein* 15(3), 369–375.
- Gonzaludo N, Belmont JW, Gainullin VG, Taft RJ. (2019). Estimating the burden and economic impact of pediatric genetic disease. *Genetics in Medicine* 21(8):1781–1789.
- Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, Bologna C, Harris N, Rehm H, Hamosh A, Baynam G, Groza T, Mcmurry J, Dawkins H, Rath A, Thaxon C, Bocci G, Joachimiak MP, Köhler S, Robinson PN, Mungall C, Oprea TI. (2020). How many rare diseases are there? HHS Public Access. *Nat Rev Drug Discov* 19(2):77–78.
- Hampson G, Towse A, Pearson SD, Dreitlein WB, Henshall C (2018) Gene therapy: Evidence, value and affordability in the US health care system. *Journal of Comparative Effectiveness Research* 7(1):15–28.
- Hemgenix. (2023). HEMGENIX® (etranacogene dezaparvovec-drlb) [online] Disponible en: <https://www.hemgenix.com/why-gene-therapy> [Fecha de revisión 09/09/2023].
- Jørgensen J, Kefalas P (2017) Annuity payments can increase patient access to innovative cell and gene therapies under England's net budget impact test. *Journal of Market Access & Health Policy* 5(1):1355203.
- Jørgensen J, Servos S, Kefalas P (2018) The potential price and access implications of the cost-utility and budget impact methodologies applied by NICE in England and ICER in the US for a novel gene therapy in Parkinson's disease. *Journal of Market Access & Health Policy* 6(1):1500419.
- Kansteiner F, Becker Z, Liu A, Sagonowsky E, Dunleavy K (2023) Most expensive drugs in the US in 2023. [online] Fierce Pharma. Disponible en: <https://www.fiercepharma.com/special-reports/priciest-drugs-2023> [Fecha de consulta 09/09/2023]
- Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T (2022) Sickle Cell Disease: A Review. *JAMA* 328(1):57–68.
- Ma CC, Wang ZL, Xu T, He ZY, Wei YQ (2020) The approved gene therapy drugs worldwide: from 1998 to 2019. *Biotechnology Advances* 40:107502.
- Mendell, J. R., Al-Zaidy, S., Shell, R., Arnold, W. D., Rodino-Klapac, L. R., Prior, T. W., Lowes, L., Alfano, L., Berry, K., Church, K., Kissel, J. T., Nagendran, S., L'Italien, J., Sproule, D. M., Wells, C., Cardenas, J. A., Heitzer, M. D., Kaspar, A., Corcoran, S., ... Kaspar, B. K. (2017). Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine* 377(18):1713–1722.
- Naddaf M (2022) Researchers welcome \$3.5-million haemophilia gene therapy - but questions remain. *Nature* 612(7940):388–389.
- NICE. (2023a). About | [online] NICE. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/about> [Fecha de consulta 09/09/2023].
- NICE. (2023b). Etranacogene dezaparvovec for treating moderately severe or severe haemophilia B. [online] NICE. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10699/documents/draft-guidance> [Fecha de consulta 09/09/2023].
- Papanikolaou E, Bosio A (2021) The Promise and the Hope of Gene Therapy. *Frontiers in Genome Editing* 3:618346.
- Rodríguez-Merchan C, Soroka AB, Feoktistova SG, Mityaeva ON, Volchkov PY (2023) Gene Therapy Approaches for the Treatment of Hemophilia B. *International Journal of Molecular Sciences* 24(13):10766.
- Sabatini MT, Chalmers M (2023) The Cost of Biotech Innovation: Exploring Research and Development Costs of Cell and Gene Therapies. *Pharmaceutical Medicine* 37(5):365–375.
- Shahryari A, Burtscher I, Nazari Z, Lickert H (2021) Engineering Gene Therapy: Advances and Barriers. *Advanced Therapeutics* 4(9):2100040.
- Shen G, Gao M, Cao Q, Li W (2022) The Molecular Basis of FIX Deficiency in Hemophilia B. *International Journal of Molecular Sciences* 23(5):2762.
- Ulises-Garay O, Caporale JE, Pichón-Riviere A, García-Martí S, Mac-Mullen M, Augustovski F (2011) El análisis de impacto presupuestario en salud: puesta al día con un modelo de abordaje genérico. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 28(3):540–547.
- Wang D, Tai PWL, Gao G. (2019). Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. *Nature Reviews. Drug Discovery* 18(5):358–378.
- Wilkins O, Keeler AM, Flotte TR. (2017). CAR T-Cell Therapy: Progress and Prospects. *Human Gene Therapy Methods* 28(2):61–66.
- Yang G, Cintina I, Pariser A, Oehrlein E, Sullivan J, Kennedy A. (2022). The national economic burden of rare disease in the United States in 2019. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 17(1):1–11.
- Zamora F (2023). TecSalud primero en aplicar terapia génica en paciente privado. [online] Disponible en: <https://conecta.tec.mx/es/noticias/nacional/salud/tecsalud-primero-en-aplicar-terapia-genica-en-paciente-privado> [Fecha de consulgta 09/12/2023]

# OFERTA ACADÉMICA

## CONVOCATORIA 2024



Maestría en  
Biotecnología Aplicada



Maestría en  
Biotecnología Productiva



Doctorado en  
Ciencias en Biotecnología



Doctorado en  
Biotecnología Productiva



# Ácido Giberélico, el siguiente paso para una agricultura del futuro

Hernández Rodríguez Aranza<sup>1</sup>, Díaz Pacheco Adrián<sup>2</sup>; Meléndez Xicohtencatl Yazmín<sup>1</sup>, Romero Sanchez Marco Tulio<sup>1</sup>, Martínez Tolibía Shirley Elizabeth<sup>3</sup>, López y López Víctor Eric<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto Politécnico Nacional, Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada, Carretera Estatal Santa Inés Tecuexcomac-Tepetitla, km 1.5, Tepetitla de Lardizábal, Tlaxcala, C.P. 90700, México.

<sup>2</sup>Unidad Profesional Interdisciplinaria de Ingeniería Campus Tlaxcala del Instituto Politécnico Nacional, Guillermo Valle, Tlaxcala, C.P. 90000, México.

<sup>3</sup>Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Investigaciones en Materiales, Circuito Exterior S/N, Circuito de la Investigación Científica, Ciudad Universitaria, C.P. 04510, CDMX, México.

Autor de correspondencia:  
vlopezyl@ipn.mx





## RESUMEN

El cambio climático en conjunto con la creciente población mundial ha ocasionado que la demanda de alimentos sea cada vez mayor, mientras que la producción es cada vez más limitada. La sustentabilidad alimentaria de los países en economías en desarrollo es uno de los principales puntos a tratar en la agenda mundial. La necesidad de nuevas estrategias de producción agrícola ha desembocado en múltiples propuestas. Una de las más atractivas es el uso de fitohormonas como herramientas para incrementar los rendimientos de producción en campos agrícolas. El ácido giberélico ( $GA_3$ ) es una de las fitohormonas más estudiadas cuyos efectos sobre la producción y mantenimiento de cultivos han sido sumamente provechosos. No obstante, sus rendimientos de producción a nivel biorreactor siguen siendo bajos para la demanda del compuesto. Por ello, es imprescindible tomar iniciativa en el establecimiento y aplicación de parámetros competentes que favorezcan la producción de este. Por lo que en el presente se describe la importancia del  $GA_3$  y la comparación de procesos de producción vanguardistas en esta prometedora línea de investigación.

**Palabras clave:** *Fusarium fujikuroi*, ácido giberélico, fermentación, producción.

## ABSTRACT

Climate change together with the growing world population has caused the demand for food to be increasing, while production is limited. The food sustainability of countries in developing economies is one of the main points to be discussed on the global agenda. The need for new agricultural production strategies has led to multiple proposals. One of the most attractive is the use of phytohormones as tools to increase production yields in agricultural fields. Gibberellic acid ( $GA_3$ ) is one of the most studied phytohormones whose effects on the production and maintenance of crops have been extremely beneficial. However, its production yields at the bioreactor level remain low for the demand for the compound. Therefore, it is essential to take initiative in the establishment and application of competent parameters to enhance its production. Therefore, the importance of  $GA_3$  and the comparison of avant-garde production processes in this promising line of research are described herein.

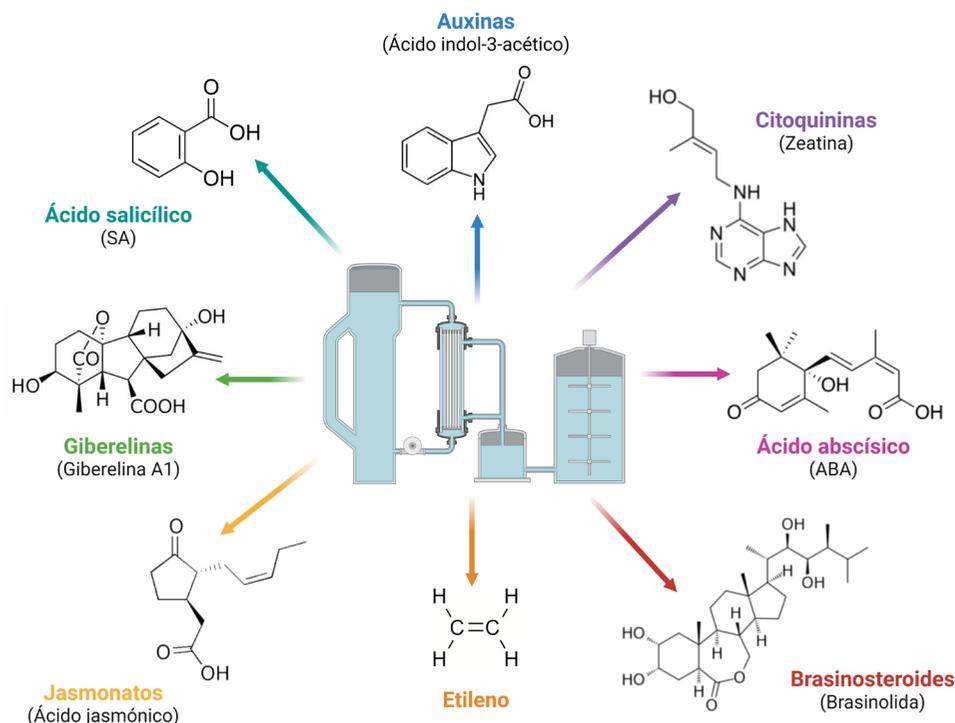
**Keywords:** *Fusarium fujikuroi*, gibberellic acid, fermentation, production.

## Introducción

A partir de la erosión de los campos agrícolas y la demanda de productos naturales de alto índole, la búsqueda de nuevas herramientas para satisfacer las necesidades alimentarias de la humanidad ha tomado especial énfasis en las investigaciones científicas alrededor del mundo. Razón por la cual grupos de biotecnólogos indagan sobre el uso de organismos, o sus derivados, para aplicaciones agroindustriales que cubran las necesidades de alimentación y calidad de vida humana pero sin dañar al medio ambiente.

Un ejemplo de lo anterior es la investigación sobre *Fusarium fujikuroi*, un hongo de gran interés en dicha exploración, dado que posee la habilidad de producir reguladores del creci-

miento vegetal (PGRs por sus siglas en inglés) que modulan diversos procesos del desarrollo de las plantas y respuestas de defensa ante adversidades ambientales. Los PGRs son pequeñas moléculas químicas mensajeras que influyen en el crecimiento, las características fisiológicas y bioquímicas y la función genotípica de las plantas (Rademacher 2015; El Sa-bagh et al. 2022). Entre ellos, se destacan siete familias que actúan eficientemente a bajas concentraciones: auxinas, citoquininas, ácido abscísico, brasinoesteroides, etileno, ácido jas-mónico y giberelinas (**Figura 1**), siendo estas últimas el punto de estudio central para el establecimiento de un sistema agrícola eficiente que salvaguarde el futuro alimenticio de la especie humana.



**Figura 1.** Principales clases de reguladores de crecimiento vegetal (PGRs)

Se tiene conocimiento de 140 giberelinas que han sido aisladas dentro de los tres reinos, *bacteria*, *plantae* y *fungi*, pero solo ciertos tipos poseen propiedades biológicas de interés industrial. Particularmente, el ácido giberélico ( $GA_3$ ) producido por *F. fujikuroi* integra el modelo más importante de PGRs obtenido a partir de origen microbiano. Este bioestimulante se puede utilizar comercialmente con fines hortícolas y agrícolas, puesto que mejora el crecimiento y productividad de hueritos, cultivos y plantas ornamentales (Shah et al. 2023). Además, debido a su alta efectividad en campo, el mercado mundial de  $GA_3$  crece sustancialmente con una tasa anual de 8.8% (Süntar et al. 2021). Sin embargo, la deficiencia de metodologías de producción con parámetros bien definidos limita significativamente

el rendimiento y aplicación de la fitohormona. Entonces, ¿cómo escalar la producción de  $GA_3$  desde lo micro hasta lo macro para cubrir la demanda actual y futura?

La bioingeniería tiene la respuesta: los bioprosos. Estos son secuencias de operaciones fisicoquímicas, bioquímicas y operaciones unitarias cuyo fin es transformar materias primas en productos de interés socioeconómico mediante el uso de sistemas biológicos, o sus partes, a una escala comercial. Así, su incorporación eficiente y el establecimiento de parámetros idóneos para el crecimiento del microorganismo y la producción del metabolito de interés pueden jugar a favor de la disminución de costos, magnificación de la calidad y aumento de las concentraciones obtenidas.

## ***Fusarium fujikuroi*: El creador de una revolución o una epidemia**

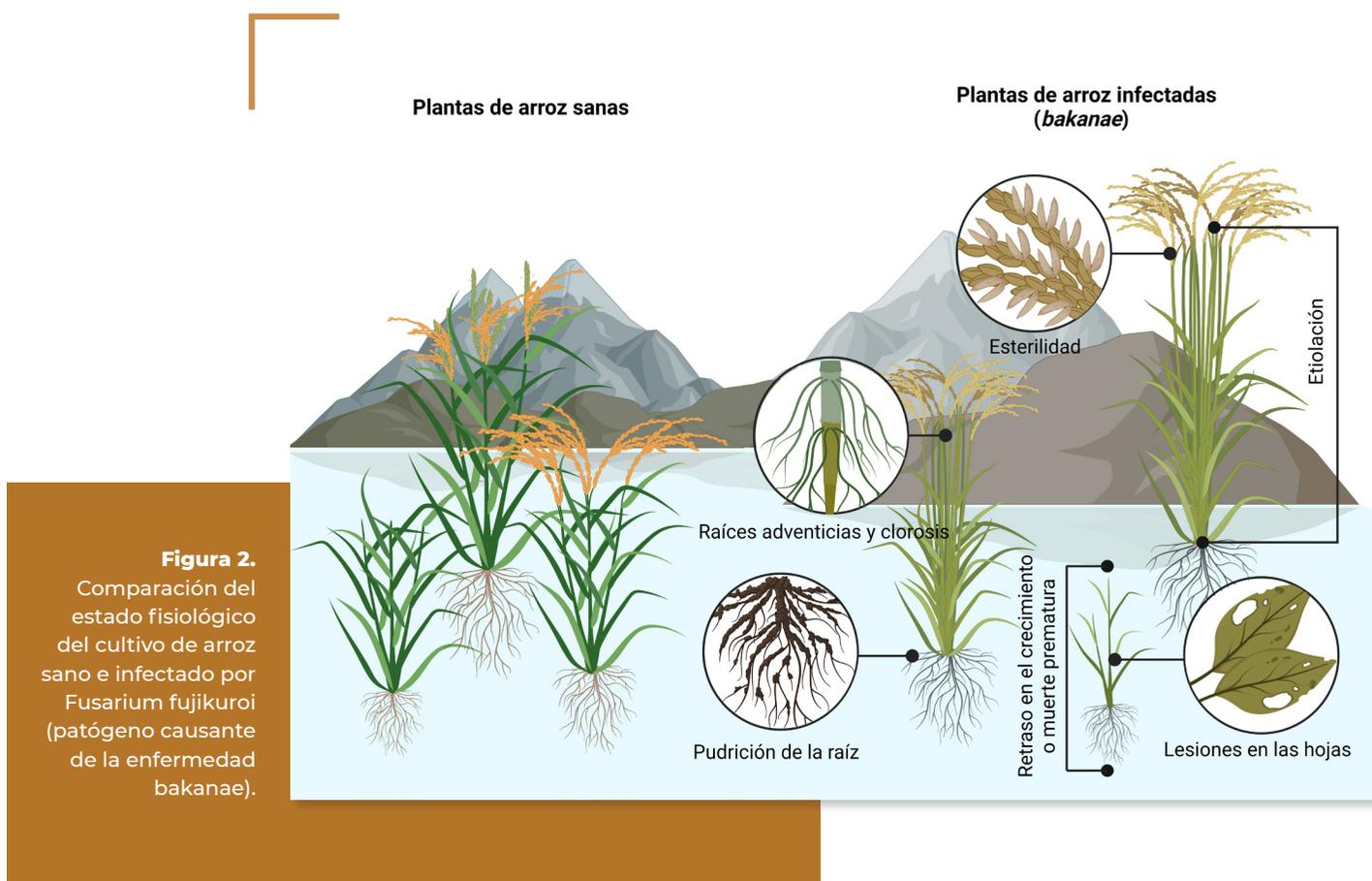
La historia sobre el diamante de la agricultura se relata desde hace más de 100 años, cuando el cultivo del arroz (*Oryza sativa* L.), uno de los tres principales cultivos alimentarios del mundo, sufrió una severa infección que reducía su calidad y rendimiento hasta en un 50%. El pionero en dar respuesta a tal desafortunado hecho fue el científico japonés Hori (1898), quien identificó a *Fusarium heterosporum* Nees como el organismo causal de la enfermedad emergente de dicho cultivo, denominada *bakanae*. Sin embargo, con el avance de otras investigaciones, el nombre del patógeno finalmente se especificó como *Fusarium fujikuroi* Nirenberg (Gams y Nirenberg 1977). Se sabe que el agente fúngico se transmite principalmente por semillas infectadas con

ascosporas, pero también sobrevive en restos de plantas y el suelo en forma de macroconidios o hifas de pared gruesa. Aunque la viabilidad de estos se reduce con el tiempo en condiciones de campo, *F. fujikuroi* es clasificada como la más virulenta de tres especies del género asociados a esta enfermedad (además de *F. proliferatum* y *F. verticillioides*), destacando con una severidad que supera el 70% (Bashyal 2018).

*Bakanae* significa plántulas “malas” o “ton-tas” en japonés, lo que hace referencia a los síntomas de la enfermedad causados particularmente por el desmesurado suministro de  $GA_3$  tras la infección del huésped (Bashyal et al. 2014). Esta infestación se caracteriza por

la presencia de micelio blanco o rosáceo en la superficie vegetal y ha perjudicado cultivos de arroz de diferentes países alrededor del mundo. En la planta, un exceso de esta hormona puede provocar respuestas adversas como hipertrofia, clorosis, pudrición de las raíces,

etiología, esterilidad con panículas vacías, lesiones en las hojas, desarrollo de raíces adventicias, retraso en el crecimiento e incluso la muerte prematura de las mismas (**Figura 2**). Lo que da lugar a pérdidas cualitativas y cuantitativas (Bashyal 2018).



**Figura 2.** Comparación del estado fisiológico del cultivo de arroz sano e infectado por *Fusarium fujikuroi* (patógeno causante de la enfermedad bakanae).

Si bien el compuesto en cuestión fue descubierto como una “toxina vegetal”. Entonces: ¿Por qué en la actualidad se busca desesperadamente su producción? ¿Qué lo hace tan especial? ¿Será una alternativa para el desarrollo de la agricultura? A partir de preguntas como estas ha surgido la necesidad

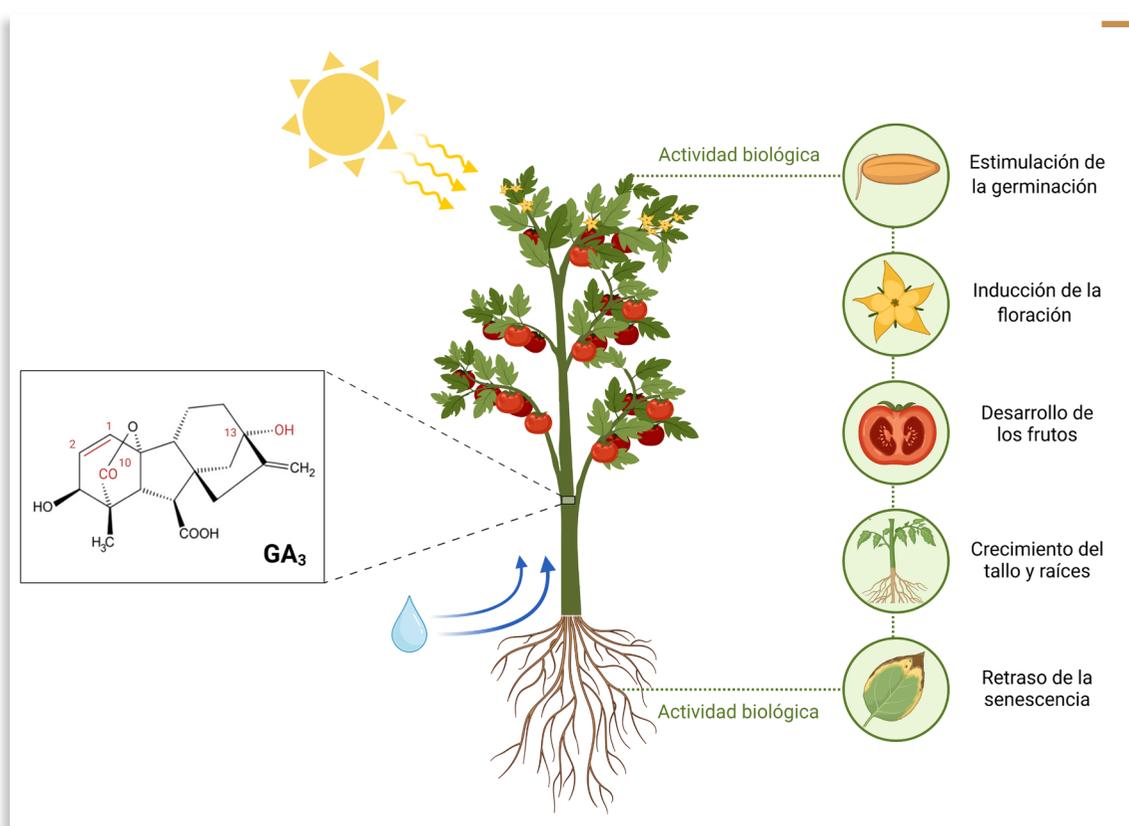
de indagar sobre las propiedades biológicas y químicas del  $GA_3$ , con el objetivo de esclarecer si su aplicación sería un beneficio o una desventaja para romper la barrera de escases de alimentos naturales en locaciones en vías de desarrollo, sin afectar la calidad y rentabilidad de estos.

## 3

## Ácido Giberélico: ¿Qué es y por qué es la pieza clave del rompecabezas?

Hablando desde una perspectiva química, el ácido giberélico ( $GA_3$ ) es el ejemplar más estudiado de una amplia familia de ácidos diterpenoides que actúan como hormonas vegetales. Dicha molécula, posee un particular esqueleto de 19 átomos de carbono ( $C_{19}H_{22}O_6$ ), cuya es-

tructura se diferencia por tres puntos importantes: (i) un doble enlace  $C_1-C_2$ , (ii) un anillo de  $\gamma$ -lactona en el C-10 y (iii) un grupo OH en el C-13 (Camara et al. 2018). Estableciéndose finalmente como un ácido dihidroxi- $\gamma$ -lactona tetracíclico.



**Figura 3.** Estructura química y principales actividades biológicas del  $GA_3$ .

Naturalmente, el  $GA_3$  interactúa con diversos factores ambientales para inducir procesos de crecimiento en plantas, incluida la actividad enzimática, expresión sexual, expansión y división celular, germinación de semillas, transición a la floración, maduración de frutos y desarrollo de la xilema (Othman y Leskovar 2022).

Así mismo, se ha descubierto que la aplicación exógena de la fitohormona esta increíblemente asociada con el mejoramiento de otros múltiples mecanismos (Figura 3), tales

como el crecimiento de la raíz, tallo, brotes y número de hojas de la planta. De igual modo, su actividad se destaca en el aumento de la síntesis de pigmentos, absorción de nutrientes minerales ( $Ca^{2+}$  y  $K^+$ ), actividad fotosintética, conductancia estomática y, sobre todo, en la mitigación eficaz del estrés oxidativo por salinidad (Shahzad et al. 2021). También, se ha planteado que el tratamiento con  $GA_3$  expande la vida postcosecha de hortalizas al inhibir la degradación

de clorofila, aumentar el sistema antioxidante y retrasar la senescencia (Kuchi et al. 2017). Todas estas características lo posicionan como uno de los principales PGRs a estudiar en el amplio mundo de la agricultura, brindando un nuevo campo de industrialización y aplica-

ción. Sin embargo, es indispensable precisar los parámetros adecuados de producción a gran escala para potencializar el mercado de la fitohormona y con apertura a nuevas oportunidades de cultivo agrícola que beneficien tanto al productor como al consumidor.

# 4

## De lo micro a lo macro: El comienzo de un bioproceso anhelado

Debido a la importancia comercial que el GA<sub>3</sub> representa en pleno siglo veintiuno, las investigaciones de diversos grupos de trabajo han tenido especial interés en descubrir nuevas “fuentes” del PGR. Se pensaría que una alternativa viable para la adquisición de la molécula podría ser mediante su extracción de plantas abióticamente estresadas, pero esta no es una opción dentro de la industria manufacturera a causa de las bajas concentraciones obtenidas, el desperdicio de recursos, la generación de residuos orgánicos y los elevados costos que el proceso representa. Por otro lado, la síntesis química es una solución escasamente estudiada a escala industrial puesto que, hasta hace poco, el funcionamiento complicado, la estructura química relativamente compleja, la baja pureza y el mecanismo biosintético de

la fitohormona eran una incógnita que direccionaba al proceso hacia un abismo económico (Shi et al. 2017).

En contraste, durante los últimos años se ha destacado que la producción de GA<sub>3</sub> puede verse favorecida en mayor rango por el ascomiceto *Fusarium fujikuroi* debido a la biosíntesis innata del compuesto que presenta y a los procesos fermentativos con parámetros controlados que pueden llevarse a cabo. De hecho, diversos investigadores han establecido las bases para una vertiente de producción industrializada. Aunque las máximas concentraciones obtenidas hasta hoy no son sobresalientes para el mercado agrícola, existe la posibilidad de mejora e innovación de cada operación para elevar la rentabilidad del proceso (Tabla I).

Sustrato	Fermentación	Producción	Tiempo	Referencia
Almidón de maíz Harina de arroz	SmF <sup>a</sup>	2.10 g/l	168 h	(Zhang et al. 2020)
Glucosa	SmF <sup>a</sup>	2.18 g/l	184 h	(Wang et al. 2017)
Harina de maíz Harina de arroz	SmF <sup>a</sup>	2.80 g/l	216 h	(Peng et al. 2020)
Glucosa Harina de arroz	SmF <sup>a</sup>	3.90 g/l	192 h	(Escamilla et al. 2000)

Tabla 1. Máximas producciones de GA<sub>3</sub> a partir de *Fusarium fujikuroi* mediante fermentación sumergida.

Abreviaturas: <sup>a</sup> Fermentación sumergida

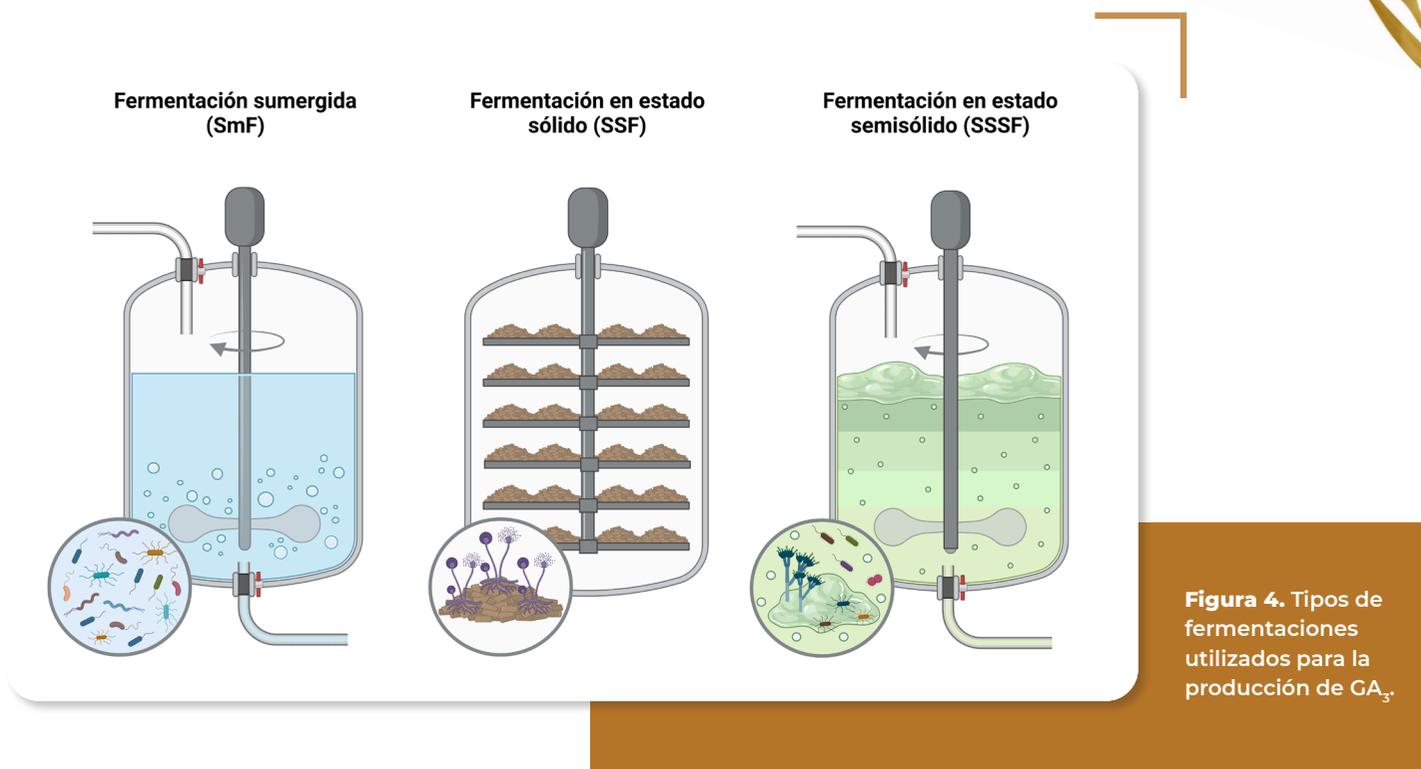
Como se puede observar en la **Tabla I**, la fermentación sumergida es el método principal utilizado para la obtención de la giberelina, aunque existen otras técnicas competentes para ello (**Figura 4**), cada una constituida por características que la definen:

**Fermentación sumergida (SmF):** involucra el crecimiento de microorganismos en un medio líquido que contenga gran cantidad de nutrientes disueltos o suspendidos. El proceso da como resultado la producción de compuestos bioactivos que se secretan en el caldo de fermentación y los cuales pueden ser recuperados con tratamientos posteriores. A diferencia de otros tipos de fermentación, la SmF puede llevarse a cabo mediante dos sistemas. En el sistema de fermentación por lotes (cerrado), todos los sustratos se agregan al comienzo del proceso y los productos se recolectan solo al final del período operativo. En el sistema de fermentación continuo (abierto), los sustratos se agregan periódicamente al mismo tiempo que un equivalente

de solución con productos de interés se recupera del sistema.

**Fermentación en estado sólido (SSF):** implica el crecimiento de microorganismos sobre medios sólidos. Esta técnica ocupa sustratos compactos que contengan un porcentaje casi nulo de humedad, por lo que se eligen aquellos con buena capacidad de absorción, alta porosidad y elevado contenido de nutrientes. Las fermentaciones de esta clase se caracterizan por que el sustrato no se encuentra suspendido en ningún fluido, lo que permite el uso de materiales de bajo costo como residuos agroindustriales.

**Fermentación en estado semisólido (SSSF):** conlleva el crecimiento de microorganismo sobre sustratos semisólidos. Se basa en el mismo principio que la SSF solo que a diferencia de esta última, los sustratos en la SSSF suelen contener un porcentaje mayor de agua y/o estar relativamente disueltos en un medio líquido.



Recientemente, se ha denotado la búsqueda en la mejora del proceso de producción de  $GA_3$  a nivel económico y técnico analizando distintos enfoques, por ejemplo: la selección de la cepa, la optimización de nutrientes y condiciones de cultivo, el uso de sustratos alternativos, el desarrollo de nuevos procesos como inmovilización celular y la eficiencia de los procesos de extracción (Rodríguez et al. 2012). Así, con la ingeniería de bioprocesos es posible explorar todas las probables variaciones a fin de minimizar los costos y aumentar la productividad, lo que abriría nuevas oportunidades industriales que favorezcan la accesibilidad a los bioproductos y, por ende, el desarrollo del mercado.

## 5

### Conclusión

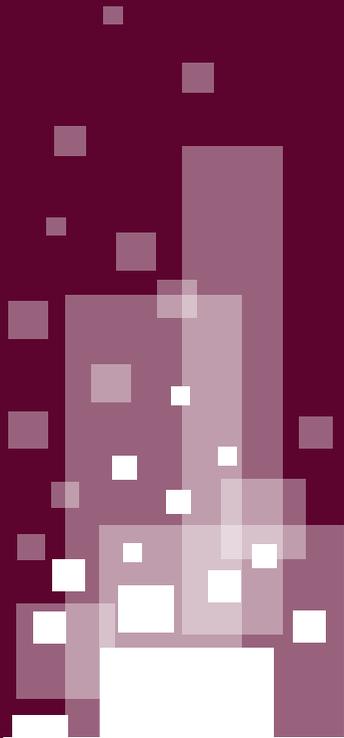
El  $GA_3$  y su poderoso papel como hormona de crecimiento vegetal lo ha logrado posicionar como un producto de alto valor agregado en el mercado agrícola. Los hongos, particularmente *Fusarium fujikuroi*, son los microorganismos sobresalientes para la producción de  $GA_3$  mediante fermentación sumergida. Sin embargo, factores asociados al escalamiento del proceso limitan drásticamente su rendimiento. De tal forma que el desarrollo de bioprocesos eficientes e integración de la producción de  $GA_3$  repercutirán impactantemente en el mercado mundial, estableciendo una realidad sostenible para los agricultores, lo cual permitiría llevar sus productos desde el suelo de los campos hasta los hogares de millones de nosotros, beneficiando a la sociedad de un país cuyo color primordial es el verde. Así que: ¿Estás listo para que la ciencia llegue a tu mesa?

## 6

### Agradecimientos

Esta investigación fue apoyada por el Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada (CIBA - IPN Unidad Tlaxcala), el Instituto Politécnico Nacional (Proyecto SIP20230877, SIP20242318) y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Becario CONAHCYT 1238200).

- Bashyal BM, Aggarwal R, Banerjee S, Gupta S, Sharma S (2014). Pathogenicity, ecology and genetic diversity of the *Fusarium* spp. associated with an emerging *bakanae* disease of rice (*Oryza sativa* L.) in India. In *Microbial Diversity and Biotechnology in Food Security*. Springer India, 307-314 pp.
- Bashyal BM (2018). Etiology of an emerging disease: *bakanae* of rice. *Indian Phytopathol.* 71: 485-494. <https://doi.org/10.1007/s42360-018-0091-2>
- Camara MC, Vandenberghe LP de S, Rodrigues C, De Oliveira J, Faulds C, Bertrand E, Soccol CR (2018). Current advances in gibberellic acid (GA<sub>3</sub>) production, patented technologies and potential applications. *Planta.* 248: 1049-1062. <https://doi.org/10.1007/s00425-018-2959-x>
- El Sabagh A, Islam MS, Hossain A, Iqbal MA, Mubeen M, Waleed M, Reginato M, Battaglia M, Ahmed S, Rehman A, Arif M, Athar H, Ratnasekera D, Danish S, Raza MA, Rajendran K, Mushtaq M, Skalicky M, Brestic M, Soufan W, Fahad S, Pandey S, Kamran M, Datta R, Abdelhamid MT (2022). Phytohormones as Growth Regulators During Abiotic Stress Tolerance in Plants. *Front. Agron.* 4:765068. <https://doi.org/10.3389/fagro.2022.765068>
- Escamilla EM, Dendooven L, Magaña IP, Parra R, De la Torre M. (2000). Optimization of gibberellic acid production by immobilized *Gibberella fujikuroi* mycelium in fluidized bioreactors. *J. Biotechnol.* 76: 147-155. [https://doi.org/10.1016/S0168-1656\(99\)00182-0](https://doi.org/10.1016/S0168-1656(99)00182-0)
- Hori S. (1898). Some observations on *bakanae* disease of the rice plant. *Memb. Agric. Res. Sta.* 12: 110-119.
- Kuchi VS, Kabir J, Siddiqui MW (2017). Gibberellins: the roles in pre-and postharvest quality of horticultural produce. In *Postharvest Management of Horticultural Crops: Practices for Quality Preservation*. Taylor and Francis, 181-230 pp.
- Gams BW, Nirenberg HI (1977). Untersuchungen über die morphologische und biologische differenzierung in der *Fusarium*-Sektion *Liseola*. *Mycologia.* 69:1247.
- Othman YA, Leskovar DI (2022). Foliar application of gibberellic acid improves yield and head phenolic compounds in globe artichoke. *Sci. Hortic.* 301: 111115. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2022.111115>
- Peng XL, Zhao WJ, Wang YS, Dai KL, Cen YK, Liu ZQ, Zheng YG (2020). Enhancement of gibberellic acid production from *Fusarium fujikuroi* by mutation breeding and glycerol addition. *3 Biotech.* 10:312. <https://doi.org/10.1007/s13205-020-02303-4>
- Rademacher W (2015). Plant Growth Regulators: Backgrounds and Uses in Plant Production. *J. Plant Growth Regul.* 34: 845-872. <https://doi.org/10.1007/s00344-015-9541-6>
- Rodrigues C, Vandenberghe LP de S, De Oliveira J, Soccol CR (2012). New perspectives of gibberellic acid production: A review. *Crit. Rev. Biotechnol.* 32: 263-273. <https://doi.org/10.3109/07388551.2011.615297>
- Shah SH, Islam S, Mohammad F, Siddiqui MH (2023). Gibberellic Acid: A Versatile Regulator of Plant Growth, Development and Stress Responses. *J. Plant Growth Regul.* 42: 7352-7373. <https://doi.org/10.1007/s00344-023-11035-7>
- Shahzad K, Hussain S, Arfan M, Hussain S, Waraich EA, Zamir S, Saddique M, Rauf A, Kamal KY, Hano C, El-Esawi MA (2021). Exogenously applied gibberellic acid enhances growth and salinity stress tolerance of maize through modulating the morpho-physiological, biochemical and molecular attributes. *Biomolecules.* 11: 1005. <https://doi.org/10.3390/biom11071005>
- Shi TQ, Peng H, Zeng SY, Ji RY, Shi K, Huang H, Ji XJ (2017). Microbial production of plant hormones: Opportunities and challenges. *Bioengineered.* 8: 124-128. <https://doi.org/10.1080/216555979.2016.1212138>
- Süntar I, Çetinkaya S, Haydaroglu ÜS, Habtemariam S (2021). Bioproduction process of natural products and biopharmaceuticals: Biotechnological aspects. *Biotechnol. Adv.* 50: 107768. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2021.107768>
- Wang W, Wu YH, Li JL, Yao YF (2017). Enhancement of gibberellin acid production through dissolved oxygen regulation in batch fermentation. *Mycosystema.* 36: 611-617. <https://doi.org/10.13346/j.mycosystema.160172>
- Zhang B, Lei Z, Liu ZQ, Zheng YG (2020). Improvement of gibberellin production by a newly isolated *Fusarium fujikuroi* mutant. *J. Appl. Microbiol.* 129: 1620-1632. <https://doi.org/10.1111/jam.14746>



Centro de Investigación en  
Biotecnología Aplicada

Ex-Hacienda San Juan Molino Carretera  
Estatal Tecuexcomac - Tepetitla K. 1.5,  
Tlaxcala, C.P. 90700, México  
[www.cibatlaxcala.ipn.mx](http://www.cibatlaxcala.ipn.mx)