

Presentado por Genomic Tales, Project B612 y Diagnostas  
Propiedad intelectual del Genomic Tales

Memoria del Proyecto.

## BIOREACT

### UNA INICIATIVA PARA LA SOSTENIBILIDAD DE LA PRODUCCIÓN DE TABACO EN ANDORRA

#### Objetivo General:

Investigar la producción de proteínas en plantas de tabaco en Andorra, con el objetivo de explorar las posibilidades de producir proteínas a partir de dos variedades de tabaco: la variante *Nicotiana tabacum* (Nt) autóctona de Andorra y la variedad experimental de investigación, *Nicotiana benthamiana* (Nb). Esto se realiza bajo condiciones controladas en el territorio de Andorra para entender su potencial como vehículos para la expresión de proteínas de interés en la industria de ingredientes activos cosméticos.

La tecnología a utilizar se basa en la expresión de proteínas recombinantes de interés en la planta, después de infiltrarla con el microorganismo *Agrobacterium tumefaciens*. Este proceso permite que el microorganismo se propague a través de la planta, facilitando un depósito de la proteína de interés en cantidades suficientes para su extracción y aplicación en la industria dermocosmética.

#### Contexto Geográfico (Andorra):

Estas afirmaciones surgen a raíz de las nuevas condiciones para la producción y comercialización de tabaco en Andorra tras el acuerdo alcanzado con la Comisión Europea para las cuotas de los próximos 30 años. En este período, a partir de los primeros cinco años, se implementarán medidas fiscales restrictivas que reducirán la producción de tabaco en Andorra.

La planta de tabaco ha sido objeto de estudios de investigación durante muchos años con el objetivo de convertirla en un medio de producción para alimentos, salud y cosméticos. Esta necesidad surgió a raíz de los cambios y restricciones legislativas provocados por la presión de los consumidores debido a sus efectos nocivos en la salud humana.

En el caso de Andorra, la adaptación de la Nt al territorio y las condiciones climáticas la ha convertido en la variedad predominante en los cultivos. Aunque los parámetros de calidad no han sido objeto de mejora, la Nb es la variedad que presenta más conocimientos desde la perspectiva de la investigación orientada a los objetivos de este proyecto.

Las fases preliminares y exploratorias han permitido la formación de una alianza estratégica entre las empresas Genomic Tales y Vytrus Biotech. Conjuntamente se realizó la propuesta tecnológica industrial que mejor se adapta a las circunstancias de la producción agrícola en Andorra.

### Objetivos específicos

- **Objetivo específico 1:**

Identificar cuál de las dos variedades de plantas es la más adecuada para el sistema propuesto y establecer un marco productivo que permita múltiples cosechas por año. Este enfoque es crucial para superar el modelo convencional de una sola cosecha anual al aire libre. Para lograr esto, se propone la implementación de una Unidad de Producción de Biológicos (UPB), que es en sí misma un invernadero con control ambiental.

- **Objetivo específico 2:**

Determinar la proteína más rentable para su producción y extracción, considerando su demanda en la industria dermocosmética y su viabilidad de producción en las condiciones de Andorra. Este análisis implicará una evaluación detallada de las propiedades de las proteínas a nivel cualitativo y cuantitativo; la validación de estas proteínas mediante análisis específicos para asegurarse de que las proteínas producidas en las plantas son equivalentes a las proteínas sintetizadas actualmente por Vytrus Biotech. Así mismo, es fundamental en este punto poder determinar el rendimiento de la proteína funcionales para garantizar la viabilidad de su producción.

- **Objetivo específico 3:**

Realizar un estudio de mercado que permita la formulación de una estrategia de selección de proteínas, teniendo en cuenta su costo y eficiencia de producción, así como su potencial de mercado y margen de beneficio en la industria dermocosmética. Este estudio deberá garantizar su mercado, ventas y margen suficiente para asegurar la sostenibilidad de la producción agrícola de tabaco en Andorra como fuente de productos de alto valor añadido.

- **Objetivo específico 4:**

Crear la empresa BioReact y construir la Unidad de Producción de Biológicos (UPB), que incluirá áreas para el cultivo, infiltración/maduración y procesamiento de las hojas de las plantas infiltradas. Además, se verificará que el producto resultante representa una producción rentable mediante análisis específicos.

- **Objetivo específico 5:**

Establecer acuerdos con la administración andorrana para la subvención de las UPB (invernaderos de ambiente controlado). Esto incluirá la negociación de términos favorables y la garantía de soporte a largo plazo para el proyecto. Paralelamente, se buscarán acuerdos con los productores de tabaco andorranos para escalar la producción de tabaco, mediante el desarrollo de relaciones de cooperación y entendimiento mutuo que faciliten la expansión de la producción y el aseguramiento de una materia prima de calidad y en cantidad suficiente. Este objetivo también implica promover la adopción de prácticas de cultivo sostenibles y éticas en la industria tabacalera de Andorra.

## Fases de Implementación del Proyecto

Este proyecto, liderado por Genomic Tales, tiene como objetivo mejorar y diversificar la producción agrícola en el país, así como fomentar la expansión hacia la industria cosmética. Para lograr estos objetivos, el proyecto ha sido estructurado en cuatro fases clave: preliminar, exploratoria, agroindustrial y UPSTREAM-DOWNSTREAM.

En la actualidad, se han completado con éxito tanto la fase preliminar como la exploratoria. El proyecto se encuentra ahora en el inicio de la fase agroindustrial, en la que está preparado para iniciar la Prueba de Concepto (POC).

### FASE PRELIMINAR (0)

La fase preliminar del proyecto, iniciada en 2017, se centró en establecer una visión a futuro para la producción agrícola en Andorra. Aunque no se llegó a formalizar ningún contrato con APRA durante este periodo, se estableció un compromiso inicial y se aceptó el desafío.

### FASE EXPLORATORIA (1)

La fase exploratoria del proyecto se desarrolló entre 2017 y 2020 y se realizó a través de varias actividades:

1. Búsqueda de patentes, licencias, socios, etc.: Durante esta etapa, se estableció una red de contactos con universidades, centros tecnológicos y empresas especializadas en sistemas de expresión vegetal. En este proceso, se identificaron proteínas de interés para el modelo de producción propuesto.
2. Diseño de la estrategia empresarial: Se llevó a cabo un análisis exhaustivo para entender y afrontar todas las cuestiones normativas y despejar las incertidumbres que surgieron durante esta etapa del proyecto.
3. Presentación de BioReact a los Ministerios de Sanidad, Economía y Agricultura: Se confirmó el interés y la viabilidad de la iniciativa en Andorra y se preparó una propuesta para la convocatoria oficial.
4. Exploración de la viabilidad de la iniciativa en Andorra: Se investigaron las posibilidades administrativas y financieras para iniciar los ensayos. En esta etapa, se consideró la posibilidad de financiación de la prueba de concepto (POC) tanto por vías privadas como por subvenciones públicas.

### FASE AGRO-INDUSTRIAL (2)

En esta fase, se comenzó la construcción del invernadero de biocontención y del laboratorio de procesamiento y análisis.

1. Diseño del invernadero (Unidad de Producción con Biocontención, UPB): Se identificó el lugar de ubicación y se firmó un contrato de alquiler. Se consideró la opción de utilizar energía solar y se determinó que el invernadero tendría una superficie de 400m<sup>2</sup>, incluyendo una zona de infiltración/maduración y una zona de esmicolación.
2. Construcción de la Unidad de Producción según el diseño determinado: Esta etapa, aún por llevar a cabo, implica la construcción física de la Unidad de Producción de acuerdo con el diseño establecido.

3. Identificación de un Ingeniero Agrónomo para supervisar el POC: En esta fase pendiente, se contempla la contratación de un Ingeniero Agrónomo para supervisar la producción de las dos variedades de tabaco (Nt y Nb).
4. Evaluación de las producciones agrícolas: Esta etapa implica una selección preliminar de la variedad de tabaco

### Fase 3: Procesos Upstream y Downstream:

Involucra una cadena de procesos biotecnológicos que incluyen la preparación de construcciones con vectores estables, la infiltración de plantas con plásmidos en zonas específicas y el manejo y análisis del producto final. Estos pasos se llevan a cabo en un orden específico para asegurar la efectividad de la producción y la seguridad del entorno.

1. Preparación de Construcciones: Nuestro acuerdo con Vytrus asegura el inóculo con vectores estables, que se empleará para infiltrar las plantas y garantizar la disponibilidad del material biológico necesario. También se realizará la transformación transitoria de las líneas celulares para formar construcciones y genes de interés.
2. Infiltración con Plásmidos: Las plantas serán infiltradas en un área designada (invernadero de biocontención P1) para su modificación. Se llevará a cabo una infiltración segura, y las plantas empezarán a producir las proteínas requeridas en un periodo de alrededor de 7 días. Durante este proceso, se hará una evaluación exhaustiva de la modificación del fenotipo de las plantas debido a la producción de proteínas.
3. Esmicolación: Una vez se logre el nivel óptimo de expresión, las hojas de las plantas se triturarán mecánicamente en el proceso de esmicolación. La eficiencia del equipo industrial de nuestro socio será evaluada durante este proceso. Si se requiere, se considerarán posibles mejoras en la productividad mediante la estimulación de factores físicos en la planta, uso de construcciones complementarias, etc.
4. Empaquetado de las Hojas Esmicoladas: Después de la esmicolación, nuestro socio industrial se encargará de la eliminación segura y eficiente de los residuos del material vegetal.
5. Exportación: En esta fase, el producto agrícola derivado será exportado a Vytrus para la purificación y comercialización de las proteínas producidas en su sustrato natural. Se analizarán las proteínas de interés y se llevará a cabo un estudio detallado de sus propiedades fisicoquímicas. Esto es esencial para entender y caracterizar completamente las proteínas producidas.
6. Informe de los Datos (3.5): Finalmente, se presentarán los resultados tecnológicos e industriales del proyecto.

### Proteínas de elección:

Dentro del marco del proyecto BioReact, nuestro principal objetivo se centra en la producción de proteínas. Estas no son simples proteínas, sino las que sirven como los componentes esenciales de los activos naturales que Vytrus Biotech ya tiene en producción. Al orientar nuestras energías en esta dirección, buscamos aprovechar al máximo la rica diversidad de activos naturales existentes. De esta forma, podremos seleccionar las proteínas más apropiadas y prometedoras para nuestra producción.

Nuestra estrategia combina nuestra capacidad para la producción de activos en plantas de tabaco con la avanzada tecnología de Vytrus en la producción de proteínas. Al unir estas dos fuerzas, esperamos lograr un nivel de innovación y eficacia sin precedentes en el desarrollo de ingredientes. Creemos que esta combinación nos permitirá cumplir con los requisitos normativos para la industria cosmética, garantizando una comercialización segura y efectiva de nuestras proteínas.

Debido a que las proteínas son ya validadas previamente, nuestra labor en BioReact será demostrar que efectivamente se trata de la misma proteína. Este enfoque simplifica el proceso y a la vez asegura que los ingredientes cumplen con las expectativas y necesidades del mercado.

Nuestra atención se centrará inicialmente en los siguientes activos naturales producidos por Vytrus:

1. Photobiome
2. Elaya Renova™
3. Nectaria Lithops™
4. Deobiome Noni™
5. Kannabia Sense™
6. Olea Vitae™
7. Sarcoslim Re-Shape™
8. Quora Noni™
9. Turneria Zen™
10. Capilia Longa™
11. Centella Reversa™
12. Sensia Carota
13. Luminia Granatum™

Cada uno de estos activos representa una oportunidad única para la producción de proteínas valiosas y nos permite explorar una diversidad de soluciones naturales para la industria cosmética.

Prueba de Concepto (POC):

1. La elección de la proteína de interés (3 meses): Se llevará a cabo en colaboración con Vytrus Biotech. Este proceso estratégico nos permitirá seleccionar proteínas específicas de los activos naturales producidos por Vytrus. Al aprovechar la diversidad de estos activos, buscamos las proteínas más prometedoras para nuestra producción. Este enfoque colaborativo tiene como objetivo equilibrar la eficiencia y el potencial de aplicación, impulsando así la innovación en el desarrollo de ingredientes bioactivos.
2. Transformación Transitoria (3 meses): Con el objetivo de asegurar una correcta producción de las proteínas seleccionadas en la especie vegetal elegida con el constructo desarrollado, se realizarán transformaciones transitorias para permitir la producción de cantidades detectables y/o analizables de proteínas. Las plantas se llevarán a un área definida (invernadero de biocontención P1) para su modificación mediante infiltración o spray, iniciando la producción de proteínas. Este proceso durará aproximadamente 7 días.
3. Evaluación del Fenotipo (11 meses): Se evaluarán los cambios en el fenotipo de la planta debido a la producción proteica. Haremos un especial énfasis en evaluar el fenotipo de las plantas enteras transformadas y, si no es satisfactorio, se considerará la utilización de otra especie vegetal o cambios en la proteína producida.
4. Diseño de Infraestructuras (3 meses): En colaboración con empresas especializadas, determinaremos la infraestructura necesaria para llevar a cabo el uso de la tecnología diseñada en los campos de cultivo para la prueba de concepto.
5. Obtención de Proteínas (12 meses): Obtendremos las proteínas de interés y estudiaremos sus características fisicoquímicas.
6. Evaluación del Rendimiento de Producción (9 meses): Evaluaremos el rendimiento de la producción de la proteína recombinante y determinaremos la viabilidad de su producción sin mejoras.
7. Mejora del Rendimiento (9 meses): Realizaremos un estudio de mejora de la proteína recombinante. La mejora podría realizarse mediante la estimulación de factores físicos de la planta, el uso de constructos complementarios, etc. En esta etapa, se considerarán los posibles cambios en la infraestructura y en el fenotipo de las plantas.
8. Aceptación o Rediseño de las Proteínas Seleccionadas (3 meses): Decidiremos la aceptación de la proteína producida, con el fin de rediseñar el constructo, las adaptaciones a la plataforma vegetal, y otros factores que puedan afectar la proteína producida.

9. Purificación de las Proteínas (9 meses): Las proteínas producidas serán purificadas y los resultados serán evaluados. Se comercializarán en su sustrato natural, acompañando esta acción con mensajes de marketing adecuados.

#### Cronograma POC:

Este es el plan de trabajo previsto, incluyendo la duración del proyecto y el calendario de acciones:

<b>Etapas / Mes</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>
Construcción Invernadero	X	X	X																
Crecimiento de Plantas				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Selección de Proteínas	X	X	X																
Diseño de Constructos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							
Transformación de Plantas						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Purificación de Proteínas										X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Evaluación de Rendimientos										X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

#### Método de Infiltración:

Las plantas se trasladarán a una zona definida (invernadero de biocontención P1) para su modificación (infiltración o spray) y comenzarán a producir las proteínas. Esta modificación se completará en unos 7 días. Una vez se alcance un nivel de expresión óptimo, se procederá a triturar mecánicamente (esmicolar) las hojas de las plantas para transformar el producto agrícola en un agroderivado, que será exportado a Cataluña (Vytrus).

#### Ventajas del método de Infiltración:

1. La hibridación de la especie vegetal modificada con las especies del entorno es nula ya que es una operación controlada.
2. El agricultor controla la cantidad de plantas a transformar y puede utilizar la misma especie vegetal para una proteína u otra diferente.
3. La posibilidad de un cambio en la apariencia de la especie vegetal se reduce a los días posteriores a la transformación.
4. Se trata de una tecnología sencilla en comparación con las alternativas existentes.
5. La elección del promotor de expresión no requiere un estudio en profundidad.

### Presupuesto

A continuación, presento el presupuesto del proyecto, que cuantifica el costo total de la investigación y/o experimentación y el desglose de los costos del proyecto previstos para el desarrollo del programa de trabajo:

#### *Desglose de Presupuesto:*

1. Costo de la instalación UPB: Este costo cubre la construcción y el mantenimiento de la instalación necesaria para el proyecto, incluyendo laboratorios, invernaderos y equipos necesarios.
2. Coordinación General: Este costo cubre la administración y supervisión del proyecto, incluyendo la coordinación de las diversas etapas del proyecto y la comunicación con los diversos participantes y partes interesadas.
3. Gestión Ejecutiva: Este costo cubre el tiempo y los recursos necesarios para planificar, ejecutar y monitorear el proyecto.
4. Subcontratación de Ingeniería Agrícola: Este costo cubre los servicios de un contratista especializado para ayudar con la parte agrícola del proyecto, incluyendo la selección de las plantas y la supervisión de su crecimiento y transformación.
5. Subcontratación de la producción de los Inóculos para infiltrar: Este costo cubre la producción y suministro de los inóculos necesarios para la transformación de las plantas.
6. Otros materiales fungibles: Incluye los costos asociados con la compra de material fungible como plantas, sustratos, etc.
7. Subcontratación de las Analíticas: Este costo cubre los servicios de un laboratorio especializado para llevar a cabo los análisis necesarios en diferentes etapas del proyecto, como la identificación de proteínas, pruebas de eficacia, etc.
8. Desplazamientos: Este costo cubre los gastos de viaje asociados con el proyecto, incluyendo viajes para reuniones, conferencias, y visitas a las instalaciones del proyecto.



9. Servicios Jurídicos - Manel Canal: Este costo cubre los servicios legales proporcionados por Manel Canal, incluyendo la revisión y redacción de contratos, la protección de la propiedad intelectual, y la asesoría en cuestiones regulatorias.
10. Otros Costos: Este costo cubre cualquier otro gasto que pueda surgir durante el proyecto que no esté cubierto en las categorías anteriores.

## FAQ's

### ¿Qué proteína se produce con las plantas?

Actualmente, no está definida la proteína que se produce. Esto se debe al dinamismo de la industria y al hecho de que el proyecto ha estado en pausa durante los últimos 3 años. Sin embargo, en colaboración con Vytrus Biotech, llevaremos a cabo un proceso estratégico para seleccionar proteínas específicas de los activos naturales producidos por Vytrus.

### ¿Cuánta producción se obtiene de las plantas de tabaco?

El principal objetivo de nuestra Prueba de Concepto (POC) es precisamente determinar y cuantificar la producción de la o las proteínas seleccionadas a partir de las plantas de tabaco.

### ¿Cuánto tiempo se necesita para realizar la Prueba de Concepto (POC)?

El periodo estimado para la realización de la Prueba de Concepto (POC) es de 18 meses.

### ¿Qué normativa se aplica?

Para el producto final se aplica la normativa de la industria dermocosmética. Sin embargo, para la fase de la Prueba de Concepto (POC), Vytrus Biotech se encarga de cumplir con las normativas pertinentes. En lo que respecta a la exportación, se aplica la normativa de agroderivados.

### ¿Quién posee la propiedad intelectual?

Genomic Tales mantiene la propiedad intelectual del proceso, así como todos los acuerdos necesarios para poder iniciar el proceso.

¿Por qué se eligió la planta de tabaco para la producción de proteínas?

La planta de tabaco es una opción popular para la producción de proteínas debido a su rápido crecimiento y la eficiencia de su sistema de expresión de proteínas. Además, puede ser modificada fácilmente para producir proteínas específicas, lo que la convierte en una excelente elección para nuestros fines.

¿Cómo se garantiza la calidad y la seguridad de las proteínas producidas?

Todas nuestras proteínas producidas pasan por rigurosas pruebas de calidad y seguridad. Nuestro compromiso con los estándares más altos asegura que todas nuestras proteínas sean seguras y efectivas para su uso previsto.

¿Existen posibles riesgos o efectos secundarios relacionados con el uso de estas proteínas en productos dermocosméticos?

Empleamos proteínas que ya han sido rigurosamente testadas, lo que nos permite minimizar cualquier riesgo potencial. Estas proteínas han demostrado ser seguras y eficaces en aplicaciones anteriores, y nuestro riguroso proceso de producción y control de calidad garantiza que sigan cumpliendo estos estándares.

¿Cómo contribuye este proyecto al desarrollo sostenible y la economía verde?

Este proyecto contribuye al desarrollo sostenible y a la economía verde alineándose con los principios de la producción agrícola y ganadera de Andorra. Nuestra producción se basa en el uso de plantas de tabaco, una fuente renovable, y nos esforzamos constantemente por minimizar nuestro impacto ambiental a lo largo de todo el proceso de producción.

¿Cuáles son los posibles usos comerciales de las proteínas que se están desarrollando?

Las proteínas que estamos desarrollando tienen un potencial significativo para su uso en la industria dermocosmética. Las proteínas pueden incorporarse en una amplia gama de productos, desde cremas y sueros antienviejecimiento hasta productos para el cuidado del cabello, el cuerpo y mucho más.

¿Cómo se seleccionan las proteínas para la producción?

La selección de las proteínas para la producción se realiza en colaboración con Vytrus Biotech y se basa en una serie de criterios. Primero, buscamos proteínas que ya formen parte de los activos naturales que Vytrus produce, ya que esto asegura que estas proteínas ya han sido probadas y validadas. Consideramos el potencial de cada proteína para mejorar la calidad de los productos dermocosméticos y satisfacer las necesidades del mercado. Finalmente, también nos aseguramos de que podemos producir de manera efectiva y segura estas proteínas en nuestras plantas de tabaco.

¿Cómo afecta el uso de plantas de tabaco en la producción de proteínas a los consumidores de los productos finales?

El uso de plantas de tabaco en la producción de proteínas no tiene ningún impacto directo en los consumidores de los productos finales. Las plantas de tabaco se utilizan

únicamente como un sistema de producción; las proteínas que se producen no contienen tabaco ni ninguno de sus componentes asociados.

¿Existe algún riesgo de contaminación durante el proceso de producción de proteínas? Tenemos medidas rigurosas de control de calidad en su lugar para minimizar el riesgo de contaminación en cada etapa del proceso de producción. Nuestro compromiso con la calidad y la seguridad asegura que las proteínas que producimos son seguras y eficaces para su uso en productos dermocosméticos.

¿Qué es el Proof of Concept (POC) y por qué es importante?

El POC implica mostrar que podemos producir con éxito las proteínas seleccionadas en las plantas de tabaco.

¿Cuáles son los siguientes pasos después del Proof of Concept (POC)?

Después del POC, nuestro objetivo será escalar la producción y comenzar a introducir nuestras proteínas en el mercado. Esto implicará aumentar la cantidad de plantas de tabaco que estamos utilizando para la producción.