

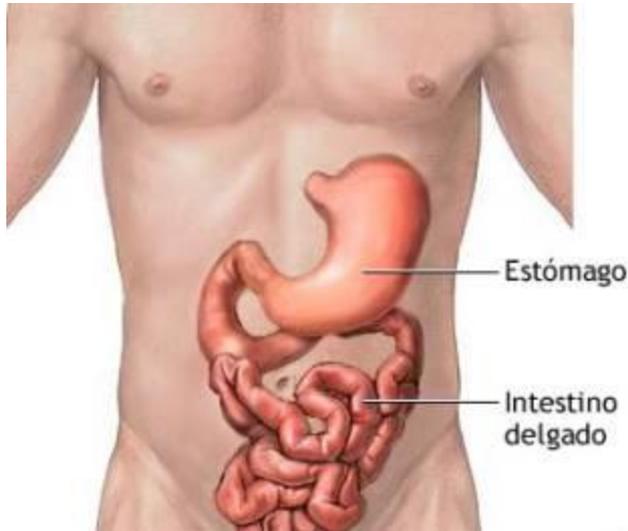
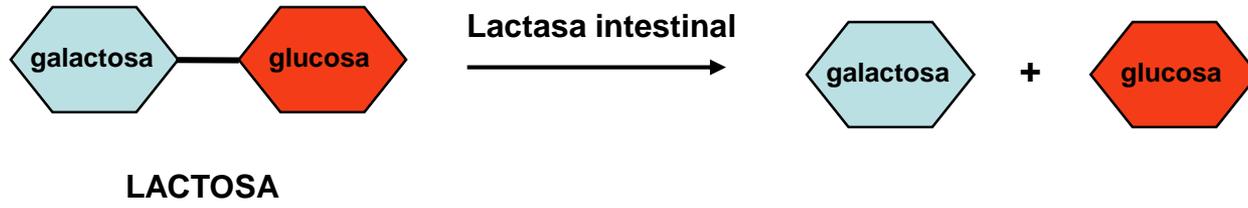
“Desde la investigación básica al mercado: Desarrollo de un test diagnóstico de la intolerancia a la lactosa”

Alfonso Fernández-Mayoralas

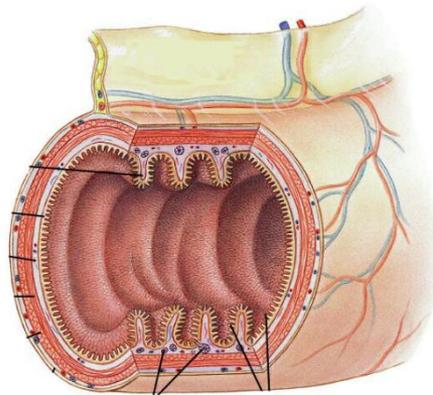
Instituto de Química Orgánica General, CSIC

9-abril-2019

Intolerancia a la Lactosa



Mucosa intestinal



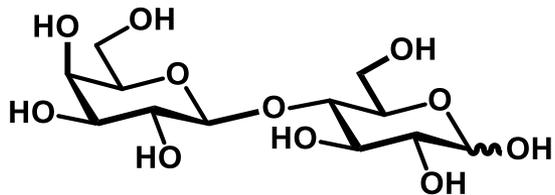
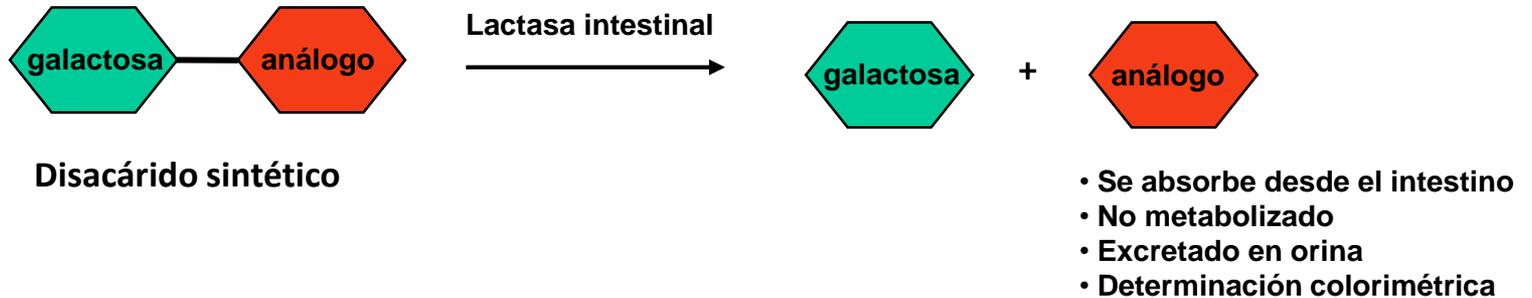
Síntomas de la Hipolactasia:

- Dolores abdominales.
- Meteorismo, náuseas.
- Diarrea.

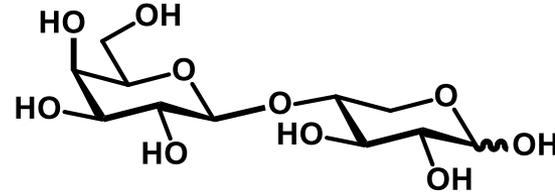
Métodos de Determinación de la Actividad Lactasa

- ❑ Muestra de mucosa intestinal.
- ❑ Determinación de glucosa en sangre tras ingerir una alta dosis de lactosa.
- ❑ Test del hidrógeno espirado.
 - Alta dosis de lactosa (25-50 g)
 - No tomar antibióticos al menos 2 semanas antes de realizar el test
 - Frecuentes los falsos positivos y negativos

Un nuevo método para medir directamente la actividad enzimática



Lactosa
(Gal-Glc)



Disacárido sintético
(Gal-Xyl)

Una colaboración entre UAM-CSIC:

Alberto Sols (UAM) y Manuel Martín-Lomas (CSIC)

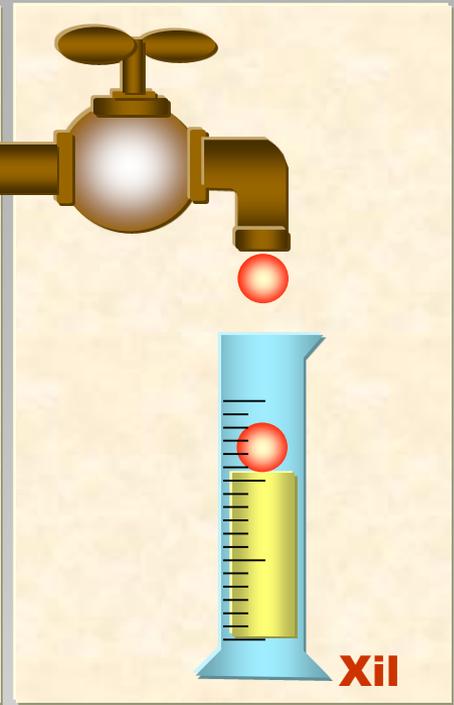
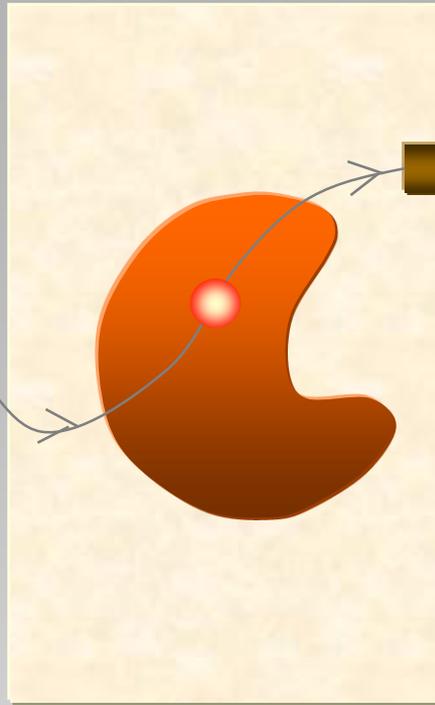
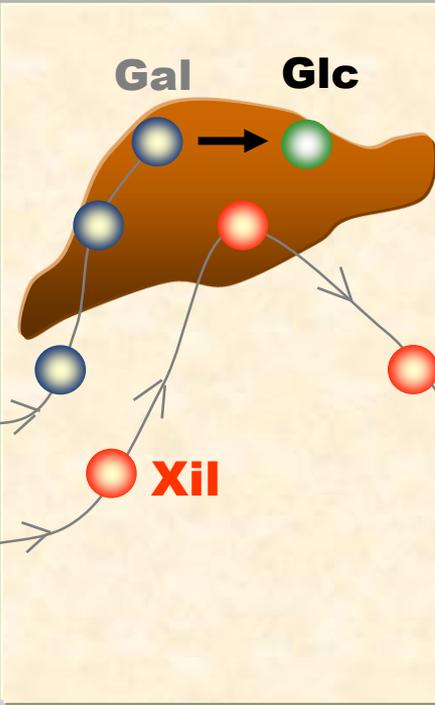
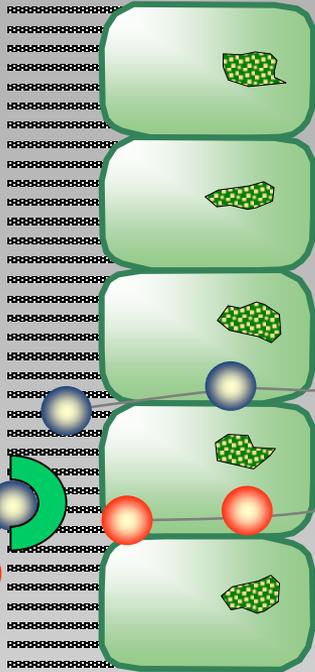
Juan José Aragón (UAM) y Alfonso Fernández-Mayoralas (CSIC)

INTESTINO

SANGRE-HÍGADO

RIÑÓN

ORINA



LACTASA

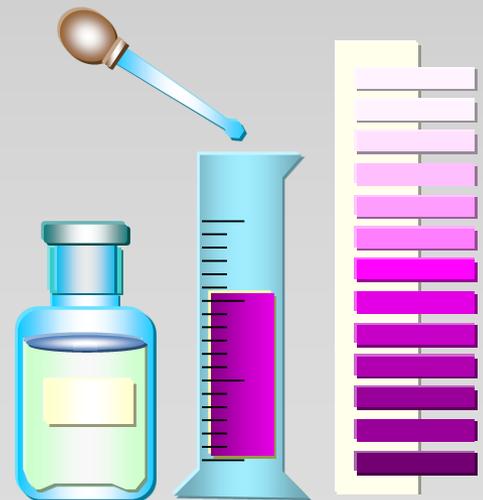
Gal Glc

Xil

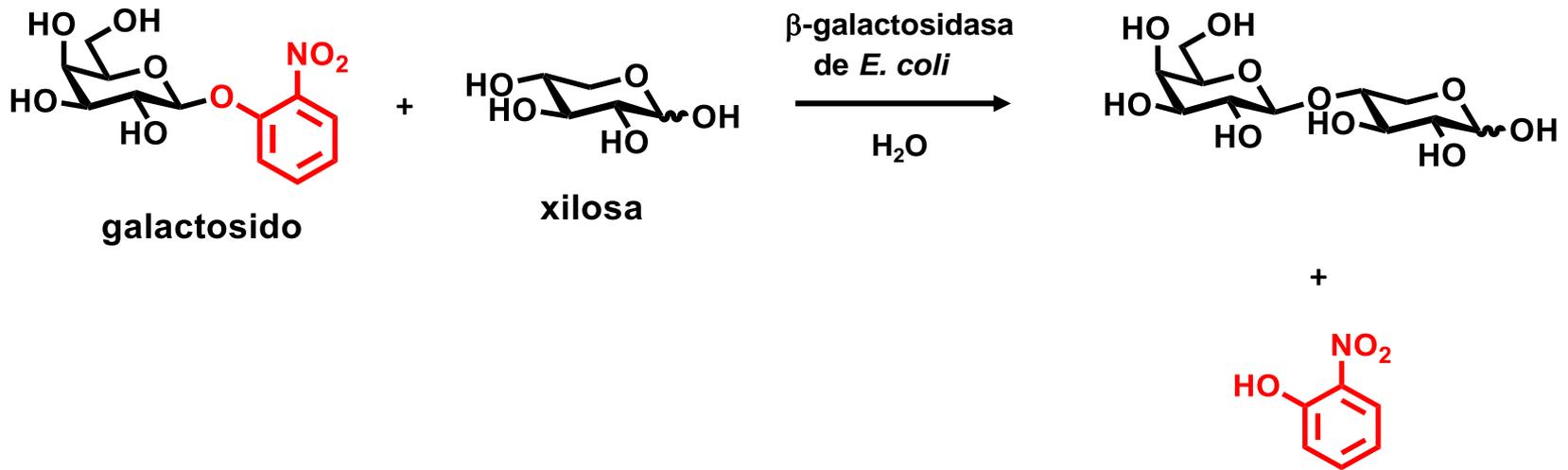
Xil

Gal-Xil

Phloroglucinol

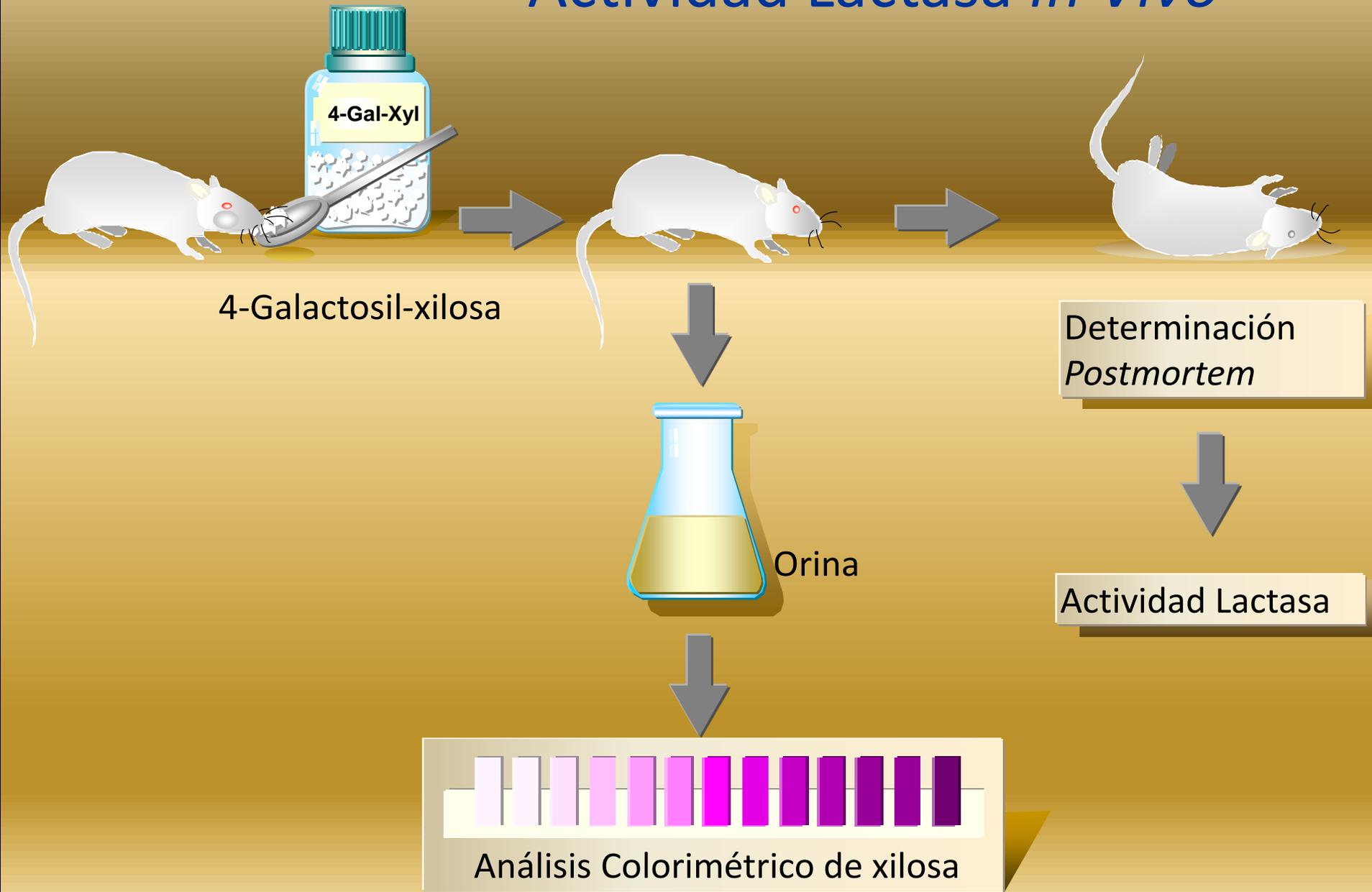


Obtención del disacárido sintético

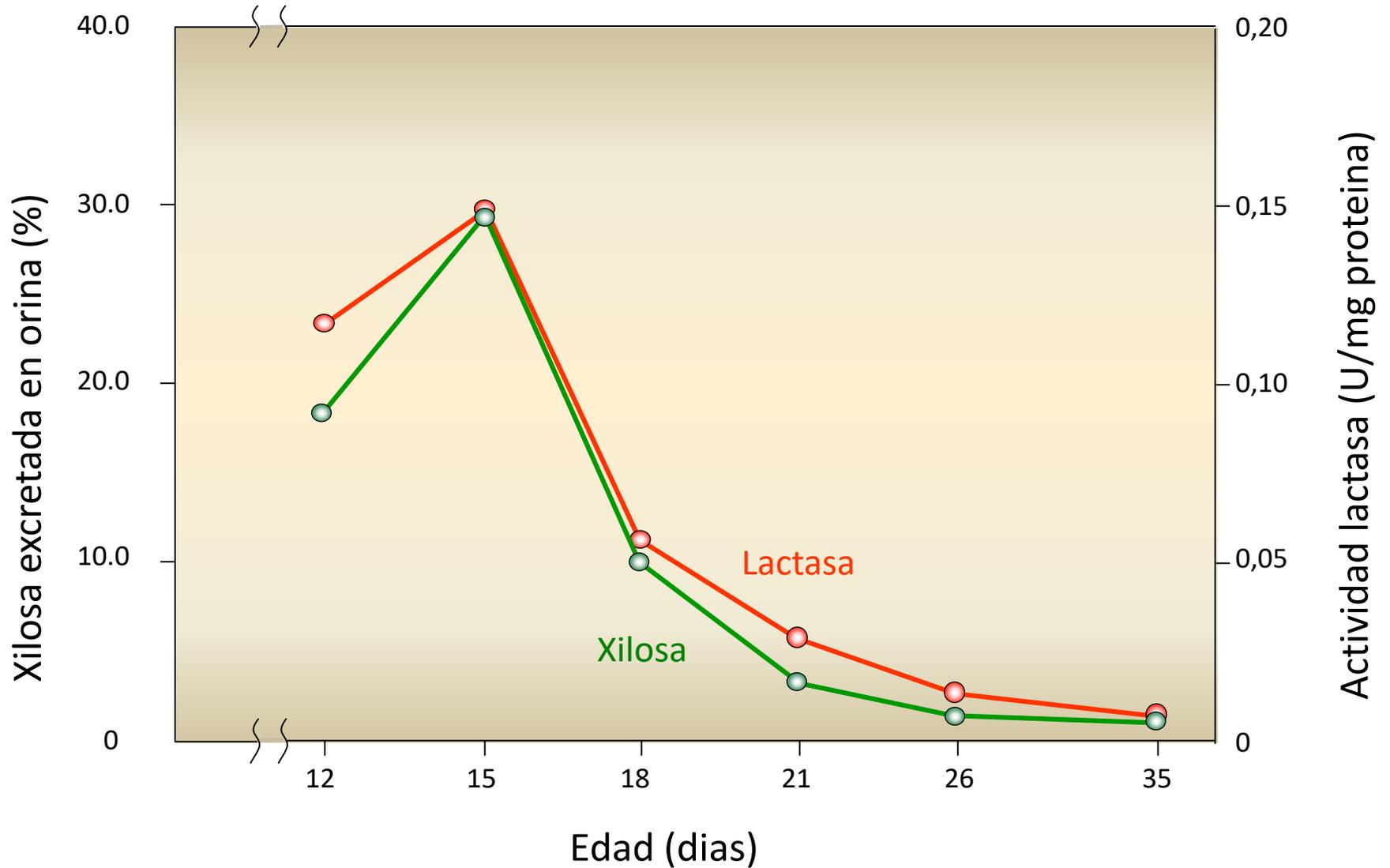


- *Varios gramos de 4-Gal-Xyl en 3-4 días*

Actividad Lactasa *In Vivo*

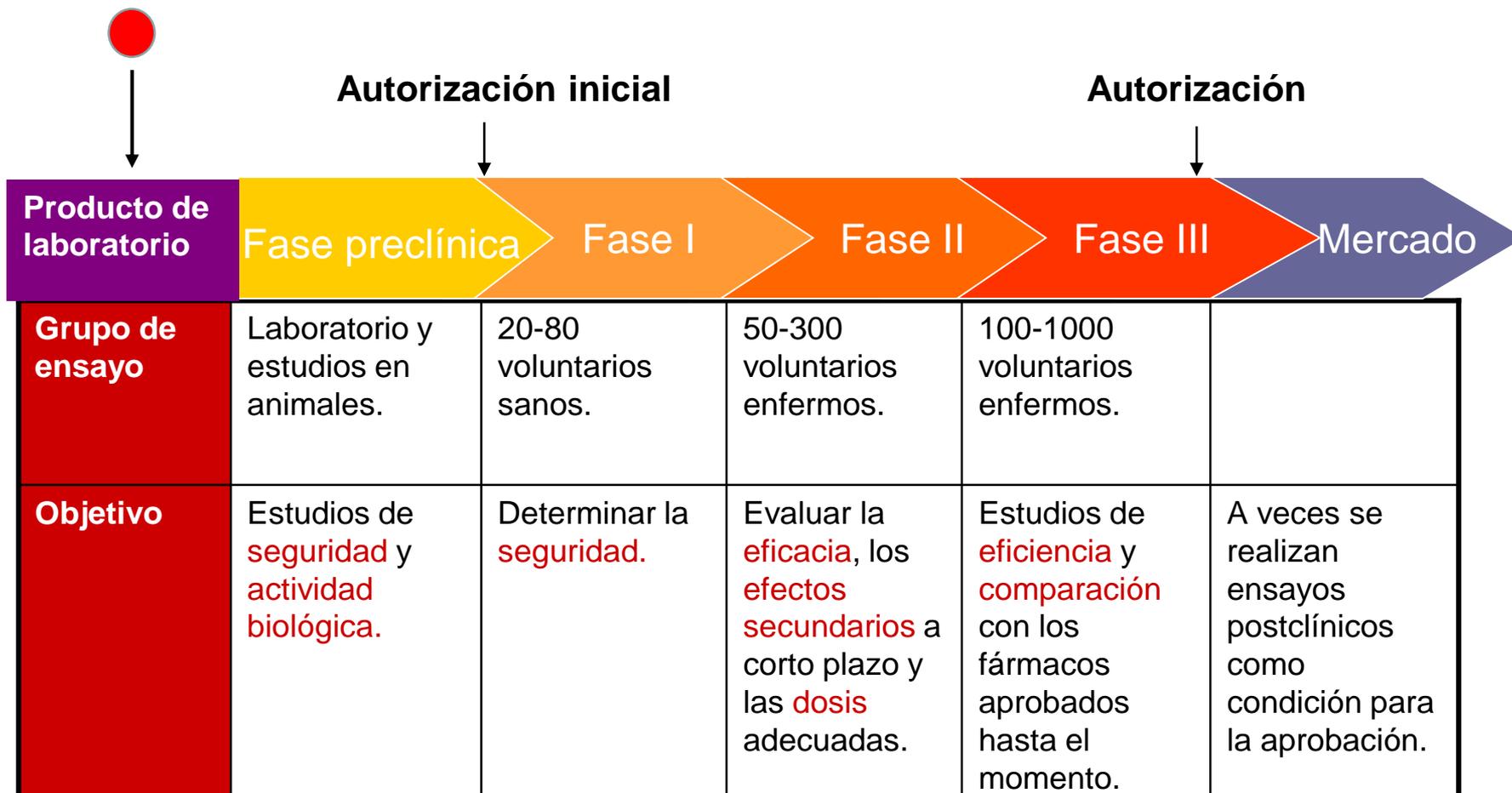


Actividad lactasa *in vivo*



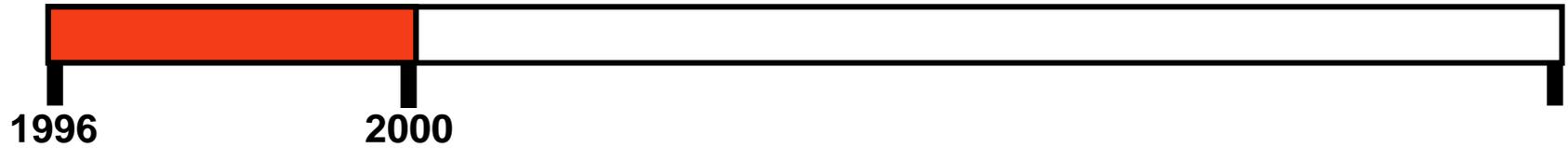
1996

Fases de Desarrollo de un Medicamento



Desde la investigación

..... al mercado



1996: EXPECTATIVAS PARA LLEVAR EL MÉTODO AL MERCADO

Contrato de Licencia de explotación con una compañía nacional

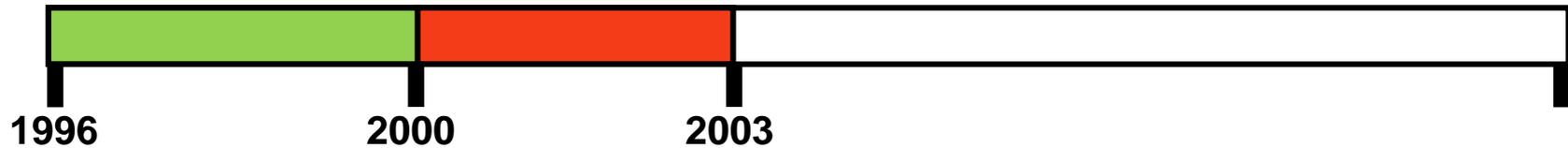
Se realizan estudios preclínicos: toxicidad en animales

Con contratos con los investigadores se mejora la síntesis enzimática

En 2000 la empresa abandonó el proyecto

Desde la investigación

..... al mercado



2000-2003: LA TRAVESÍA DEL DESIERTO

Búsqueda de una empresa

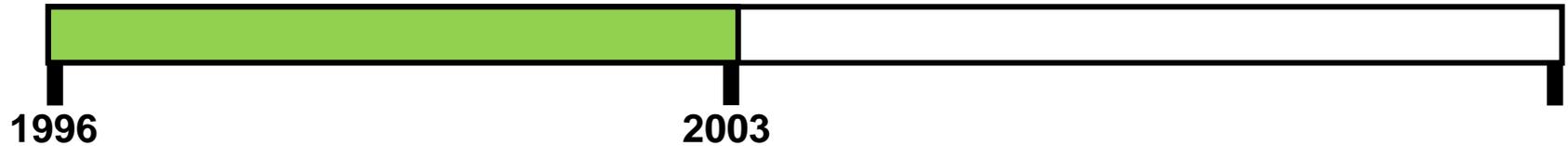
Se acude a Ferias y Encuentros de empresas biotecnológicas y del sector farmacéutico.

Se contacta con empresas nacionales e internacionales.

Las OTRIs del CSIC-UAM nos proponen crear una spin-off

Desde la investigación

..... al mercado



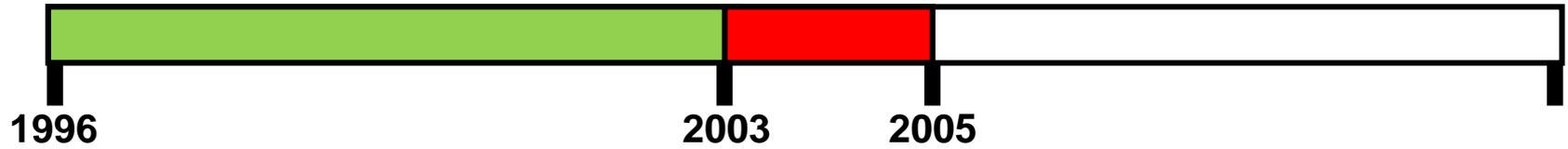
***2003: FUNDACIÓN DE LACTEST S.L.
(El “mulligan” de la prueba diagnóstica)***

Los Socios de LACTEST

- **Juan José Aragón (UAM) y Alfonso Fernández-Mayoralas (CSIC)**
- **Fundación General de la UAM**
- **Cross Road Biotech, S. L.**
- **Derivados Químicos S. L. (planta química)**
- **Clave Mayor, S.A (2006)**
- **Grupo Ferrer Internacional, S.A (2014)**

Desde la investigación

..... al mercado



Momentos Clave e Hitos Conseguidos

- **Calificación de la molécula como PEI (2005)**

Desde la investigación

..... al mercado



Momentos Clave e Hitos Conseguidos

- Calificación de la molécula como PEI (2005)
- Finalización de la Fase I (2005-2007)
- Escalado industrial de la síntesis (2007)

Desde la investigación

..... al mercado

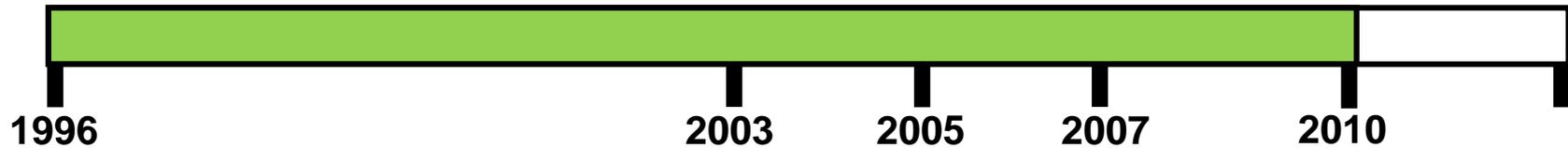


Momentos Clave e Hitos Conseguidos

- Calificación de la molécula como PEI (2005)
- Finalización de la Fase I (2005-2007)
- Escalado industrial de la síntesis (2007)
- **Finalización de las Fases II/III (2010)**

Desde la investigación

..... al mercado



Momentos Clave e Hitos Conseguidos

- Calificación de la molécula como PEI (2005)
- Finalización de la Fase I (2005-2007)
- Escalado industrial de la síntesis (2007)
- Finalización de las Fases II/III (2010)
- **Presentación del dossier (diciembre de 2010)**

Desde la investigación

..... al mercado

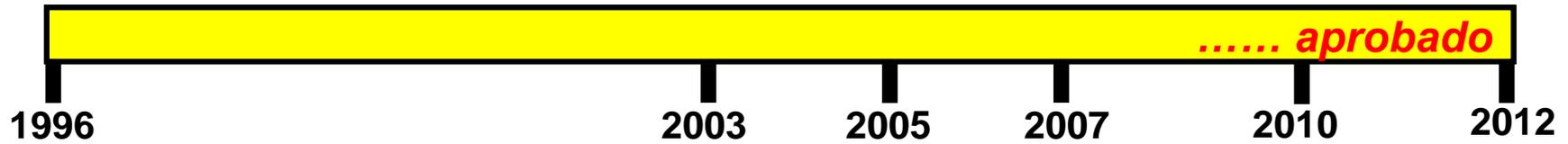


Momentos Clave e Hitos Conseguidos

- Calificación de la molécula como PEI (2005)
- Finalización de la Fase I (2005-2007)
- Escalado industrial de la síntesis (2007)
- Finalización de las Fases II/III (2010)
- Presentación del dossier (diciembre de 2010)
- **Assessment Report: “The application is not approvable” (marzo 2011)**

Desde la investigación

..... al mercado



Momentos Clave e Hitos Conseguidos

- Calificación de la molécula como PEI (2005)
- Finalización de la Fase I (2005-2007)
- Escalado industrial de la síntesis (2007)
- Finalización de las Fases II/III (2010)
- Presentación del dossier (diciembre de 2010)
- Assessment Report: “The application is not approvable” (marzo 2011)
- El producto es aprobado (noviembre 2011 y enero 2012)

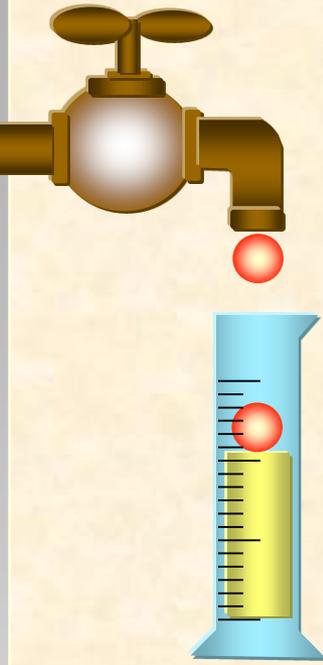
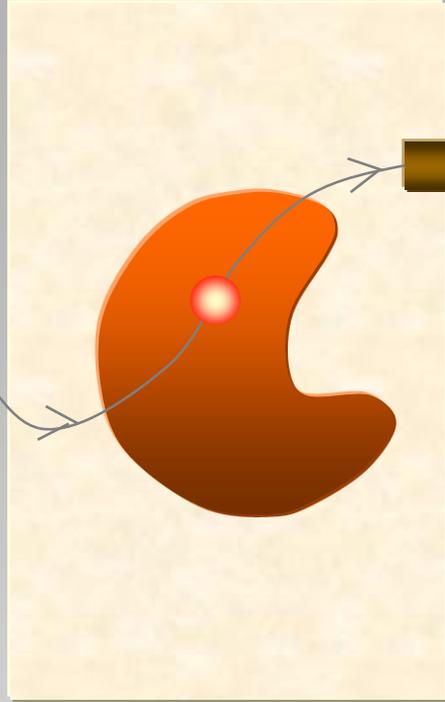
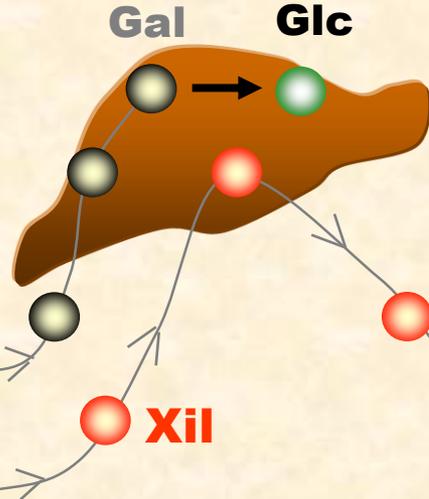
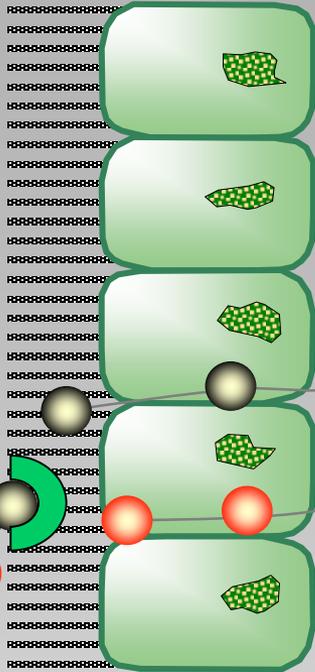
Prueba de sobrecarga de lactosa y test del aliento	Nueva prueba basada en disacárido sintético
Fiabilidad reducida: falsos positivos y falsos negativos frecuentes.	Alta fiabilidad y sensibilidad debido a que la metodología depende exclusivamente de la actividad lactasa.
Administración de altas dosis de lactosa (25-50 g) que provocan trastornos gastrointestinales.	Ausencia de molestias en el paciente por las reducidas dosis del disacárido (0.5 g).
Imposibilidad de tomar antibióticos en las dos semanas previas.	No existe interferencia por la antibioterapia.
Equipamiento sofisticado no disponible en cualquier centro de salud.	Tecnología simple y barata. Equipamiento disponible de rutina en cualquier laboratorio clínico.

INTESTINO

SANGRE-HÍGADO

RIÑÓN

ORINA



LACTASA

Gal Glc

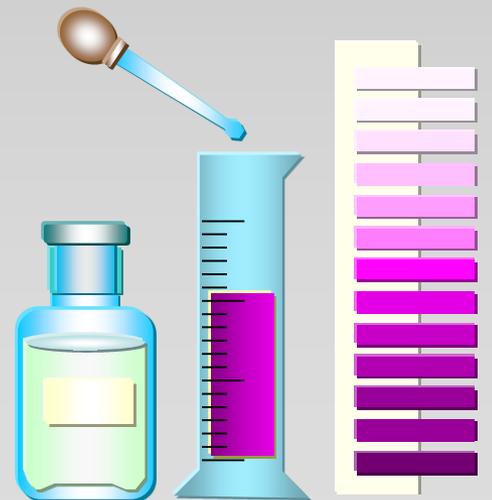
Xil

Xil

Gal-Xil

Ph...ol
(...I)
100...min

A red prohibition sign (a circle with a diagonal slash) is placed over the text in the box.

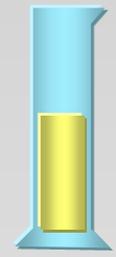
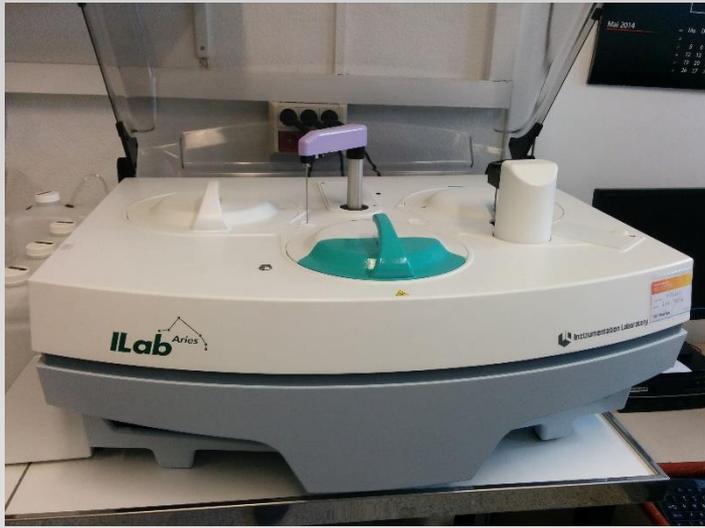
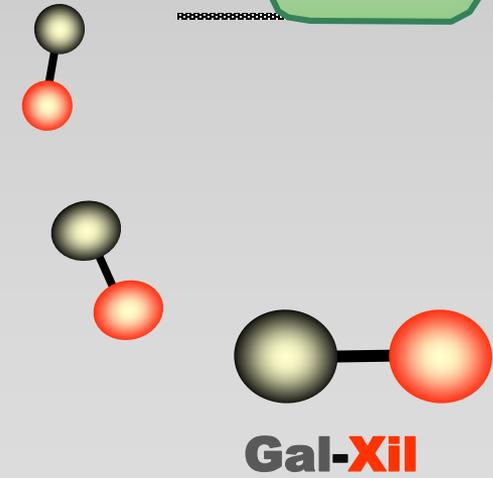
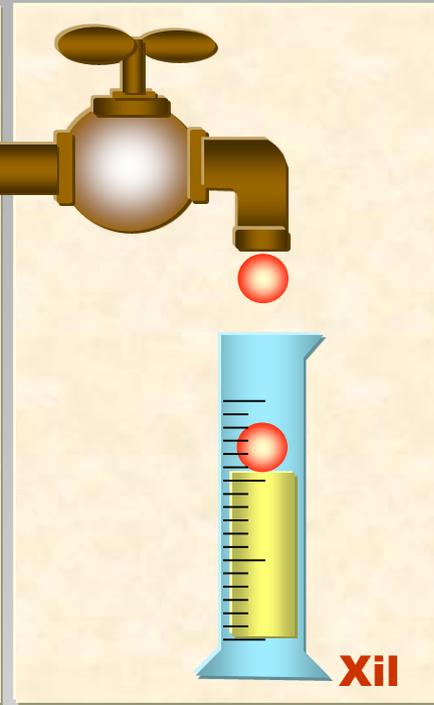
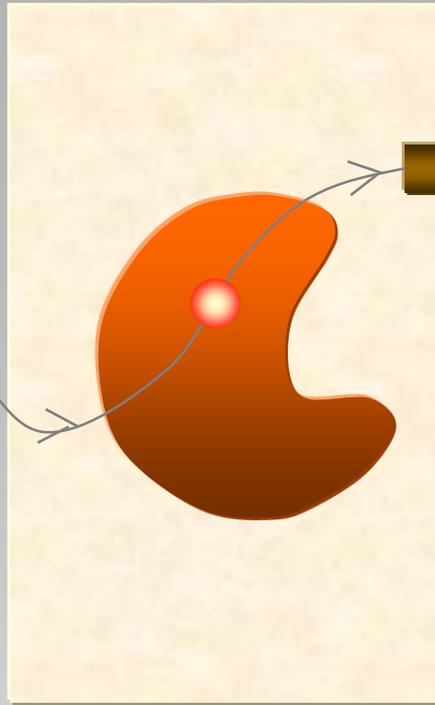
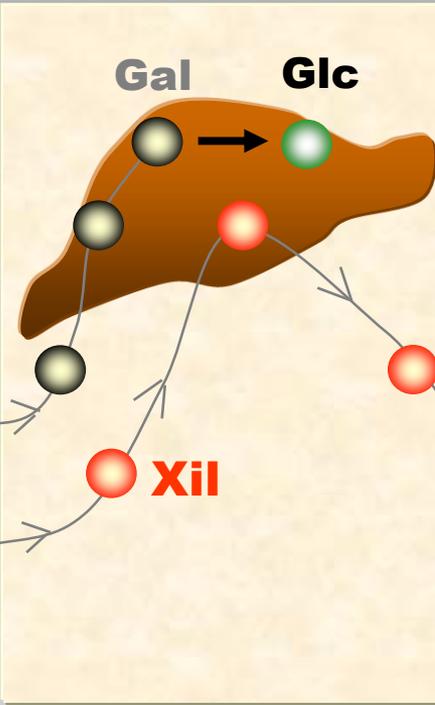
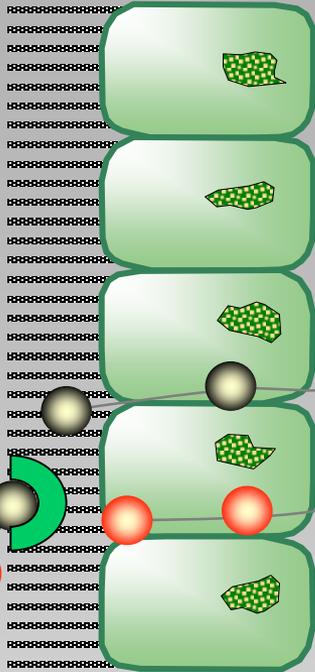


INTESTINO

SANGRE-HÍGADO

RIÑÓN

ORINA



B. Liang *et al.* *Anal. Chem.* 84 (2012) 275–282

analytical
chemistry

Article

pubs.acs.org/ac

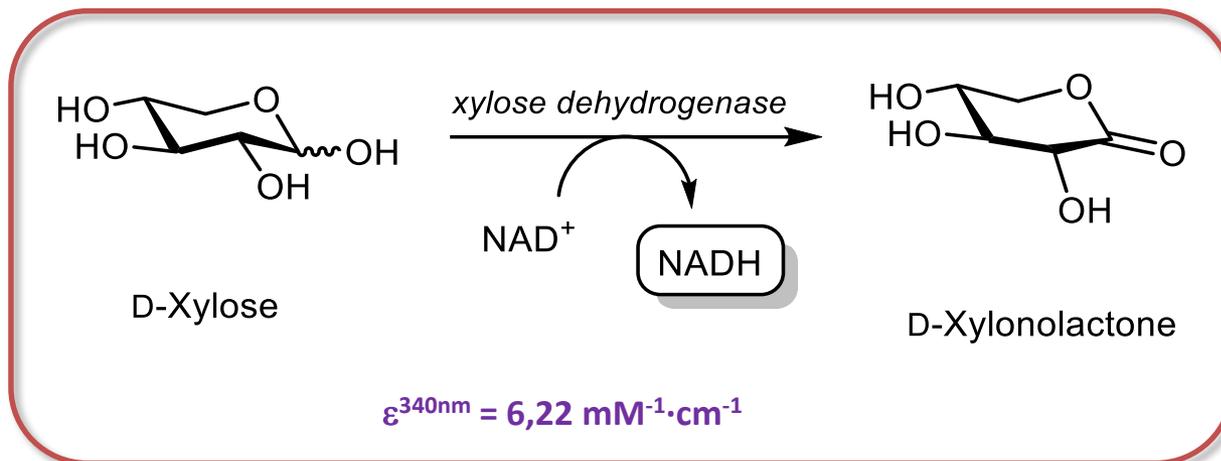
Construction of Xylose Dehydrogenase Displayed on the Surface of Bacteria Using Ice Nucleation Protein for Sensitive D-Xylose Detection

Bo Liang,[†] Liang Li,[†] Marco Mascin,^{*,‡} and Aihua Liu^{*,†}

[†]Laboratory for Biosensing, Qingdao Institute of Bioenergy & Bioprocess Technology, and Key Laboratory of Bioenergy, Chinese Academy of Sciences, 189 Songling Road Qingdao, 266101, People's Republic of China

[‡]Dipartimento di Chimica, Università degli Studi di Firenze, 50019 Sesto Fiorentino, Italy

Desarrollo de un método enzimático de detección de xilosa



Substrate	V_{\max} ($\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$)	k_{cat} (min^{-1})	K_M (mM)	k_{cat}/K_M ($\text{mM}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)
D-Xylose	30.2 ± 1.0	$4.9 \times 10^3 \pm 0.035$	0.041 ± 0.005	11.9×10^4
D-Glucose	10.7 ± 0.1	$1.7 \times 10^3 \pm 0.05$	216 ± 30	7.96

Casi 15.000 veces más selectiva por xilosa que por glucosa

Alfonso Fernández-Mayoralas, Eduardo García-Junceda, Carmen Hermida, José Luis Martín, Israel Sánchez. **Enzymatic method for the evaluation of xylose.** (2015). Patentes nº de registro: 62270825 (EEUU) y 16825747.5-1118 (Europa).

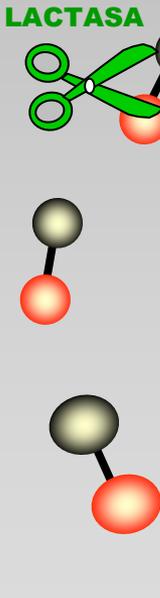
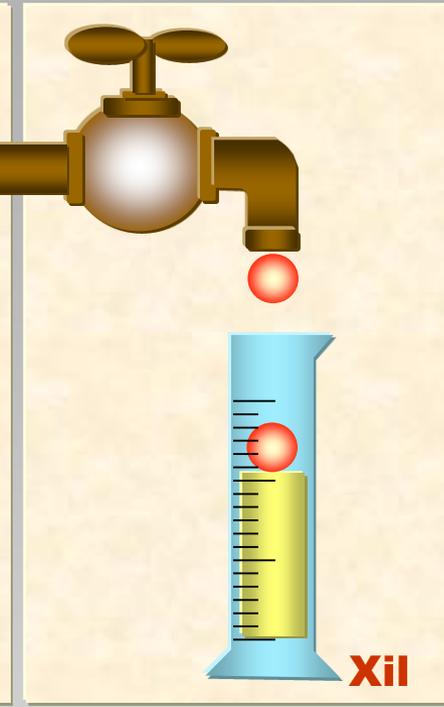
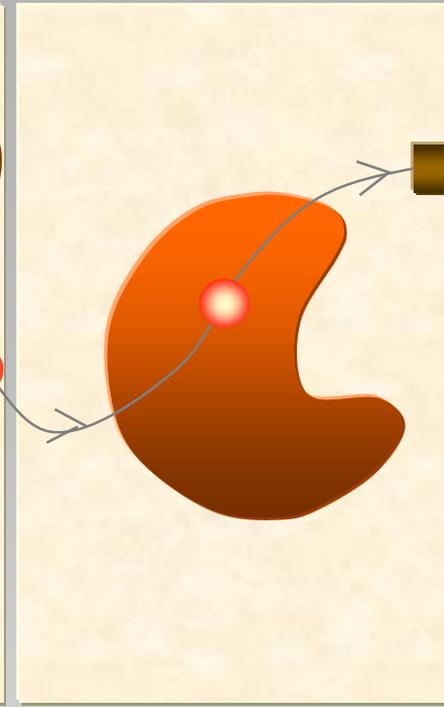
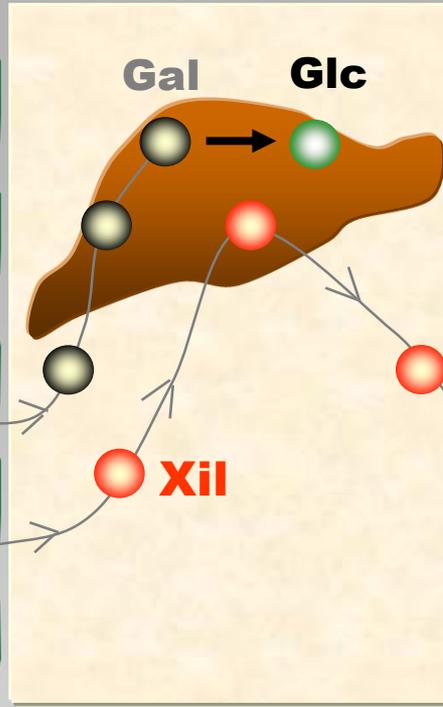
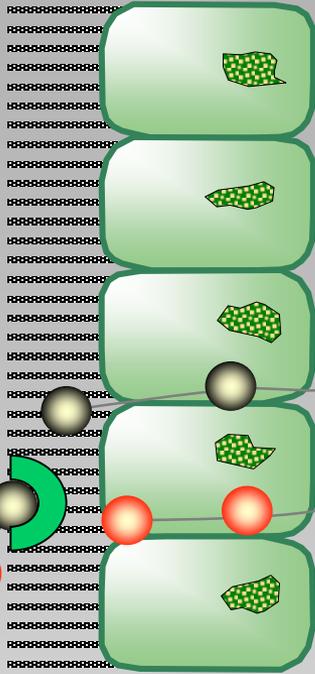
I. Sánchez-Moreno et al. **Development of a new method for D-xylose detection and quantification in urine, based in the use of recombinant xylose dehydrogenase from *Caulobacter crescentus*.** *J. Biotechnol.* 234 (2016) 50–57

INTESTINO

SANGRE-HÍGADO

RIÑÓN

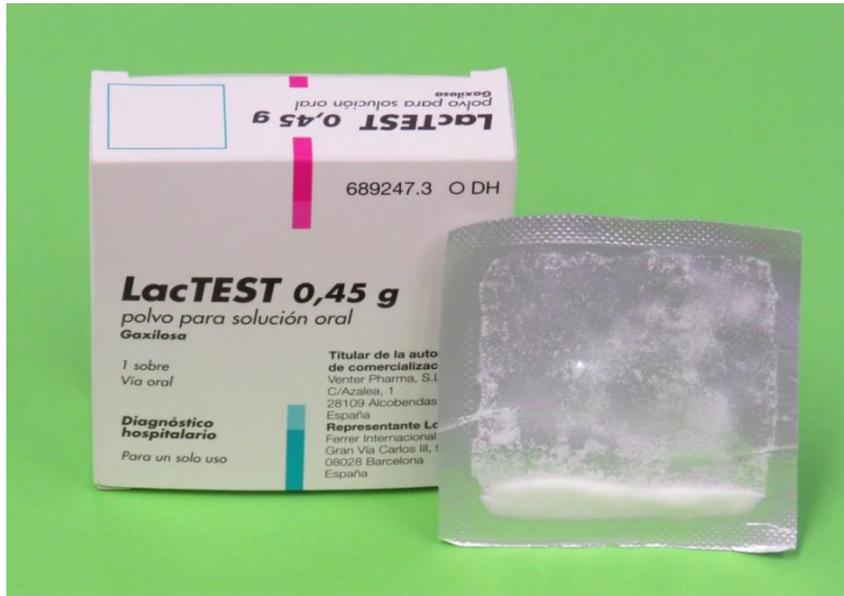
ORINA



Gal-Xil



Productos: LacTEST y Xylossay



Disacárido 4-GalXyl



Kit para la detección de xilosa

Muchas gracias por vuestra atención