

# ANÍS ESTRELLA

**PRODUCTO:** El ácido shikímico es la materia prima clave para la manufactura del oseltamivir (Tamiflu), un conocido antiviral. El ácido shikímico tradicionalmente se obtiene del anís estrella, la vaina de la planta medicinal china, *Illicium anisatum*.

**ESTADO:** Después de la epidemia de gripe aviar en 2005, la demanda de Tamiflu se disparó debido a que diversos países acapararon el fármaco. Debido a la escasez de suministros de anís estrella, los biólogos sintéticos comenzaron a construir la ruta metabólica de una bacteria que produzca ácido shikímico mediante fermentación.

**PAÍSES Y REGIONES AFECTADOS:** China produce entre el 80 y el 90 % de todo el anís estrella. Los agricultores chinos son sumamente afectados por la fluctuación en los precios de las materias y las nuevas tecnologías sintéticas.

**MERCADO:** En 2005, el precio del ácido shikímico derivado del anís estrella se disparó a más de \$400 dólares por kilogramo, después de haber costado solamente \$40. Las ventas mundiales del fármaco antiviral fluctúan: en 2009 las ventas por Tamiflu ascendieron a 2,900 millones de dólares, en 2011 fueron de únicamente \$406 millones.<sup>1</sup>

**COMERCIALIZACIÓN:** La mayor parte del ácido shikímico usado por Roche, una farmacéutica suiza, para fabricar Tamiflu, proviene ahora de la fermentación microbiana. Roche tiene contratos con Sanofi-aventis (Francia) y otros para suplir el ácido shikímico producido en las “fábricas celulares”.



## INGREDIENTES FARMACÉUTICOS DERIVADOS DE LAS PLANTAS, RIO+20 Y LA EVALUACIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS:

Este caso ilustra cómo un ingrediente farmacéutico clave, el ácido shikímico —tradicionalmente derivado del anís estrella cultivado por agricultores chinos— podría ser rápidamente reemplazado por un nuevo proceso técnico de producción. Mediante la biología sintética, el ácido shikímico ahora se produce comercialmente en tanques industriales de fermentación de fármacos. La transición llevó menos de una década. El ácido shikímico es sólo un ejemplo de una materia prima que puede ser afectada; se estima conservadoramente que al menos 50% de toda la producción de compuestos farmacéuticos se deriva de plantas, animales y microorganismos. El establecimiento en Naciones Unidas de un organismo para la evaluación de las tecnologías podría alertar a los países exportadores de los riesgos, oportunidades y alternativas antes de los altibajos del mercados.

La producción de una droga antiviral tan importante como el Tamiflu depende del ácido shikímico, que tradicionalmente proviene del anís estrella, la vaina con forma de estrella de la herbolaria tradicional china, *Illicium anisatum*. Entre el 80 y el 90 % del anís estrella en el mundo se cultiva en el suroeste de China, principalmente en las provincias de Guangxi y Yunán. Un porcentaje estimado del 66% de la cosecha de anís chino se utiliza para hacer el Tamiflu.<sup>ii</sup> (El anís estrella también se aprecia, sin procesar, como especia y para usos medicinales). Solamente en Guangxi, 350 mil hectáreas de tierras de cultivo se dedican al anís estrella con una producción anual de 80 mil toneladas.<sup>iii</sup> Después de plantarlo, el árbol del anís necesita seis años para dar frutos. El proceso para extraer y purificar el ácido shikímico a partir del anís estrella es costoso.

Se necesitan unos 30 kilogramos de anís para producir 1 kilogramo de ácido shikímico, que sirve para tratar a una sola persona.<sup>iv</sup> Ante la creciente amenaza de las epidemias globales (gripe aviar en 2005 y gripe porcina en 2009) la demanda de Tamiflu se disparó y la farmacéutica Roche (fabricante de Tamiflu) no pudo cubrir la demanda debido a una escasez en la producción de anís. Con la baja en la producción de ácido shikímico derivado del anís, los biólogos sintéticos y los químicos aumentaron su esfuerzo por desarrollar rutas de producción alternativas en la *e. coli*.<sup>v</sup>

**INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO ACTUAL:** El profesor de la Universidad de Michigan John Frost, fundó en 2005 Draths Corp., una compañía nueva en el sector de la producción de los bloques de construcción de compuestos para las industrias química, farmacéutica y alimentaria (incluyendo la producción de ácido shikímico). Frost y su socia, Karen Draths, patentaron una tecnología para producir ácido shikímico en la *e coli* diseñada, misma que fue subsecuentemente licenciada a Roche.<sup>vi</sup> Hoy los co-inventores son dueños de una familia de 14 patentes y solicitudes de patentes que cubren métodos y materiales para la producción del ácido shikímico (ver abajo). En noviembre de 2011, Draths Corp. y su propiedad intelectual fueron adquiridos por la empresa de biología sintética Amyris, Inc.<sup>vii</sup>

A finales de 2005 Roche producía aproximadamente una tercera parte del ácido shikímico que utiliza, a partir de procesos de fermentación microbiana.<sup>viii</sup> Según Roche, “una cepa específica de *E coli*, cuando se la sobre alimenta con glucosa, produce AS (ácido shikímico). Durante el proceso, la *E coli* se alimenta, fermenta y descompone para extraer el ácido. Se requieren enormes contenedores (cada uno del tamaño de dos autobuses urbanos) para acomodar el volumen de mezcla de *E coli* necesaria.”<sup>ix</sup>

Roche ha seguido incrementando su capacidad de fermentación, lo cual sugiere que la producción microbiana de ácido shikímico para Tamiflu es competitivo en precio con el ácido derivado del anís estrella. En marzo de 2012, Roche dijo al Grupo ETC: “Para la producción de Tamiflu dependemos principalmente del proceso de fermentación microbiana.”<sup>x</sup> La compañía no especificó la cantidad o porcentaje de ácido shikímico derivado de la producción microbiana.

#### **SOLICITUDES DE PATENTES RELACIONADAS CON LA BIOSÍNTESIS DEL ÁCIDO SHIKÍMICO:**

[Nota: Frost y su co-inventora y socia poseen una familia de 14 patentes y solicitudes de patentes. Incluyen las primeras dos enlistadas abajo, por ejemplo.]

- US8080397: Síntesis biocatalítica de ácido quínico y su conversión a hidroquinona mediante microbios recombinantes. Asignatario: Consejo Directivo de la Michigan State University. 20 de diciembre de 2011
- US7790431. Métodos y materiales para la producción de ácido shikímico. Asignatario: Consejo Directivo de la Michigan State University. Publicada: 7 de septiembre de 2010
- US20120052547A1: Métodos para el control del flujo en rutas metabólicas mediante la manipulación de la proteasa, sin asignatario. Publicada: 1 de marzo de 2012.
- US20110008867A1: Composiciones y métodos para la aplicación de un compuesto. Asignatario: GreenLight Biosciences. Publicada: 13 de enero de 2011.

#### **MÁS INFORMACIÓN:**

El Grupo ETC ha publicado varios documentos de temas relacionados con Río+20 y las nuevas tecnologías, como *¿Quién controlará la economía verde?*, *Contribución de ETC al Borrador Cero*, *Los Nuevos amos de la biomasa: Biología sintética y el próximo asalto a la biodiversidad*, *Argumentos contra la geoingeniería*, disponibles en nuestro sitio web: [www.etcgroup.org](http://www.etcgroup.org)

Ver también: *The Potential Impacts of Synthetic Biology on the Conservation & Sustainable Use of Biodiversity: A Submission to the Convention on Biological Diversity's Subsidiary Body on Scientific, Technical & Technological Advice (A Submission from Civil Society)*; pronto en castellano, (Los impactos potenciales de la biología sintética sobre la conservación y uso de la biodiversidad: contribución al Órgano Subsidiario de Asesoramiento Científico, Técnico y Tecnológico)

<http://www.etcgroup.org/en/node/5291>

## REFERENCIAS

---

- <sup>i</sup> [www.evaluatepharma.com](http://www.evaluatepharma.com)
- <sup>ii</sup> Zhuang Pinghui, "Drought hit harvest of star anise, vital to flu fight," *South China Morning Post* en línea, March 29, 2010.
- <sup>iii</sup> Zhuang Pinghui, "Drought hit harvest of star anise, vital to flu fight," *South China Morning Post* en línea, March 29, 2010.
- <sup>iv</sup> Andrew Pollack, Is Bird Flu Drug Really So Vexing? Debating the Difficulty of Tamiflu, *New York Times*, noviembre 5, 2005.
- <sup>v</sup> Saptarshi Ghosh, Yusuf Chisti, Uttam C. Banerjee. In press 2012. Production of shikimic acid, *Biotechnology Advances*, en línea 13 de marzo de 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2012.03.001>
- <sup>vi</sup> Andrew Pollack, Is Bird Flu Drug Really So Vexing? Debating the Difficulty of Tamiflu, en *New York Times*, noviembre 5, 2005. No sabemos si Roche está usando actualmente el método patentado de fermentación desarrollado por Frost o un método alternativo.
- <sup>vii</sup> Anonymous, "Amyris Acquires Draths," *Chemical Week*, 4 de noviembre de 2011.
- <sup>viii</sup> David Bradley, Star role for bacteria in controlling flu pandemic? en *Nature Reviews Drug Discovery* 4, 945-946 (diciembre 2005) | doi:10.1038/nrd1917
- <sup>ix</sup> The Challenges of Tamiflu Manufacture, en: [www.roche.com/med\\_mb091105jvk.pdf](http://www.roche.com/med_mb091105jvk.pdf)
- <sup>x</sup> Correo electrónico de Claudia Schmitt, Roche, 21 de marzo de 2012.