

Biotecnología para la soberanía en salud: producción local y sustentable de análogos de nucleósido mediante biocatálisis

Biotechnology for health sovereignty: local and sustainable production of nucleoside analogues through biocatalysis

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Sebastián Sisti

Universidad Nacional de Quilmes, Argentina. Contacto: seba.sisti@gmail.com

Julián Gianolini

Universidad Nacional de Quilmes, Argentina. Contacto: juliangianolini@gmail.com

Silvia Denham

Universidad Nacional de Quilmes, Argentina. Contacto: sildenham@gmail.com

Cintia Rivero

Universidad Nacional de Quilmes, Argentina. Contacto: crivero@unq.edu.ar

Recibido: mayo de 2026

Aceptado: junio de 2026

Resumen

La dependencia estructural de los países de América Latina respecto de la importación de principios activos farmacéuticos limita el acceso oportuno a medicamentos esenciales y debilita la capacidad de respuesta frente a crisis sanitarias. En este trabajo se presenta una revisión de los desarrollos llevados a cabo en el Laboratorio de Investigaciones en Biotecnología Sustentable (LIBioS) de la Universidad Nacional de Quilmes orientados a la producción local y sustentable de análogos de nucleósido de alto valor terapéutico —como fludarabina, cladribina, decitabina, ribavirina, floxuridina e idoxuridina— mediante biocatálisis con células enteras o enzimas recombinantes. Se describen las estrategias metodológicas empleadas: screening microbiano sobre cepario propio, optimización de reacciones, inmovilización en matrices biodegradables y nanoestructuradas, escalado en

biorreactores y producción de enzimas recombinantes. Los biocatalizadores desarrollados alcanzaron altos niveles de conversión, estabilidad operacional (hasta 2100 reusos) y almacenamiento prolongado (hasta 18 meses). Se discute el potencial de esta plataforma como alternativa sustentable y descentralizada para la reconversión productiva del sector farmacéutico, en articulación con las demandas históricas de soberanía tecnológica en salud de la región.

Palabras clave: biocatálisis; análogos de nucleósido; soberanía sanitaria; química verde.

Abstract

The structural dependence of Latin American countries on imported pharmaceutical active ingredients limits timely access to essential medicines and weakens response capacity in the face of health crises. This paper presents a review of the developments carried out at the Laboratory of Research in Sustainable Biotechnology (LIBioS) of the National University of Quilmes, aimed at the local and sustainable production of high-therapeutic-value nucleoside analogues —such as fludarabine, cladribine, decitabine, ribavirin, floxuridine and idoxuridine— through biocatalysis using whole cells or recombinant enzymes. The methodological strategies employed are described: microbial screening on an in-house strain collection, reaction optimization, immobilization on biodegradable and nanostructured matrices, bioreactor scale-up, and recombinant enzyme production. The developed biocatalysts reached high conversion levels, operational stability (up to 2100 reuses) and prolonged storage (up to 18 months). The potential of this platform as a sustainable and decentralized alternative for the productive reconversion of the pharmaceutical sector is discussed, in line with the historical demands for technological sovereignty in health in the region.

Keywords: biocatalysis; nucleoside analogues; health sovereignty; green chemistry.

Introducción

El Laboratorio de Investigaciones en Biotecnología Sustentable (LIBioS) se dedica a la investigación y desarrollo de innovaciones biotecnológicas con un enfoque en la sustentabilidad y la preservación del medio ambiente. Una de las líneas de trabajo se focaliza en la producción de fármacos y en el diseño de fármacos mejorados. Los fármacos producidos por biocatálisis son análogos de nucleósidos de alto valor terapéutico, diseñados para interferir con la síntesis de ADN o ARN en células tumorales o virales, interrumpiendo así los procesos de replicación fundamentales en la progresión del cáncer o la propagación de agentes infecciosos (Geraghty, Aliota y Bonnac, 2021; Jordheim, Durantel, Zoulim y Dumontet, 2013; Lapponi, Rivero, Zinni, Britos y Trelles, 2016).

Esta actividad biológica específica los convierte en agentes quimioterapéuticos y/o antivirales con aplicaciones clínicas ampliamente demostradas (Al Awadh, 2022; Jordheim et al., 2013). La

fludarabina se emplea en el tratamiento de leucemias linfocíticas crónicas y linfomas (Hallek, 2019), así como en regímenes de acondicionamiento previos al trasplante alogénico de células hematopoyéticas (Duque-Afonso et al., 2022) y, más recientemente, como agente antiviral de amplio espectro frente a virus de ARN (Gao et al., 2021); la cladribina, en leucemias y esclerosis múltiple (Rivero et al., 2021); la decitabina, en síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide aguda (Méndez, Trelles y Rivero, 2020); la ribavirina, en infecciones virales como la fiebre hemorrágica por arenavirus y SARS-CoV-2 (Khalili, Zhu, Mak, Yan y Zhu, 2020; Rivero, Lozano, Cappa y Britos, 2015); y la floxuridina, en ciertos carcinomas colorrectales y hepáticos (Cappa et al., 2014). Por último, la idoxuridina, aunque actualmente en desuso, representó una de las primeras alternativas antivirales en el tratamiento de infecciones oculares por herpesvirus (Cappa y Trelles, 2017).

Dentro de esta plataforma biotecnológica, también se exploran procesos de modificación estructural en análogos de nucleósidos, por ejemplo, en el caso de la glicosidación enzimática selectiva. Estas estrategias permiten diseñar derivados con propiedades farmacocinéticas mejoradas (Sáquiz, Rivero, Britos y Trelles, 2018).

Frente a esta relevancia clínica, se presenta un desafío central: la dependencia estructural de países con economías en desarrollo respecto de la importación de estos principios activos, muchas veces sujeta a condiciones de mercado desfavorables, altos costos, barreras tecnológicas o incluso desabastecimientos críticos (Santos y Thomas, 2018). Esto restringe el acceso ágil y seguro a medicamentos estratégicos y debilita la capacidad de respuesta frente a las crisis sanitarias. El desarrollo de plataformas locales de producción biotecnológica como la impulsada en esta línea de investigación, adquiere especial importancia, en sintonía con las demandas históricas de América Latina por una mayor autonomía tecnológica en salud.

La biocatálisis es la estrategia adoptada en nuestro laboratorio, en la que se utilizan enzimas o células enteras para transformar compuestos simples en principios activos de elevada complejidad —análogos de nucleósido— mediante procesos más sustentables y seguros (Rivero et al., 2021). A diferencia de la síntesis química convencional, estos desarrollos evitan el uso de solventes orgánicos, operan a temperaturas moderadas y reducen la generación de residuos peligrosos (Lapponi et al., 2016). Además, la inmovilización de los biocatalizadores en matrices biodegradables, poliméricas, híbridas o incluso nanoestructuradas con arcillas permite su reutilización en múltiples ciclos, mejorando la eficiencia del proceso y reduciendo los costos de producción (Lapponi, Méndez, Trelles y Rivero, 2022; Sisti, Denham, Gianolini, Palermo y Rivero, 2025).

De esta manera, la biocatálisis ofrece una alternativa adaptable y descentralizada, alineada con los principios de la química verde (Sheldon y Woodley, 2018). Su implementación permite avanzar hacia una matriz productiva que no solo reduce el impacto ecológico, sino que refuerza la capacidad nacional para garantizar el acceso a medicamentos esenciales bajo criterios de equidad,

sostenibilidad y justicia social. En definitiva, se trata de consolidar una infraestructura científico-tecnológica orientada al bienestar comunitario, mediante el desarrollo autónomo de procesos que promuevan la reapropiación del conocimiento, la formación de capacidades locales y la articulación con políticas públicas que entiendan al medicamento como un bien social. En un escenario global atravesado por crisis sanitarias y ecológicas, estas plataformas biotecnológicas representan una alternativa concreta y replicable para impulsar una reconversión productiva soberana y ambientalmente responsable (Fonseca, 2022).

Este trabajo presenta los desarrollos biotecnológicos llevados a cabo en el Laboratorio de Investigaciones en Biotecnología Sustentable (LIBioS) y analiza su viabilidad como alternativa local para la producción sustentable de medicamentos estratégicos. Las biotransformaciones reportadas se basan principalmente en dos familias enzimáticas: 1) las nucleósido 2'-desoxirribosiltransferasas (NDTs), que catalizan el intercambio reversible y directo de bases nitrogenadas entre 2'-desoxirribonucleósidos donantes y bases libresceptoras sin requerir fosfato inorgánico como cosustrato (Del Arco, Acosta y Fernández-Lucas, 2021; Salihovic et al., 2024), y 2) las nucleósido fosforilasas (NPs), que catalizan la fosforólisis reversible del enlace *N*-glucosídico generando una pentosa-1-fosfato que puede acoplarse a una nueva base nitrogenada (Konkina, Drenichev, Nasyrova, Porozov y Alexeev, 2023). Se sobreexpresaron las NDTs recombinantes de *Lactobacillus animalis* (LaNDT) y *Lactobacillus delbrueckii* (LdNDT), utilizadas como biocatalizadores para la obtención de cladribina (LdNDT) y decitabina (LaNDT), así como la β -galactosidasa recombinante de *Citrobacter freundii*, empleada en las reacciones de glicosidación regioselectiva. Además, se trabajó con un amplio conjunto de microorganismos que contienen NDTs, NPs y β -galactosidasas nativas no sobreexpresadas, utilizados directamente como célula entera. En las Figuras 1 y 2 se presentan esquemas de las reacciones de transglicosidación y de glicosidación desarrolladas en el laboratorio para la obtención de los compuestos de interés.

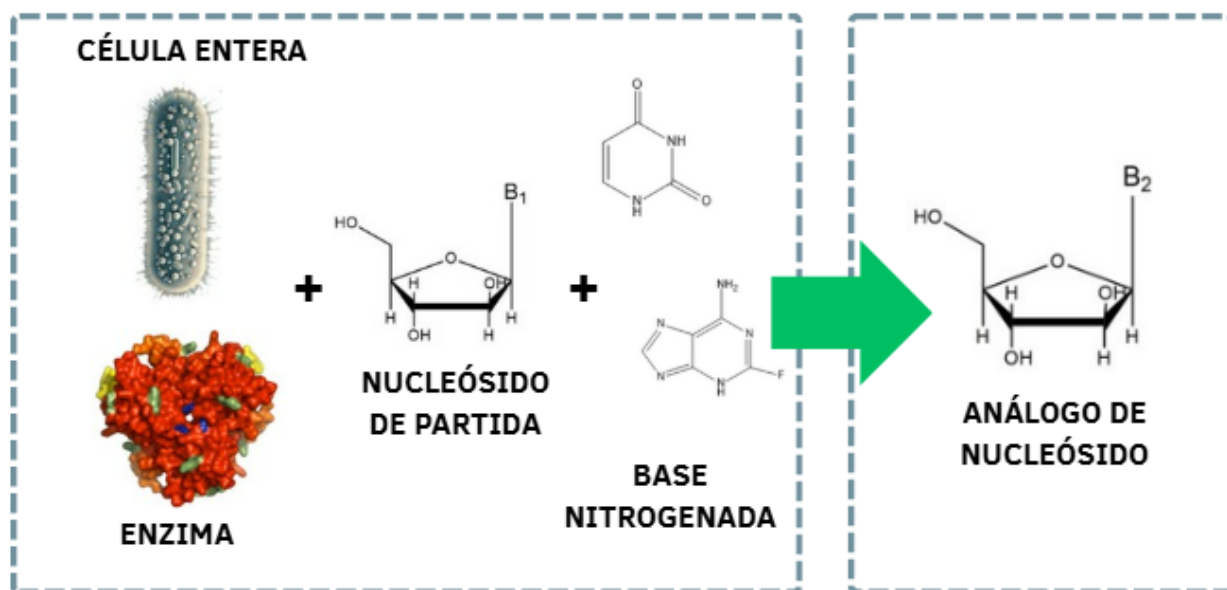


Figura 1. Esquema general de la reacción de transglucosidación catalizada por células enteras o enzimas. B_1 : base nitrogenada del nucleósido de partida (base liberada); B_2 : base nitrogenada aceptora (base incorporada al análogo).

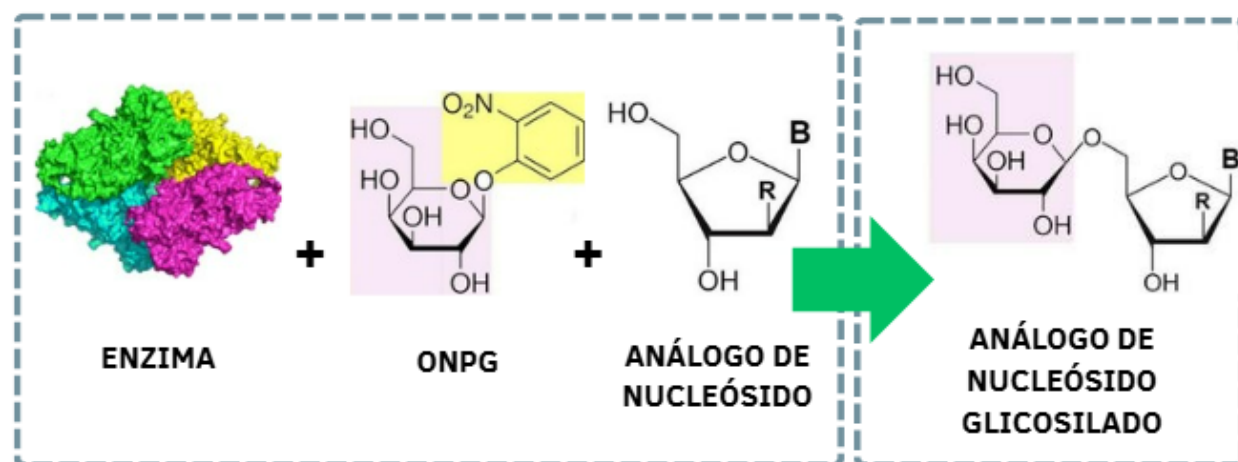


Figura 2. Esquema general de la reacción de glicosilación enzimática regioselectiva.

Metodología

Nuestra plataforma de producción biotecnológica se sustenta en el uso de células enteras y/o enzimas como biocatalizadores e integra herramientas de microbiología, bioquímica, ingeniería de bioprocesos y química analítica. Este abordaje transversal permite establecer un protocolo común

para el desarrollo de biocatalizadores destinados tanto a la obtención de análogos de nucleósido de interés terapéutico como a la modificación de estos compuestos. La metodología que se presenta a continuación ha sido desarrollada y validada sobre la base de investigaciones y publicaciones científicas generadas en nuestro laboratorio a lo largo de los años, las cuales pueden consultarse en el repositorio de publicaciones disponible en el sitio web institucional (<https://libios2012.wixsite.com/libios>).

Screening microbiano

Se realizan *screenings* sobre un cepario propio, compuesto por más de 160 microorganismos, con el objetivo de identificar cepas capaces de sintetizar nucleósidos de interés a partir de precursores simples. Estos *screenings* consisten, en primer lugar, en la evaluación de la capacidad de las cepas de utilizar los azúcares donantes como sustrato y, posteriormente, en la determinación de la capacidad de biotransformación de cada cepa para transferir el residuo glicosídico desde el nucleósido donante hacia la base nitrogenada aceptora correspondiente, dando lugar al análogo de nucleósido. Los ensayos se llevan a cabo en buffer fosfato (30 mM, pH 7.0), bajo condiciones estándar de reacción que luego son objeto de optimización.

Optimización de parámetros de reacción

Se evalúan diferentes condiciones de temperatura, pH y tipo de buffer, el tiempo de reacción, la fase de crecimiento microbiano al momento de la cosecha y la cantidad de biocatalizador (tanto en masa de células como en unidades de enzima, según corresponda). En cuanto a los sustratos, se evalúa inicialmente el exceso relativo de cada precursor mediante tres condiciones: una con exceso del sustrato A, una equimolar y una con exceso del sustrato B (por ejemplo, A:B en proporciones 1:2, 1:1 y 2:1), a fin de identificar el reactivo limitante. A partir de la condición de mejor rendimiento, se estudian distintas relaciones molares de exceso del sustrato favorecido (por ejemplo, 1:2, 1:4 y 1:8). Finalmente, una vez establecida la relación molar óptima, se evalúa el efecto de la concentración absoluta de los sustratos manteniendo constante dicha relación (por ejemplo, 0,25 mM:1 mM, 0,5 mM:2 mM y 1 mM:4 mM). Estas variables se optimizan de manera específica para cada combinación biocatalizador/fármaco, con el objetivo de maximizar la productividad de la reacción sin comprometer la estabilidad del biocatalizador.

Inmovilización de célula entera

Con los biocatalizadores optimizados, se realizan estudios de inmovilización celular sobre distintos tipos de matrices y se emplean diversas concentraciones de: termogeles (agar, agarosa), hidrogeles (alginato) y matrices poliméricas (poliacrilamida, poliuretano). Se evalúa la incorporación

de nanoarcillas (bentonita, montmorillonita) para mejorar la estabilidad estructural. El desempeño de cada sistema se analiza en función del número de reusos bajo condiciones operativas, considerando inactiva toda formulación con actividad por debajo del 50 % respecto del valor inicial. Además, se estudia la estabilidad a 4 °C y la resistencia a pH y temperatura, y se realizan caracterizaciones fisicoquímicas (SEM, fragilidad, propiedades mecánicas).

Escalado

Para validar el sistema a escala de laboratorio preparativa (20-30 ml), se realizan ensayos con biorreactores tipo batch, *airlift* y de lecho empacado, seleccionados en función de la naturaleza del biocatalizador y la configuración del sistema inmovilizado. Se evalúan variables operativas: la aireación, la agitación, la carga de sustratos y la estabilidad del biocatalizador a lo largo del tiempo, y se compara el desempeño del sistema con el observado previamente en ensayos analíticos (500 µL).

Producción de proteínas recombinantes para el diseño de bioprocesos

Como estrategia complementaria a la utilización de células enteras, se realiza la sobreexpresión recombinante de la enzima responsable de la reacción de biotransformación. Esta instancia se implementa una vez optimizadas las condiciones de reacción con la cepa seleccionada, o tras completar el escalado del sistema con células enteras.

Para ello, se diseñan *primers* específicos y se amplifica por PCR el gen que codifica la proteína de interés. El producto se purifica, se digiere con enzimas de restricción y se clona en un vector de clonación, seguido de su subclonación en un vector de expresión. Las construcciones se transforman en *Escherichia coli* BL21(DE3) o en Rosetta (DE3) en casos de genes con codones particulares. La expresión se induce con IPTG, evaluando distintas concentraciones del inductor, así como condiciones variables de temperatura, tiempo y tipo de medio de cultivo (LB o 2YT). Los rendimientos se determinan mediante ensayos de actividad enzimática, cuantificación de proteínas totales mediante el método de Bradford y análisis por SDS-PAGE. Estas determinaciones permiten evaluar los niveles de expresión de las proteínas recombinantes, identificar las bandas compatibles con el peso molecular esperado y corroborar su sobreexpresión.

Las proteínas recombinantes se purifican mediante cromatografía de afinidad utilizando columnas empacadas con resina de Ni-NTA, usando la etiqueta His incorporada en el diseño de los vectores de expresión. Los lisados celulares se clarifican por centrifugación y las fracciones solubles se aplican a las columnas bajo condiciones nativas. Posteriormente, se realizan lavados con imidazol a baja concentración para eliminar proteínas inespecíficas, y la elución se efectúa con un gradiente creciente de imidazol. Las fracciones eluidas se analizan por SDS-PAGE para confirmar la pureza y el tamaño esperado de las proteínas. Las enzimas obtenidas se emplean como biocatalizadores libres

o inmovilizadas, repitiendo las etapas de optimización, inmovilización específica y escalado correspondientes.

Detección y cuantificación

En todas las etapas del desarrollo, desde el *screening* inicial hasta los ensayos de escalado, la detección de los nucleósidos sintetizados y de todas las especies químicas presentes en la mezcla de reacción (sustratos, productos y coproductos) se realiza mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Las cuantificaciones se efectúan a partir del área de los picos cromatográficos, utilizando curvas de calibración construidas con estándares comerciales. En algunos casos, la identidad de los productos se confirma mediante espectrometría de masas (HPLC-MS), mientras que en otros se corrobora por comparación de sus tiempos de retención con los del patrón comercial correspondiente. A partir de las concentraciones determinadas por HPLC, se calculan los rendimientos de las reacciones en cada una de las condiciones ensayadas.

Desarrollo de biocatalizadores con actividad glicosidasa

A partir de un *screening* sobre el cepario del laboratorio, se seleccionan cepas con actividad glicosidasa utilizando como reacción estándar la hidrólisis del *o*-nitrofenil- β -D-galactósido (ONPG) cuantificada por métodos colorimétricos. Las cepas positivas se emplean para desarrollar biocatalizadores con extractos enzimáticos o para obtener una enzima recombinante. Posteriormente, la actividad β -galactosidasa del biocatalizador se evalúa en reacciones de transglicosidación monitoreadas por HPLC utilizando análogos de nucleósido como aceptores y ONPG como dador de azúcar.

Resultados y discusión

A continuación, se describen los principales avances alcanzados en la biotransformación para la obtención de idoxuridina, floxuridina, ribavirina, cladribina, decitabina y fludarabina, así como en la glicosidación regioselectiva de algunos de ellos, destacando los resultados más relevantes en términos de rendimiento, reusabilidad y robustez de los sistemas desarrollados.

Floxuridina e Iodoxuridina

Inicialmente, la síntesis de floxuridina se produjo con células libres e inmovilizadas de *Aeromonas salmonicida* y luego, se optimizó el procedimiento con el empleo de células enteras, extractos y enzima recombinante purificada de *Lactobacillus animalis* (Britos, Cappa, Rivero, Sambeth, Lozano y Trelles, 2012; Britos, Lapponi, Cappa, Rivero y Trelles, 2016; Cappa et al., 2014; Cappa, Rivero, Sambeth y Trelles, 2016; Rivero, Britos, Lozano, Sinisterra y Trelles, 2012). Se

evaluaron diversas estrategias de inmovilización, incluyendo matrices naturales, poliméricas e híbridas aditivadas con nanoarcillas. El mismo enfoque se aplicó con éxito a la síntesis de idoxuridina, también con *L. animalis* en distintos formatos biocatalíticos. En condiciones optimizadas, el biocatalizador de *L. animalis* inmovilizado en soporte heterofuncional activado con níquel y grupos glioxilos logró un rendimiento de 88 mg de floxuridina por gramo de biocatalizador en 1 hora de reacción, con capacidad de reuso durante 300 ciclos y almacenamiento estable por 3 meses (Méndez, Rivero, López-Gallego, Guisán y Trelles, 2018). En el caso de la idoxuridina, se alcanzó una producción de 395 mg/L en 7 horas en condiciones de escalado del biocatalizador inmovilizado en una matriz híbrida de alginato-nanoarcilla, lo que aportó estabilidad y eficiencia al sistema (Cappa y Trelles, 2017).

Ribavirina

Se desarrollaron sucesivos biocatalizadores, empleando distintos microorganismos y estrategias de inmovilización. El primero se basó en *Escherichia coli*, inmovilizada en agarosa, logrando una conversión del 86 % en 16 horas de reacción, una reusabilidad de 20 ciclos y más de 4 meses de almacenamiento a 4 °C. Este sistema fue escalado exitosamente en un biorreactor de lecho empacado, alcanzando una productividad de 95 mg/L de ribavirina (Rivero et al., 2015). Posteriormente, se desarrolló un biocatalizador a partir del microorganismo extremófilo *Geobacillus kaustophilus*, inmovilizado en agarosa aditivada con bentonita. Esta formulación permitió extender la reusabilidad hasta 100 ciclos, manteniendo niveles de actividad catalítica sostenida. El sistema también fue escalado en un reactor de lecho empacado, con una productividad de 370 mg/L de ribavirina (De Benedetti, Rivero y Trelles, 2015). Finalmente, se reportó el uso de *Xanthomonas* sp. como biocatalizador, logrando una conversión del 80 % en 4 horas de reacción. La inmovilización se realizó sobre una matriz de sílica biomimética, diseñada para optimizar la estabilidad estructural y mejorar las propiedades mecánicas del sistema (Zubeldía, Rivero y Denham, 2023).

Cladribina

El primer biocatalizador para la biotransformación de cladribina se desarrolló utilizando *Arthrobacter oxydans* inmovilizado en alginato. Mediante la optimización de las condiciones de reacción, se alcanzó una bioconversión cercana al 85 % en solo una hora. El proceso fue escalado exitosamente, logrando una productividad de 138 mg/L.h. Además, el biocatalizador mostró una destacada estabilidad, conservando su actividad durante 5 meses en almacenamiento y una reusabilidad de 100 ciclos (Lapponi, Britos, Rivero y Trelles, 2019). El mismo microorganismo fue posteriormente inmovilizado en una matriz de alginato-bentonita mejorando la resistencia y rigidez del biocatalizador (Lapponi, Rivero, Britos y Trelles, 2025).

En segundo lugar, se reportó la biotransformación de cladribina utilizando como biocatalizador al microorganismo termófilo *Thermomonospora alba*. Este microorganismo fue nanoestabilizado mediante atrapamiento en gel de poliacrilamida suplementado con bentonita. El biocatalizador logró una conversión de cladribina del 89 % en una hora de reacción y mantuvo su actividad durante más de 270 ciclos, mostrando una estabilidad operacional y propiedades mecánicas superiores a las obtenidas con matrices naturales (Rivero, De Benedetti, Sambeth y Trelles, 2020).

El tercer biocatalizador fue desarrollado a partir de *Lactobacillus animalis* inmovilizado en una matriz polimérica de alginato, suplementada con partículas magnéticas. En condiciones optimizadas de medios de reacción, se alcanzaron conversiones de cladribina cercanas al 90 % en 2 horas de reacción. Además, el biocatalizador mostró buena estabilidad, manteniendo su actividad al menos durante 30 días en condiciones de almacenamiento (Lapasset Laumann, Britos, Cappa, Rivero y Trelles, 2020).

El cuarto biocatalizador para la biotransformación de cladribina se desarrolló a partir de la enzima recombinante NDT de *Lactobacillus delbrueckii*, la cual fue inmovilizada mediante una estrategia en dos pasos. Primero, se realizó una inmovilización covalente sobre nanopartículas de sílica biomimética activadas con glutaraldehído, y luego se procedió a su encapsulación en alginato de calcio. El biocatalizador resultante conservó el 98 % de su actividad inicial y se mantuvo activo y estable en un amplio rango de pH (5–9) y temperatura (30–60 °C). Además, presentó una reusabilidad excepcional, alcanzando hasta 2100 ciclos sin pérdida significativa de actividad. Finalmente, como prueba de concepto, este sistema fue empleado exitosamente en la producción sustentable de cladribina a escala miligramos (Rivero et al., 2021).

Decitabina

A través del desarrollo de un biocatalizador con una enzima NDT recombinante de *Lactobacillus animalis*, se logró la biotransformación de decitabina (Méndez et al., 2020). El biocatalizador fue estabilizado mediante la combinación de dos técnicas simples y de bajo costo: absorción iónica y atrapamiento en gel, con la incorporación del bionanocompuesto bentonita. Estas modificaciones permitieron mejorar significativamente su estabilidad en almacenamiento (hasta 18 meses), su reusabilidad (200 ciclos sin pérdida significativa de actividad) y su resistencia térmica y a solventes, en comparación con el biocatalizador no inmovilizado. Finalmente, se realizó un escalado del proceso, alcanzando una productividad de 221 mg/L.h de decitabina.

Fludarabina

La biotransformación para la obtención de fludarabina se llevó a cabo con células libres de *Cellulosimicrobium cellulans*, y se logró una conversión del 75 % en 2 horas (Sisti, Denham, Gianolini, Palermo y Rivero, 2025). Posteriormente, se desarrolló un biocatalizador inmovilizado en agarosa aditivada con bentonita y montmorillonita, que alcanzó una conversión del 59 % en 6 horas y mostró una alta reusabilidad, manteniendo su actividad durante 55 ciclos. Se realizó un escalado en biorreactor tipo *airlift* con una productividad de 7 mg/L·h.

Glicosidación de análogos de nucleósidos

Se desarrollaron biocatalizadores con actividad β -galactosidasa para la glicosidación de análogos de nucleósido, utilizando tanto lisado celular de *Kocuria rhizophila* como la enzima recombinante de *Citrobacter freundii*. El lisado fue inmovilizado en alginato de calcio, logrando una conversión del 80 % en 7 horas, con reusabilidad de 15 ciclos y 6 meses en almacenamiento a 4 °C (Sárquiz et al., 2018). Por otro lado, la β -galactosidasa recombinante permitió sintetizar nucleósidos galactosilados, alcanzando productividades de 0,25 mg/h para decitabina galactosilada y 0,11 mg/h para fludarabina galactosilada (Cangado Matas, Sisti, Zubeldía, Denham y Rivero, 2024).

Conclusiones

Este trabajo demuestra el potencial de la biocatálisis como una estrategia viable, eficiente y sustentable para la producción local de análogos de nucleósido con valor terapéutico. En el LIBioS se desarrollaron múltiples biocatalizadores de célula entera y de enzimas recombinantes a partir de cepas conocidas y mediante la búsqueda de microorganismos con actividad biocatalítica novedosa. Estos biocatalizadores fueron optimizados, inmovilizados y escalados exitosamente, y alcanzaron altos niveles de conversión, estabilidad operacional y reusabilidad. La incorporación de nanocompuestos mejoró las propiedades mecánicas y la durabilidad de los sistemas, favoreciendo su implementación en procesos productivos. Todo este trabajo permitió ampliar significativamente el repertorio de herramientas biotecnológicas disponibles para la síntesis de compuestos bioactivos.

Asimismo, se abordaron procesos de glicosidación regioselectiva, una etapa clave para mejorar la estabilidad metabólica, solubilidad y biodisponibilidad de los compuestos, contribuyendo a optimizar su perfil farmacocinético. Esto permite diseñar formulaciones más eficaces, con menor toxicidad y mayor especificidad terapéutica.

Además de ofrecer una alternativa sustentable y descentralizada frente a la síntesis química tradicional, estos desarrollos representan un paso concreto hacia la autonomía sanitaria y tecnológica. La capacidad de producir principios activos estratégicos a nivel local permitiría reducir la

dependencia de importaciones, mitigar riesgos de desabastecimiento y adecuar los procesos productivos a las necesidades sanitarias nacionales.

Desde una perspectiva más amplia, la consolidación de esta plataforma biotecnológica no solo contribuye al acceso equitativo a medicamentos esenciales, sino que también promueve una reconversión productiva basada en la sustentabilidad, el conocimiento soberano y la justicia social. En un contexto global marcado por la vulnerabilidad sanitaria y la emergencia ambiental, este enfoque integrado de ciencia, tecnología y compromiso social se posiciona como un modelo replicable para otros países de la región.

Referencias bibliográficas

Al Awadh, M. (2022). Nucleotide and nucleoside-based drugs: past, present, and future. *Saudi Journal of Biological Sciences*; 29(6), 103481. DOI: 10.1016/j.sjbs.2022.103481

Britos, C. N., Cappa, V. A., Rivero, C. W., Sambeth, J. E., Lozano, M. E. y Trelles, J. A. (2012). Biotransformation of halogenated 2'-deoxyribosides by immobilized lactic acid bacteria. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*; 79, 49–53. DOI: 10.1016/j.molcatb.2012.04.004

Britos, C. N., Lapponi, M. J., Cappa, V. A., Rivero, C. W. y Trelles, J. A. (2016). Biotransformation of halogenated nucleosides by immobilized *Lactobacillus animalis* 2'-N-deoxyribosyltransferase. *Journal of Fluorine Chemistry*; 186, 91–96. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2016.04.012

Cangado Matas, C., Sisti, S., Zubeldía, I., Denham, S. S. y Rivero, C. W. (2024). Production of active recombinant β -galactosidase for the regioselective modification of pharmaceutical compounds. En Libro de resúmenes del V Simposio Latinoamericano de Biocatálisis y Biotransformaciones. Montevideo, Uruguay: Sociedad de Biocatálisis y Biotransformaciones del Uruguay.

Cappa, V. A., Rivero, C. W., Britos, C. N., Martínez, L. M., Lozano, M. E. y Trelles, J. A. (2014). An efficient biocatalytic system for floxuridine biosynthesis based on *Lactobacillus animalis* ATCC 35046 immobilized in Sr-alginate. *Process Biochemistry*; 49(7), 1169–1175. DOI: 10.1016/j.procbio.2014.03.029

Cappa, V. A., Rivero, C. W., Sambeth, J. E. y Trelles, J. A. (2016). Bioproduction of floxuridine using nanostabilized biocatalysts. *Chemical Engineering & Technology*; 39(7), 1241–1247. DOI: 10.1002/ceat.201500522

Cappa, V. A. y Trelles, J. A. (2017). One-pot biosynthesis of idoxuridine using nanostabilized lactic acid bacteria. *Process Biochemistry*; 62, 169–173. DOI: 10.1016/j.procbio.2017.07.028

De Benedetti, E. C., Rivero, C. W. y Trelles, J. A. (2015). Development of a nanostabilized biocatalyst using an extremophilic microorganism for ribavirin biosynthesis. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*; 120, 141–147. DOI: 10.1016/j.molcatb.2015.08.006

Del Arco, J., Acosta, J. y Fernández-Lucas, J. (2021). New trends in the biocatalytic production of nucleosidic active pharmaceutical ingredients using 2'-deoxyribosyltransferases. *Biotechnology Advances*; 51, 107701. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2021.107701

Duque-Afonso, J., Finke, J., Labopin, M., Craddock, C., Protheroe, R., Kottaridis, P., Tholouli, E., Byrne, J. L., Orchard, K., Salmenniemi, U., Hilgendorf, I., Hunter, H., Nicholson, E., Bloor, A., Snowden, J. A., Verbeek, M., Clark, A., Savani, B. N., Spyridonidis, A., Nagler, A. y Mohty, M. (2022). Comparison of fludarabine–melphalan and fludarabine–treosulfan as conditioning prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation—a registry study on behalf of the EBMT Acute Leukemia Working Party. *Bone Marrow Transplantation*; 57, 1269–1276. DOI: 10.1038/s41409-022-01646-1

Fonseca, M. (2022). Soberanía sanitaria para un pleno acceso a la salud. *Ciencia, Tecnología y Política*; 5(9), 087. DOI: 10.24215/26183188e087

Gao, C., Wen, C., Li, Z., Lin, S., Gao, S., Ding, H., Zou, P., Xing, Z. y Yu, Y. (2021). Fludarabine inhibits infection of Zika virus, SFTS phlebovirus, and enterovirus A71. *Viruses*; 13(5), 774. DOI: 10.3390/v13050774

Geraghty, R. J., Aliota, M. T. y Bonnac, L. F. (2021). Broad-spectrum antiviral strategies and nucleoside analogues. *Viruses*; 13(4), 667. DOI: 10.3390/v13040667

Hallek, M. (2019). Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American Journal of Hematology*; 94(11), 1266–1287. DOI: 10.1002/ajh.25595

Jordheim, L. P., Durantel, D., Zoulim, F. y Dumontet, C. (2013). Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*; 12(6), 447–464. DOI: 10.1038/nrd4010

Khalili, J. S., Zhu, H., Mak, N. S. A., Yan, Y. y Zhu, Y. (2020). Novel coronavirus treatment with ribavirin: Groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *Journal of Medical Virology*; 92(7), 740–746. DOI: 10.1002/jmv.25798

Konkina, M. A., Drenichev, M. S., Nasyrova, D. I., Porozov, Y. B. y Alexeev, C. S. (2023). Studies on enzymatic transglycosylation catalyzed by bacterial nucleoside deoxyribosyltransferase II and nucleoside phosphorylase for the synthesis of pyrimidine 2'-deoxyribonucleosides containing modified

heterocyclic base. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*; 32, 101011. DOI: 10.1016/j.scp.2023.101011

Lapasset Laumann, A. S., Britos, C. N., Cappa, V. A., Rivero, C. W. y Trelles, J. A. (2020). Biotransformation of cladribine by a magnetic immobilized biocatalyst of *Lactobacillus animalis*. *Biotechnology Letters*; 42, 1105–1113. DOI: 10.1007/s10529-020-02845-w

Lapponi, M. J., Britos, C. N., Rivero, C. W. y Trelles, J. A. (2019). Biotransformation of cladribine using a stabilized biocatalyst in calcium alginate beads. *Biotechnology Progress*; 35(5), e2862. DOI: 10.1002/btpr.2927

Lapponi, M. J., Méndez, M. B., Trelles, J. A. y Rivero, C. W. (2022). Cell immobilization strategies for biotransformations. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*; 33, 100565. DOI:10.1016/j.cogsc.2021.100565

Lapponi, M. J., Rivero, C. W., Britos, C. N. y Trelles, J. A. (2025). Optimized cladribine bioproduction using *Arthrobacter oxydans* immobilized on alginate-bentonite beads. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*; 136998. DOI:10.1016/j.colsurfa.2025.136998

Lapponi, M. J., Rivero, C. W., Zinni, M. A., Britos, C. N. y Trelles, J. A. (2016). New developments in nucleoside analogues biosynthesis: A review. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*; 133, 218–233. DOI:10.1016/j.molcatb.2016.08.015

LIBioS. (s.f.). *Laboratorio de Investigaciones en Biotecnología Sustentable*. Recuperado el 7 de junio de 2026 de <https://libios2012.wixsite.com/libios>

Méndez, M. B., Trelles, J. A. y Rivero, C. W. (2020). Decitabine bioproduction using a biocatalyst with improved stability by adding nanocomposites. *AMB Express*; 10, 173. DOI:10.1186/s13568-020-01109-0

Méndez, M. B., Rivero, C. W., López-Gallego, F., Guisán, J. M. y Trelles, J. A. (2018). Development of a high efficient biocatalyst by oriented covalent immobilization of a novel recombinant 2'-N-deoxyribosyltransferase from *Lactobacillus animalis*. *Journal of Biotechnology*; 270, 39–46. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2018.01.011

Rivero, C. W., Britos, C. N., Lozano, M. E., Sinisterra, J. V. y Trelles, J. A. (2012). Green biosynthesis of floxuridine by immobilized microorganisms. *Applied Microbiology and Biotechnology*; 94(6), 1497–1505. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2012.02547.x

Rivero, C. W., De Benedetti, E. C., Sambeth, J. y Trelles, J. A. (2020). Biotransformation of cladribine by a nanostabilized extremophilic biocatalyst. *Journal of Biotechnology*; 323, 166–173. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2020.08.012

Rivero, C. W., García, N. S., Fernández-Lucas, J., Betancor, L., Romanelli, G. P. y Trelles, J. A. (2021). Green production of cladribine by using immobilized 2'-deoxyribosyltransferase from *Lactobacillus delbrueckii* stabilized through a double covalent/entrapment technology. *Biomolecules*; 11(5), 657. DOI: 10.3390/biom11050657

Rivero, C. W., Lozano, M. E., Cappa, F. y Britos, C. N. (2015). Bioproduction of ribavirin by green microbial biotransformation. *Journal of Biotechnology*; 208, 60–67. DOI: 10.1016/j.procbio.2015.03.015.

Salihovic, A., Ascham, A., Rosenqvist, P. S., Taladriz-Sender, A., Hoskisson, P. A., Hodgson, D. R. W., Grogan, G. y Burley, G. A. (2024). Biocatalytic synthesis of ribonucleoside analogues using nucleoside transglycosylase-2. *Chemical Science*; 16(3), 1302–1307. DOI:10.1039/D4SC07521H

Sárquiz, A., Rivero, C. W., Britos, C. N. y Trelles, J. A. (2018). Biotransformation of 5'-O- β -D-galactosyl-floxuridine by immobilized β -galactosidase from *Kocuria rhizophila*. *Journal of Fluorine Chemistry*; 214, 58–62. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2018.07.012

Santos, G. y Thomas, H. (2018). Producción pública de medicamentos: desafíos para una política estratégica en materia de salud. *Ciencia, Tecnología y Política*; 1(1), 007. DOI:10.24215/26183188e007

Sheldon, R. A. y Woodley, J. M. (2018). Role of biocatalysis in sustainable chemistry. *Chemical Reviews*; 118(2), 801–838. DOI:10.1021/acs.chemrev.7b00203

Sisti, S. M., Denham, S. S., Gianolini, J. E., Palermo, V. y Rivero, C. W. (2025). Sustainable biosynthesis of fludarabine by a novel mixed nanostabilized biocatalyst. *Applied Biochemistry and Biotechnology*; 198(1), 321–343. DOI: 10.1007/s12010-025-05463-2

Zubeldía, I., Rivero, C. W. y Denham, S. S. (2023). Development of a stabilized biocatalyst for the eco-compatible production of antiviral compounds. En Libro de resúmenes del XVIII Congreso de la Sociedad Argentina de Microbiología General. Mar del Plata, Argentina: Sociedad Argentina de Microbiología General.