

Los recursos de la biodiversidad microbiana: aplicaciones biotecnológicas e innovación

Teresa de los Milagros Orberá Ratón

Miladis Isabel Camacho Pozo

Los organismos vivos en su forma nativa forman parte del patrimonio natural universal, con lo cual no constituyen objeto de patentabilidad, ni pueden ser protegidos a través de ninguna de las otras modalidades existentes de propiedad intelectual (PI). Esta premisa es aplicable de manera expedita a las plantas, animales superiores y al hombre. Sin embargo, en el caso de los microorganismos, los cuales poseen múltiples aplicaciones industriales que generan productos con éxito en el mercado, el tema es objeto de debate y ha dado lugar a continuas modificaciones en la legislación de aquellos países que encabezan las investigaciones en el campo de la Microbiología, la Biotecnología industrial, médico-farmacéutica y agrícola.

Los estudios de bioprospección, la exploración de nuevas características y aplicaciones de los microorganismos, así como el desarrollo de bioproductos a partir de cepas genéticamente modificadas han aumentado considerablemente y abarcan diversas áreas de especialización en la esfera biotecnológica, las cuales conducen a la identificación de nuevas especies y subespecies microbianas y sus determinantes genéticos. De igual manera, han dado lugar al descubrimiento de nuevas aplicaciones o la introducción de mejoras notables en las aplicaciones de determinado microorganismo, así como al diseño de bioprocesos y la obtención de bioproductos. Entre estos últimos se encuentran fármacos y medicamentos naturales, alimentos y bebidas, biopesticidas y biofertilizantes, vacunas, detergentes biológicos, colorantes, resinas, productos para la biodegradación y la descontaminación ambiental. En este contexto, la búsqueda de “fórmulas” innovadoras para la protección y la puesta en valor de microorganismos y metabolitos biológicamente activos, además del conocimiento relacionado con sus aplicaciones, los cuales están en

constante demanda, constituye un objetivo de la mayor importancia para el sector de la industria biotecnológica, los institutos de investigación y las universidades.

La Convención Europea de Patentes introdujo el término “material biológico” en sustitución del término “microorganismo” para hacer referencia a todas aquellas entidades que necesitan ser depositadas en colecciones biológicas con el objetivo de cumplir con los requerimientos del registro público y la divulgación (Yadav *et al.*, 2019). Inicialmente, constituyeron objeto de patente solo los materiales biológicos que se obtenían como resultado de modificaciones genotípicas y fenotípicas, realizadas por técnicas de ingeniería genética u otro procedimiento biotecnológico, así como los procesos fermentativos asociados a su actividad biológica y los bioproductos obtenidos (Singh, 2013; Yadav *et al.*, 2019).

Los microorganismos autóctonos con aplicaciones industriales se consideran entre las diversas modalidades de innovación tecnológica (Shane, 2008). En el *Manual de Propiedad Intelectual*, publicado por la Organización Mundial de Propiedad Intelectual (Ompi), los microorganismos aislados de su ambiente natural cualifican como objeto de patente, en correspondencia con el marco legal de los países más avanzados en la creación de instrumentos para proteger los derechos sobre las innovaciones en la esfera biotecnológica (WIPO, 2004). Si bien es cierto que los microorganismos nativos constituyen componentes de la biodiversidad en los ecosistemas naturales, estos poseen una enorme complejidad genotípica, la cual les confiere la capacidad de expresar o no diversas características de su genoma, producir disímiles compuestos o utilizarse *per se* en procesos industriales de determinada complejidad tecnológica, siendo susceptibles de protección como activos de PI. En los últimos años han aumentado el número de patentes que protegen microorganismos autóctonos con aplicaciones industriales; las reivindicaciones incluyen cepas nativas y sus metabolitos biológicamente activos, métodos para la obtención de los bioproductos, y formulaciones de origen microbiano con fines terapéuticos y agronómicos. Algunas se resumen en la tabla 1.

El aislamiento de microorganismos productores de compuestos bioactivos únicos en su tipo, se basa en la exploración de la diversidad microbiana a partir de disímiles fuentes, entre las que predominan áreas naturales ubicadas en regiones tropicales ricas en biodiversidad, así como en ambientes extremos y poco explorados. Bergeron y Chan (2004) definieron el término “bioprospección”, como la búsqueda de material genético que constituye la base para la formulación de nuevos productos

biofarmacéuticos, bioplaguicidas y biofertilizantes, los cuales se protegen a través de patentes para su posterior introducción en el mercado.

Tabla 1. Patentes concedidas o pendientes de aprobación sobre microorganismos nativos con aplicaciones biotecnológicas

| Patente | Titular | Título | Reivindicaciones (resumen) |
|----------------|--|---|---|
| ES2584538A1 | Industria Química Del Valles S. A. | El uso de <i>Bacillus amyloliquefaciens</i> en el control de enfermedades causadas por bacterias y hongos en cepas y plantas. | -Cepa de <i>B. amyloliquefaciens</i> CECT 8836 (nueva cepa) y mutante que retiene sus características originales. -Método para producir una suspensión y extracto de CECT 8836, insecticida. Contiene las cepas y sus extractos libres de células (ELC) con actividad antimicrobiana. -Método para el tratamiento de plantas con insecticida formulado con CECT 8836 y sus ELC. |
| WO2018115361A1 | -Direcc. Tecnol. Agrícola y Desarrollo de Alimentos (Teagasc). -Univ. de Irlanda. | Cepas de <i>lactobacilli</i> para humanos | -Cepa de <i>Lactobacillus gasseri</i> APC 678 depositada en la NCIMB ¹ con núm. de acceso NCIMB 42658. -Cepa NCIMB 42658 como producto probiótico. -Cultivo puro de la cepa nativa APC678. -Células viables y no viables de la cepa NCIMB 42658. -Formulaciones de NCIMB 42658 para el tratamiento de infecciones gastrointestinales producidas por <i>Clostridium difficile</i> . |

¹ Se refiere a la Colección Nacional de Bacterias Marinas e Industriales (NCIMB, del inglés *National Collection of Industrial and Marine Bacteria*), MRC reconocido para el depósito de bacterias de acuerdo a lo estipulado en el Tratado de Budapest.

| Patente | Titular | Título | Reivindicaciones (resumen) |
|-------------|---------------|--|--|
| CA3075235A1 | Lac2biome Srl | Nuevo uso para el tratamiento de infecciones causadas por <i>Clostridium difficile</i> | -Cepas de <i>Lactobacillus casei</i> DG® y/o <i>Lactobacillus paracasei</i> LPC-S01. -Formulación probiótica conformada con la bacteria LCP-S01, para uso en el tratamiento de una condición fisiopatológica o lesiones tisulares causadas por <i>Clostridium difficile</i> . |

Fuente: Google Patents (<https://patents.google.com>)

Los *screening* microbianos a gran escala se sustentan en el uso de técnicas moleculares de identificación taxonómica y análisis filogenético, las cuales ofrecen rapidez, capacidad para el análisis de grandes volúmenes de muestra y mayor precisión en la identificación. Como consecuencia, estos estudios arrojan frecuentemente aislados de cepas nativas que constituyen nuevas especies y subespecies de microorganismos. El hallazgo de microorganismos nativos o autóctonos, los cuales constituyen la “cepa tipo” de un nuevo taxón —dígase en este caso, una nueva especie, subespecie o género—, requiere de la conservación *ex-situ* de la cepa autóctona en una colección de cultivos que constituya un Centro de Recursos Microbianos (CRM). Este es un procedimiento imprescindible para la validación de la nueva unidad taxonómica. El depósito de “cepas tipo” en los CRM garantiza la conservación a largo plazo, el acceso público al microorganismo y a información sobre su caracterización, para su posterior uso con fines taxonómicos y como material biológico para otros programas de investigación y desarrollo (Sharma *et al.*, 2018).

En los estudios de bioprospección los países donantes del material biológico se encuentran en desventaja con respecto a los que financian la búsqueda e identificación del microorganismo, la producción y comercialización de sus productos. Esto se debe a la baja capacidad que poseen los países en desarrollo para asimilar las tecnologías de la industria biotecnológica, enfrentar sus regulaciones e introducir los productos en el mercado global. Por otro lado, los países donantes del material biológico carecen de infraestructura tecnológica y capacidades científicas para la identificación de nuevos taxones microbianos; con lo cual, estas investigaciones, en su inmensa mayoría, se llevan a cabo a través de pro-

yectos y acciones de colaboración Norte-Sur. De hecho, los principales CRM reconocidos para el depósito *ex-situ* y la validación de nuevas especies y subespecies microbianas se encuentran en países de Europa y los Estados Unidos (Sharma *et al.*, 2018).

En resumen, las investigaciones de bioprospección generan ganancias y otros beneficios a las industrias biotecnológicas, las universidades y laboratorios en países desarrollados, con escaso retorno a los países originarios de los descubrimientos (Grace, 1997). Una de las fórmulas propuestas para minimizar el impacto de estas prácticas sobre los países en desarrollo, consiste en compartir los beneficios de los derechos sobre los activos de PI. Los beneficios compartidos en materia de PI en la esfera biotecnológica es una práctica que ha sido defendida en escenarios internacionales, entre los que predominan la Convención de Diversidad Biológica y el Comité Internacional de Bioética de la Unesco (Bergeron y Chan, 2004).

La Convención de Diversidad Biológica (CBD, del inglés *Convention of Biological Diversity*), surge como un instrumento global en la Cumbre de Río de 1992. La misma, se trazó tres objetivos encaminados a la protección de los recursos genéticos, que son: a) la conservación de la diversidad biológica, b) el uso sostenible de sus componentes, y c) la distribución justa y equitativa de los beneficios que se deriven de la explotación de los recursos genéticos (ABS, del inglés *Access and Benefit Sharing*) (Unep, 2011). Con el propósito de implementar el tercer objetivo de la CBD y, en especial, las cláusulas correspondientes al ABS sobre el material biológico y del conocimiento tradicional asociado a los componentes de la biodiversidad, el cual forma parte del patrimonio de los países depositarios de los recursos genéticos, se implementó a partir del año 2014 el Protocolo de Nagoya², como una base legal sólida establecida para beneficio de los países originarios de los recursos de la biodiversidad (Unep, 2011).

El papel que desempeñan las universidades en la producción de nuevo conocimiento y resultados científicos con potencial innovador es incuestionable. La industria biotecnológica cubana ha tomado ventaja en este sentido a través de la implementación de diversas modalidades de

² Se refiere al Protocolo de Nagoya para el Acceso a los Recursos Genéticos y la Distribución Justa y Equitativa de los Beneficios que se Derivan de su Utilización, adscrito a la Convención de Diversidad Biológica.

vínculo universidad-empresa, que han dado lugar a proyectos de I+D+i con salidas a productos biotecnológicos e intangibles, que han tenido éxito en el mercado nacional y foráneo —con beneficios compartidos entre el sector industrial y académico. Los logros obtenidos se deben, entre otras causas, a la puesta en práctica de formas de gestión innovadoras y al papel que juega la cooperación internacional en el sector académico (Álvarez *et al.*, 2022). La colaboración internacional académica, a diferencia de la que tiene lugar en el sector industrial, estimula la investigación a largo plazo y a riesgo, es financiada con fondos no reembolsables y se centra en la cooperación y el intercambio de conocimientos en lugar de la competitividad, aspectos que estimulan la producción de nuevo conocimiento y la innovación (Craciun y Orosz, 2018).

Los proyectos de cooperación para el desarrollo constituyen motores impulsores de la investigación y la innovación a través de la formación científica de capital humano de países del Sur. A través del intercambio entre investigadores y académicos se cogenera nuevo conocimiento, el cual se expresa en los resultados científicos y las publicaciones, así como el diseño de productos, servicios científico-técnicos, procesos industriales y *software*, muchos de los cuales se constituyen en activos de PI. Sin embargo, hoy en día, la comparación del potencial innovador entre los países del Norte y el Sur, estimado a través de indicadores como las publicaciones científicas y las patentes, muestra amplias brechas que se han acrecentado debido al impacto de la Covid-19 sobre el desarrollo socioeconómico de los países en desarrollo (Stamm, 2023). En este escenario, la cooperación para el desarrollo tiene el reto de erigirse como un espacio más justo que favorezca las prácticas de beneficios compartidos sobre los derechos de PI, los cuales se derivan de la investigación científica, la innovación y el nuevo conocimiento producido.

Cuba es un país sin grandes recursos naturales, sometido al más injusto bloqueo económico y financiero que impacta notablemente en el desarrollo socioeconómico de la nación, la cual, al mismo tiempo, aspira a desarrollar una economía basada en el conocimiento y en las producciones de ciencia (Díaz-Canel, 2023). De ahí que, la cooperación internacional que recibe el país debe enfocarse hacia la materialización de los resultados científicos en productos que satisfagan las demandas domésticas de bienes y servicios, que se conviertan en fuentes de ingresos a través de la exportación, bajo principios de soberanía tecnológica y el desarrollo de tecnología endógena.

La Universidad de Oriente (UO), institución cubana de excelencia, posee una actividad de internacionalización ascendente, la cual se refleja a través de los convenios de colaboración firmados con universidades extranjeras, la participación en redes académicas internacionales y los proyectos de cooperación que se ejecutan (Pérez Llody y Sánchez Vignau, 2020). En el pasado, las investigaciones biotecnológicas que se desarrollaron en la UO basadas en estudios de bioprospección microbiana, han marcado los antecedentes de nuestra institución relacionados con el depósito *ex-situ* de microorganismos nativos con caracteres fenotípicos únicos en su tipo, los cuales les confieren aplicaciones que constituyen innovaciones tecnológicas.

El aislamiento de estos microorganismos fue resultado de investigaciones realizadas en el marco de acciones de cooperación Norte-Sur y su transferencia hacia los CRM tuvo lugar antes de la puesta en vigencia del Protocolo de Nagoya (tabla 2).

Tabla 2. Microorganismos nativos de interés biotecnológico depositados bajo la titularidad de la Universidad de Oriente en colección *ex-situ* antes del Protocolo de Nagoya. Ambos se depositaron en la Colección Española de Cultivos Tipo (CECT)

| Nombre de la especie (Cód. original, referencia) | Fecha de depósito | Modalidad | Aplicaciones | Referencia bibliográfica |
|--|-------------------|---|--|--|
| <i>Kluyveromyces marxianus</i> (EP915, CECT 11769) | 05/10/2001 | Con restricciones, fines de patente (Tratado de Budapest ³) | Producción de enzimas para el tratamiento de alimentos de origen vegetal | Serrat <i>et al.</i> (2002). <i>Appl Biochem Biotechnol</i> , 97(3), 193-208 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (AT10, CECT 5872) | 07/07/2002 | Depósito libre | Biodegradación de sustratos contaminados con residuos del petróleo y derivados | Ábalos <i>et al.</i> (2001). <i>Langmuir</i> , 17(5), 1367-1371 |

Desde 2012, nuestra institución desarrolla un programa de cooperación interuniversitario con cinco universidades de la región de Flandes

³ Se refiere al Tratado de Budapest sobre el Reconocimiento Internacional del Depósito de Microorganismos para el Procedimiento de Patente.

en Bélgica, el cual es financiado por el Consejo Interuniversitario Flamenco (Vlir-UOS), titulado “Fortalecimiento institucional de la Universidad de Oriente para el desarrollo sostenible de la región suroriental de Cuba” (Proyecto Vlir de la Universidad de Oriente). Como parte del programa se han ejecutado varios proyectos, dos de los cuales están dirigidos al estudio y la valorización de la biodiversidad de animales, plantas y microorganismos en diversos ecosistemas de la región, con un enfoque hacia sus aplicaciones como bioindicadores de contaminación ambiental y los efectos del cambio climático, así como su aprovechamiento para la obtención de compuestos bioactivos con potencialidades para la producción biotecnológica de fármacos y agro-bioproductos (Vlir-UOS, 2018).

La experiencia que se presenta a continuación en el estudio de caso, refleja los diferentes activos de innovación tecnológica que se generan a partir de un estudio de bioprospección para la búsqueda de microorganismos productores de fármacos naturales con posibles aplicaciones como antibacterianos. Se describe el acompañamiento a la gestión del registro público y la conservación *ex-situ* de cepas nativas de bacterias con potencialidades biotecnológicas, que fueron identificadas como dos nuevos taxones bacterianos. Esta investigación responde a una tesis de doctorado realizada en el marco del Proyecto Vlir de la Universidad de Oriente. El estudio representa una experiencia de beneficios compartidos sobre la titularidad de los resultados de la investigación obtenidos en el marco de una colaboración Norte-Sur. Al mismo tiempo, constituyó una experiencia pionera e innovadora en la implementación del Protocolo de Nagoya en Cuba para la identificación, validación taxonómica y publicación de la información referente a los nuevos taxones bacterianos descritos.

Estudio de caso

Título del proyecto: Productos biofarmacéuticos de fuentes naturales de la región oriental de Cuba.

Instituciones participantes:

- Universidad de Oriente (UO), Santiago de Cuba. La UO es la destinataria de la cooperación internacional y constituye la fuente originaria de la investigación y los activos de innovación que se generan, que en este caso son recursos de la biodiversidad. Funge como depositaria primaria de los microorganismos identificados.

- Universidad de Gante (U Gante). Institución participante de la investigación y cotitular de los resultados y activos de innovación identificados. También funge como primera depositaria de los microorganismos en un CRM.

Otras instituciones colaboradoras:

- Colección Española de Cultivos Tipo (CECT), Universidad de Valencia, España. Funge como segunda depositaria de los microorganismos en un CRM.
- Centro de Inspección y Control Ambiental (Cica), perteneciente al Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (Citma), Cuba. Funge como institución local a cargo de velar por el cumplimiento de los establecido en el Protocolo de Nagoya.

Proyecto de investigación doctoral: aislamiento del actinomicetos de ambientes acuáticos y evaluación de su actividad antimicrobiana para la obtención de metabolitos bioactivos.

Objetivo de la investigación: realizar un estudio de bioprospección microbiana en ambientes acuáticos de Santiago de Cuba, con el objetivo de seleccionar aislados de Actinobacteria y *Bacillus* sp. con actividad antibacteriana.

Activos de innovación que se generan a partir de este estudio de bioprospección

Los estudios de bioprospección microbiana integran actividades de I+D+i, las cuales dan lugar a diferentes activos de innovación tecnológica, tangibles e intangibles, que pueden estar o no sujetos a protección legal a través de patentes, secreto industrial u otra modalidad de PI. Entre estos se encuentran los procedimientos que se diseñan para la búsqueda de microorganismos en su ambiente natural, con fines específicos, el aislamiento de cepas nativas, tales como cepas tipo de nuevas especies y subespecies identificadas durante el *screening* microbiano. También se obtienen compuestos bioactivos y secuencias genéticas específicas de microorganismos nativos con valor taxonómico, o genes que codifican para nuevos compuestos de interés industrial. Las diferentes modalidades de activos de innovación tecnológica que se generan a partir de una actividad de bioprospección para la búsqueda de microorganismos con aplicaciones biotecnológicas, se describen en la figura 1.

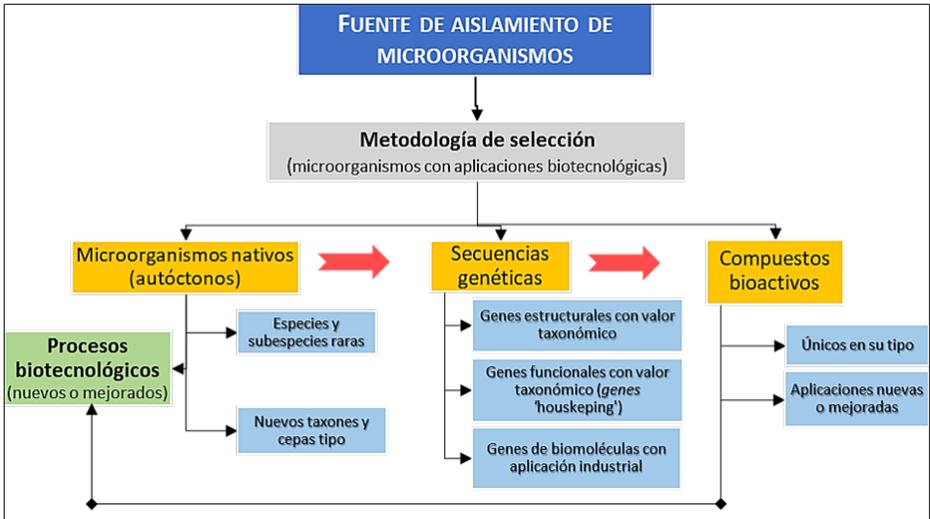


Figura 1. Activos de innovación que se generan en los estudios de bioprospección para la búsqueda de microorganismos nativos con aplicaciones biotecnológicas novedosas

Los estudios de bioprospección parten del diseño de metodologías para el aislamiento selectivo de microorganismos con determinada aplicación biotecnológica. Durante el desarrollo de la investigación, el procedimiento se ajusta y perfecciona en función de metas definidas, dirigidas a la búsqueda de microorganismos productores de compuestos únicos en su clase, con elevados niveles de productividad y eficiencia biológica. Varios autores plantean que la búsqueda de compuestos antimicrobianos de origen natural es una tarea difícil, en la cual el trabajo con microorganismos posee obstáculos adicionales relacionados con el crecimiento y la expresión genética en condiciones de cultivo *in-vitro* (Cushnie *et al.*, 2020; Schneider, 2021). En estudios de bioprospección dirigidos a la selección de actinomicetos productores de fármacos antibacterianos, se ha planteado la necesidad de sustituir las metodologías de *screening* aleatorio por estrategias de aislamiento y selección más precisas, basadas en información ecológica y/o genómica (Cushnie *et al.*, 2020). Como resultado, los procedimientos que se diseñan para la búsqueda de microorganismos y metabolitos únicos en su tipo, constituyen herramientas innovadoras que aportan nuevo conocimiento, siendo susceptibles de protección legal y, por consiguiente, producen valor.

En el estudio de caso que se presenta, se reportó el diseño y validación de un procedimiento para el aislamiento y selección de cepas nativas de actinomicetos y bacilos que habitan en ambientes acuáticos,

con actividad antibacteriana. Este constituye una herramienta rápida, precisa e innovadora para la bioprospección de microorganismos productores de fármacos antibacterianos únicos en su clase (Camacho, 2022). Este procedimiento constituye una innovación tecnológica, en este caso un activo intangible de innovación. Es capital intelectual que se conformó a través de la combinación de información acerca de las características morfoestructurales y ecológicas de los microorganismos objeto de estudio, la aplicación de métodos de pretratamiento físico y químico de los substratos de aislamiento, el uso de medios de cultivo selectivos y una técnica de identificación quimio-taxonomica soportada en una instrumentación avanzada (Camacho, 2022). Su eficacia se corroboró a través del aislamiento de 32 especies raras (poco frecuentes), dato que representó un porcentaje elevado entre las especies identificadas en la investigación, así como el hallazgo de dos nuevos taxones microbianos, en este caso, una nueva especie y una nueva subespecie miembros de la clase Actinobacteria (Camacho Pozo, *et al.*, 2020a; Camacho Pozo, *et al.*, 2020b; Camacho, 2022). El potencial antibacteriano de los microorganismos obtenidos con este procedimiento, evaluado contra bacterias patógenas entre las que se encuentran cepas multirresistentes a antibióticos con elevados índices de patogenicidad fue del 40 % (Camacho, 2022).

Los autores reconocieron la metodología desarrollada como una de las novedades de la investigación, cuyas ventajas tecnológicas respecto a los métodos existentes fueron referidas por Camacho (2022). En la literatura se reportan numerosas patentes que protegen procedimientos de bioprospección para la detección y/o el aislamiento de microorganismos, las cuales han sido solicitadas por universidades, centros de investigación y empresas. Algunos ejemplos se resumen en la tabla 3, entre los que se refiere la patente con código de registro US6365368B1, la cual protege una invención en el dominio del procedimiento de nuestro estudio de caso, consistente en este caso, en una metodología para la detección de microorganismos en ambientes acuáticos con fines biotecnológicos, a través de un método de inmunodiagnóstico (<https://patents.google.com/patent/US6365368B1/>). Sin embargo, hasta el momento de la publicación de este trabajo, el procedimiento desarrollado por Camacho y colaboradores no había sido objeto de protección a través de la solicitud de algún tipo de registro de PI.

Tabla 3. Patentes concedidas sobre metodologías y procedimientos desarrollados en estudios de bioprospección microbiana

| Código de registro | País | Fecha de public. | Titular | Título en Español |
|--------------------|-------------|------------------|---------------------------------------|--|
| US6365368B1 | EUA | 2002-04-02 | BioVeris Corp. | Método rápido para la detección y cuantificación de microorganismos en ambientes acuáticos |
| US7150833B2 | EUA | 2006-12-19 | Univ. de Tulsa | Métodos para la formación de microcosmos dentro de medios porosos |
| ES04719293T | Es- paña | 2009-03-01 | Hospital 'John Hopkins' | Método y dispositivo para la bioprospección y monitoreo ambiental |
| US9732335B2 | EUA | 2017-08-15 | Bioconsortia Inc. | Métodos para el muestreo de microorganismos que brindan beneficios a las plantas |
| BR102019007544A2 | Brasil | 2021-11-16 | Univ. Federal de Río Grande del Norte | Biosurfactante proteico y sus métodos de procesamiento |
| US11293046B2 | EUA | 2022-04-05 | Univ. del Nordeste, Boston | Métodos y dispositivos para el cultivo y análisis de especies microbianas novedosas con requerimientos de cultivo desconocidos |
| CN111411068B | China | 2022-08-12 | Inst. de Ciencias del Suelo de CAS | Método de separación rápida de bacterias degradadoras de celulosa resistentes a salinidad |

Fuente: Google Patents, <https://patents.google.com/>

Otro activo de innovación generado en el estudio de caso fue el aislamiento de microorganismos nativos o autóctonos. En este caso se identificaron 83 bacterias nativas pertenecientes a los grupos bacilos y actinomicetos. Dos de ellas resultaron nuevos taxones dentro del grupo de los actinomicetos, una especie y una subespecie, cuyos datos se refieren en la tabla 4. Para la validación de los nuevos taxones, los microorganismos fueron depositados en dos colecciones de referencia, la colección de cultivos de bacterias perteneciente a las Colecciones Microbianas Coordinadas de Bélgica (BCCM/LGM), de la propia Universidad de Gante, y la Colección Española de Cultivos Tipo (CECT), de la Universidad de Valencia. La descripción taxonómica fue publicada en Camacho *et al.* (2020a y 2020b).

Tabla 4. Actinomicetos nativos de interés taxonómico y biotecnológico depositados bajo titularidad de la Universidad de Oriente en colecciones *ex-situ* cumpliendo los requisitos del Protocolo de Nagoya

| Microorganismo (nomencl. y cód. original) | Datos del depósito (Cód. refer. y fecha de depósito) | | Referencia en la colección <i>ex-situ</i> |
|---|---|---------------------------|--|
| | BCCM/LGM | CECT | |
| <i>Micromonospora fluminis</i> A38 ^T | LGM 30467, 2020-01-10 | CECT 30034, 2020-01-30 | - https://bcm.belspo.be/catalogues/lmg-strain-details?NUM=30467 - https://www.cect.org/vstrn.php?lan=es&cect=30034 |
| <i>Nocardiopsis das- sonvillei</i> subsp. <i>crassaminis</i> DI ^T | LGM 30468, 2020-01-10 | CECT 30033, 2020-01-30 | - https://www.cect.org/vstrn.php?lan=es&cect=30033 |

Fuente: Camacho *et al.* (2020a) y Camacho *et al.* (2020b)

El depósito de estos microorganismos en las colecciones de referencia se realizó bajo los requerimientos del Protocolo de Nagoya. Cuba reafirmó su adhesión al Protocolo de Nagoya el 17 de septiembre de 2015, publicado en la *Gaceta Oficial* no. 50 Ordinaria, del 3 de noviembre de 2015. En el Sexto Informe Nacional al Convenio sobre la Diversidad Biológica de la República de Cuba se definieron las metas trazadas en el país para la implementación de los instrumentos legales que aseguran el acceso adecuado a los recursos genéticos y la distribución de los beneficios, según lo

estipulado en el protocolo de Nagoya. El Centro de Inspección y Control Ambiental (Cica) y las Delegaciones Territoriales del Citma constituyen la entidades que, al amparo de la Res. 111/96, están facultadas para concertar los contratos con las condiciones acordadas mutuamente para el acceso y uso equitativo de los recursos de la biodiversidad (Citma, 2019).

A continuación, se resumen los pasos que fueron seguidos para el registro público y la validación taxonómica de las bacterias nativas correspondiente a los dos nuevos taxones microbianos, dando cumplimiento a lo estipulado en el Protocolo de Nagoya.

1. Se firmó la proforma de contrato establecida por el Cica que establece el Consentimiento Previo Informado (CPI) y las Condiciones Mutuamente Acordadas (CMA), entre la Universidad de Oriente en calidad de Suministrador de los recursos microbianos, la Universidad de Gante en calidad de Usuario y el Centro de Inspección y Control Ambiental (Cica), en calidad de Observador del cumplimiento de los acuerdos pactados entre las partes.
2. Se obtuvo el Permiso de Seguridad Biológica, emitido por el Centro Nacional de Seguridad Biológica (CNSB) en favor de la UO, para la transferencia de los microorganismos hacia la Universidad de Gante.
3. Se realizó la descripción taxonómica de los nuevos taxones a través de métodos de taxonomía polifásica y secuenciación del genoma completo de la cepas tipo, las cuales fueron publicadas por Camacho *et al.* (2020a y 2020b). Ambos taxones se incluyeron en la Lista de Bacterias, publicada en la base de datos *Taxonomy* del NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=2490412>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=2580523>).
4. Se realizó el depósito *ex-situ* de los microorganismos. Se emitieron Certificados de Depósito de ambos microorganismos por las dos colecciones de cultivos de referencia en favor de la Universidad de Oriente como Titular, otorgándose además los códigos de referencia a las cepas bacterianas. El depósito se estableció al amparo del contrato del CPI y CMA, referido en 1º.

El establecimiento de un contrato de consentimiento previo con los propietarios de los recursos genéticos se define en el artículo 6 del Protocolo de Nagoya, referente al “acceso a los recursos microbia-

nos”(Unep, 2011). En nuestro caso de estudio, en el CPI se definieron restricciones para el acceso por terceras partes a los microorganismos depositados en las colecciones de referencia, BCCM/LMG y CECT. Las bacterias depositadas, *Micromonospora fluminis* A38^T, especie nueva, y *Nocardioopsis dassonvillei* subsp. *crassaminis* D1^T, subespecie nueva, poseen valor taxonómico, al ser las cepas tipo de dos nuevos taxones microbianos. Al mismo tiempo, ambos microorganismos poseen caracteres genotípicos y fisiológicos que les confieren propiedades antimicrobianas novedosas, descritas por Camacho *et al.* (2020a y 2020b), las cuales pudieran constituirse en un objeto de patentabilidad. De ahí que, en función de proteger el uso de ambos microorganismos para aplicaciones industriales futuras, pero mismo tiempo crear facilidades a la comunidad científica para dar continuidad a los estudios taxonómicos, profundizar en el conocimiento de sus caracteres morfo-fisiológicos y genotípicos y explorar nuevas aplicaciones, se restringió su uso por terceros solo para fines académicos y de investigación. La información correspondiente al depósito *ex-situ* de A38^T y D1^T, en el cual se reflejan las limitaciones impuestas por la UO al amparo del Protocolo de Nagoya, se resumen en la tabla 3.

La definición de restricciones para el uso público de ambos microorganismos por el propietario de los recursos microbianos, en este caso, la Universidad de Oriente, se ampara por cláusulas establecidas en el Protocolo de Nagoya que tratan acerca del establecimiento de obligaciones específicas que aseguran el cumplimiento de la legislación doméstica, así como la valorización de los recursos de la biodiversidad en los países originarios (Unep, 2011). Cuba, a diferencia de otros países en desarrollo, ha creado capacidades e instalaciones que sustentan una industria biotecnológica robusta, dedicada a la producción de fármacos y medicamentos (Álvarez *et al.*, 2022). El modelo de gestión de la ciencia y la innovación implementado entre las empresas de BioCubaFarma y las universidades cubanas, es una plataforma que ofrece la oportunidad de poner en valor los activos de innovación generados a partir de este estudio de bioprospección, para el desarrollo y la comercialización de nuevos antibióticos y/o el licenciamiento de intangibles con posibles beneficios para la universidad cubana.

Por último, la identificación por técnicas de biología molecular de las cepas nativas, arrojó un grupo de secuencias de genes de bacterias autóctonas con valor taxonómico, las cuales fueron aisladas y secuenciadas para su identificación. Las secuencias genéticas obtenidas pertenecen

al gen ARN ribosomal 16S y la enzima ADN girasa, subunidades A (*gyrA*) y B (*gyrB*). También se obtuvieron las secuencias del genoma completo de las cepas tipo de los dos nuevos taxones descritos. Las secuencias genéticas se depositaron en las bases de datos de acceso público del Centro Nacional de Información para la Biotecnología (NCBI, del Inglés: *National Center for Biotechnology Information*) y el Archivo de Nucleótidos Europeo del Laboratorio de Biología Molecular Europeo (EMBL/ENA, del inglés: *European Molecular Biology Laboratory/European Nucleotide Archive*). Fueron depositadas 32 secuencias parciales del gen ARNr 16S, 5 secuencias del gen *gyrA* y tres secuencias del gen *gyrB*, así como tres genomas completos de cepas tipo de los nuevos taxones identificados (tabla 5).

Tabla 5. Secuencias genéticas correspondientes a los genes ARNr 16S, *gyrA*, *gyrB* y el genoma completo de bacterias nativas de bacilos y actinomicetos obtenidas en este estudio de bioprospección depositadas en bases de datos de acceso público

| Microrganismo | Cód. acceso | Referencia en banco de genes |
|---|-------------|--|
| Secuencias parciales del gen ARNr 16S, depositadas en el NCBI | | |
| <i>Bacillus sp.</i> A5/R-67635 | MH710655 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MH710655 |
| <i>Kocuria sp.</i> A13/R-67642 | MH708559 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MH708559 |
| <i>Micrococcus antarcticus</i> A14/R-67643 | MH708886 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MH708886 |
| <i>Arthrobacter sp.</i> A23/R-67651 | MH714545 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MH714545 |
| <i>Kocuria sp.</i> A32/R-67665 | MH714553 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MH714553 |
| <i>Paracoccus sp.</i> A35/R-67668 | MH714556 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MH714556 |
| <i>Fictibacillus sp.</i> A37/R-67669 | MH714554 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MH714554 |
| <i>Pseudomonas sp.</i> A41/R-67673 | MH714555 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MH714555 |
| <i>Bacillus fengqiuiensis</i> A42/R-67675 | MH714700 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MH714700 |
| <i>Micrococcus sp.</i> A66/R-67696 | MH714723 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MH714723 |

| Microrganismo | Cód. acceso | Referencia en banco de genes |
|--|--------------------|--|
| <i>Streptomyces sp.</i> A70/R-67699 | MH714709 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleore/MH714709 |
| <i>Dietzia aurantiaca</i> A76/R-67705 | MH716443 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleore/MH716443 |
| <i>Lysinibacillus fusiformis</i> A77/R-67706 | MH714737 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleore/MH714737 |
| <i>Dietzia sp.</i> A81/R-67710 | MH717171 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleore/MH717171 |
| <i>Dietzia sp.</i> A82/R-67711 | MH717376 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleore/MH717376 |
| <i>Bacillus sp.</i> A85/R-67714 | MH718313 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleore/MH718313 |
| <i>Bacillus circulans</i> A85a/R-67654 | MH717839 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleore/MH717839 |
| <i>Bacillus sp.</i> A86/R-67715 | MH718437 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleore/MH718437 |
| <i>B. subtilis subsp. subtilis</i> A88/R-67717 | MH722221 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleore/MH722221 |
| <i>Bacillus sp.</i> A89/R-67718 | MH722315 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleore/MH722315 |
| <i>Curtobacterium oceanosedimentum</i> A90a/R-68650 | MH723583 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleore/MH723583 |
| <i>Leucobacter chironomi</i> A94/R-67723 | MH723587 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleore/MH723587 |
| <i>Massilia haematophila</i> A 96/R-67725 | MH724188 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleore/MH724188 |
| <i>Dietzia aurantiaca</i> A97/R-67726 | MH724189 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleore/MH724189 |
| <i>Rothia terrae</i> A87/R-67716 | MH724190 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleore/MH724190 |
| <i>Bacillus halosaccarovorans</i> A91/R-67720 | MH723702 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleore/MH723702 |
| <i>Bacillus sp.</i> AII-I/R-71013 | MH724213 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleore/MH724213 |
| <i>B. subtilis subsp. subtilis</i> AVI/R-71016 | MH724295 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleore/MH724295 |

| Microrganismo | Cód. acceso | Referencia en banco de genes |
|--|--------------------|---|
| <i>Bacillus subterraneus</i> AV/R-71015 | MH724279 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MH724279 |
| <i>B. subtilis subsp. subtilis</i> B/R-71018 | MH727703 | www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MH727703 |
| Secuencias parciales del gen ARNr 16S, nuevos taxones, depositadas en EMBL/ENA | | |
| <i>N. dassonvillei subsp. crassaminis</i> DIT | LR606207 | https://www.ebi.ac.uk/ena/browser/view/LR606207 |
| <i>Micromonospora fluminis</i> A38T | LR130241 | https://www.ebi.ac.uk/ena/browser/view/LR130241 |
| Secuencias del gen gyrA, depositadas en el NCBI | | |
| <i>B. subtilis subsp. subtilis</i> A86/R-67715 | OL897566 | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/OL897566 |
| <i>B. subtilis subsp. subtilis</i> A88/R-67717 | OL897565 | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/OL897565 |
| <i>B. subtilis subsp. subtilis</i> AVI/R-71016 | OL897564 | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/OL897564 |
| <i>B. subtilis subsp. subtilis</i> B/R-71018 | OL897563 | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/OL897563 |
| <i>Bacillus velezensis</i> A3/R-67634 | MG641042 | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MG641042 |
| Secuencias del gen gyrB, depositadas en EMBL/ENA | | |
| <i>M. fluminis</i> A38 ^T | LR606208 | https://www.ebi.ac.uk/ena/browser/view/LR606208 |
| <i>Micromonospora maritima</i> DSM 45782T | LR594484 | https://www.ebi.ac.uk/ena/browser/view/LR594484 |
| <i>Micromonospora sedimenticola</i> DSM45794 ^T | LR594485 | https://www.ebi.ac.uk/ena/browser/view/LR594485 |
| Secuencias del genoma completo, depositadas en EMBL/ENA | | |
| <i>M. fluminis</i> A38T | CA-DEAV010000000 | https://www.ebi.ac.uk/ena/browser/view/CA-DEAV010000000 |
| <i>N. dassonvillei subsp. crassaminis</i> DIT | CA-DEAX010000000 | https://www.ebi.ac.uk/ena/browser/view/CA-DEAX010000000 |

| Microorganismo | Cód. acceso | Referencia en banco de genes |
|---|------------------|---|
| <i>Micromonospora maritima</i> DSM 45782T | CA-DEAU000000000 | https://www.ebi.ac.uk/ena/browser/view/CA-DEAU000000000 |

Las secuencias genéticas obtenidas en este estudio de caso constituyen descubrimientos. Son genes estructurales de los microorganismos, los cuales poseen solo valor taxonómico que no dan lugar a aplicaciones industriales, ni poseen valor comercial. Por ende, no constituyen objeto de protección a través de patentes u otras modalidades de PI, según lo establecido en las normativas que regulan el tratamiento legal a estos activos de innovación (Cornish *et al.*, 2003). Las patentes otorgadas que incluyen genes como el ARNr 16S protegen invenciones que se basan en aplicaciones específicas de este gen para diseñar métodos de identificación bacteriana, las cuales pueden ser consultadas a través de sitios oficiales. Dos ejemplos de invenciones protegidas registradas en la Oficina Europea de Patentes (EPO, del inglés *European Patent Office*) y en Estados Unidos, son las patentes con código de registro EP1473370A2 y US6054278A, las cuales protegen sondas nucleotídicas, cebadores y fragmentos de genes diseñados y obtenidos para la detección e identificación de bacterias (<https://patents.google.com/>).

Conclusiones

El diseño de estudios de bioprospección basados en la exploración de los recursos de la biodiversidad, dirigidos a la búsqueda de microorganismos con aplicaciones biotecnológicas, constituyen una fuente importante de obtención de diversos activos de innovación, que pueden ser susceptibles de protección a través de patentes y otras modalidades de PI, convirtiéndose en fuentes de valor para los países originarios de los recursos microbianos. Entre estos activos, tangibles e intangibles, se encuentran nuevos procedimientos para la búsqueda de microorganismos con aplicaciones únicas en su tipo, microorganismos nativos que constituyen nuevos taxones, sus metabolitos y determinantes genéticos con aplicaciones únicas.

Las universidades del suroriente cubano, en estrecha colaboración con las empresas de BioCubaFarma en el territorio, dígame el Laboratorio Farmacéutico Oriente, el Laboratorio de Anticuerpos y Biomodelos Experimentales (Labex-Cim) y la Fábrica de Medicamentos Líquidos Orales (Medilip), así como las empresas agroindustriales y forestales,

poseen un enorme potencial innovador enfocado a la esfera de la biotecnología agrícola y la producción de fármacos de origen natural y de alimentos, basado en los recursos propios existentes en la región de origen vegetal, agrícola y agroforestal. Las instituciones académicas y de investigación-producción cuya actividad se enmarca en estas áreas temáticas, deberán establecer nuevos enfoques en los diseños de las investigaciones de bioprospección, en función de valorizar los recursos de la biodiversidad y el conocimiento tradicional asociado, asegurando su explotación sostenible y la distribución justa y equitativa de los beneficios.

Referencias

- Ábalos, A.; Pinazo, A.; Infante, M. R.; Casals, M.; García, F.; Manresa, A. (2001). Physicochemical and Antimicrobial Properties of New Rhamnolipids Produced by *Pseudomonas aeruginosa* AT10 from Soybean Oil Refinery Wastes. *Langmuir*, 17(5), 1367-1371.
- Álvarez V, C.; Lanio R, M.E.; Núñez Jover, J.; Pérez A, R. (2022). La universidad en el sistema de innovación. Estudio de caso sobre el vínculo Universidad – industria biotecnológica cubana. https://www.presidencia.gob.cu/media/filer/public/2022/10/06/alvarez_c_y_otros_2017_la_universidad_en_el_sistema_de_innovacion.pdf
- Bergeron, B. & Chan, P. (edit.) (2004). *Biotech industry: a global economic, and financing overview*. John Wiley and Sons, Inc.
- Camacho Pozo, M. I.; Wieme, A. D.; Rodríguez Pérez, S.; Llauradó Maury, G.; Peeters, Ch.; Snauwaert, C.; Lescaylle Veranes, Y.; Peña Zamora, L.; Schumann, P.; Vandamme, P. A. (2020a). *Micromonospora fluminis* sp. nov., isolated from mountain river sediment. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.004554>
- Camacho Pozo, M. I.; Wieme, A. D.; Rodríguez Pérez, S.; Llauradó Maury, G.; Snauwaert, C.; Lescaylle Veranes, Y.; Peña Zamora, L.; Schumann, P.; Vandamme, P. A. (2020b). *Nocardioopsis dassonvillei* subsp. *crassaminis* subsp. nov., isolated from freshwater sediment, and reappraisal of *Nocardioopsis alborubida* Grund and Kroppenstedt 1990 emend. Nouioui *et al.* 2018. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 70, 6172-6179.
- Camacho, M. (2022). Bioprospecting and Taxonomy of Isolates of the Class Actinobacteria and the Genus *Bacillus* from Aquatic Ecosys-

tems of Santiago de Cuba. Universidad de Oriente. Facultad de Ciencias Naturales y Exactas; Ghent University. Faculty of Sciences. Santiago de Cuba, Cuba; Ghent, Belgium. 87 pp. <https://biblio.ugent.be/publication/8734980>

CECT. (2001). Formulario Internacional. Tratado de Budapest sobre el Reconocimiento Internacional del Depósito de Microorganismos a los Fines de Procedimiento en Materia de Patente. Depositario Marcos Cortina Vega, Rector de la Universidad de Oriente.

Citma. (2019). *Sexto Informe Nacional al Convenio sobre la Diversidad Biológica*. República de Cuba. <http://repositorio.geotech.cu/jspui/handle/1234/3939>

Craciun, D.; Orosz, K. (2018). Benefits and costs of transnational collaborative partnership in higher education. *EENEE Analytical Report*, 36. Publications Office of the European Commission.

Cornish, W. R., Llewelyn, M., Adcock, M. (editors). (2003). *Intellectual Property Rights (IPRs) and Genetics. A Study into the Impact and Management of Intellectual Property Rights within the Healthcare Sector*. Cambridge.

Cushnie, T. P.; Cushnie, B.; Echeverría, J.; Fowsantear, W.; Tham-mawat, S.; Dodgson, J. L. A.; Law, S.; Clow, S. M. (2020). Bioprospecting for antibacterial drugs: a multidisciplinary perspective on natural product source material, bioassay selection and avoidable pitfalls. *Pharmaceutical Research*, 37(125).

Díaz-Canel Bermúdez, M. M. (2023). La gestión de la ciencia y la innovación en el sistema de la educación general en Cuba. *Infodir*, 40.

Grace E. S. (ed.). *Biotechnology unzipped: promises and realities*. Joseph Henry Press.

Pérez Llody, L.A.; Sánchez Vignau, B. S. (2020). Bases metodológicas para el diagnóstico de la internacionalización en las universidades cubanas. La experiencia de la Universidad de Oriente. *Revista Cubana de Administración Pública y Empresarial*, 4(3), 429-444.

Serrat, M.; Bermúdez, R. C.; González Villa, T. (2002). Production, purification, and characterization of a polygalacturonase from a new strain of *Kluyveromyces marxianus* isolated from coffee wet-processing wastewater. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 97(3), 193-208.

- Shane S. (2008). *Handbook of Technology and Innovation Management*. John Willey & Sons Ltd..
- Sharma, S. K.; Singh, S. K.; Ramesh, A.; Sharma, P. K.; Varma, A.; Ahmad, E.; Khande, R.; Singh, U. B.; Saxena, A. K. (2018). Microbial resources genetics: status, conservation, and access and benefit-sharing regulations. En S. K. Sharma, A. Varma (eds.). *Microbial resource conservation, Soil Biology 54* (Cap. 1.) Springer International Publishing AG.
- Schneider, Y. K. (2021). Bacterial natural product drug discovery for new antibiotics: strategies for tackling the problem of antibiotic resistance by efficient bioprospecting. *Antibiotics*, 10.
- Singh Cameotra, S. (2013). Can microbes be patented? *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 430.
- Stamm, A. (2023). *The sustainability transition requires extended and differentiated North-South cooperation for innovation*. UNCTAD Background paper, United Nations Conference on Trade and Development, Geneva.
- UNEP. (2011). *Nagoya Protocol on access to genetic resources and the fair and equitable sharing of benefits arising from their utilization to the Convention of Biological Diversity*. Secretariat of the Convention of Biological Diversity, Montreal.
- Vlir-UOS. (2018). Institutional University Cooperation Universidad de Oriente. Format for an an IUC Partner Programme (PP), Phase II, 2019-2022.
- WIPO. (2004). *WIPO Intellectual Property Handbook*.
- Yadav, M; Meenu, M; Sehrawat, N; Kumar Sharma, A. (2019). Intellectual property rights in Microbiology. En Sing, H. B. *et al.* (ed.), *Intellectual property issues in Microbiology* (cap. 4, 79-93). Singapore.