

LA INVESTIGACIÓN BIOTECNOLÓGICA EN UN PARQUE CIENTÍFICO: EL CASO DE ZELTIA

Carmen Eibe Guijarro

Directora de Coordinación de Proyectos del Grupo Zeltia

La I+D es uno de los pilares básicos para dar el salto a la innovación, factor clave para mejorar la competitividad, indispensable para el desarrollo económico y con un papel muy importante en tiempos de crisis. La innovación nos hace más resistentes a los ciclos económicos. No solo genera beneficios sino que, además, genera empleo y promueve el conocimiento para implementar futuros procesos innovadores. La innovación es cambio, es desarrollo sostenible.

En nuestro sector, la salud, la inversión en I+D+i garantiza la disponibilidad de un gran número de medicamentos innovadores y sistemas de diagnóstico necesarios para la prevención y tratamiento de multitud de enfermedades, algunas hasta ahora sin solución terapéutica. Asimismo, ha generado un amplio desarrollo de conocimiento que ha iniciado la creación de un importante tejido de empresas de base tecnológica en el sector. Y así debe ser, ya que los medicamentos en cuya investigación se invierte ahora, son las soluciones terapéuticas del futuro.

El sector biotecnológico es un ejemplo de lo que debería contener la economía española: inversión, investigación, innovación y valor a largo plazo. El mercado biofarmacéutico representa más del 20% de toda la I+D que se realiza en España, lo que lo convierte en un sector que genera riqueza y conocimiento siendo estos dos factores las bases sólidas y firmes de crecimiento de un país.

En investigación, los parques científicos y tecnológicos han jugado un importante papel en el establecimiento de relaciones que han dado lugar a destacados proyectos de investigación. Con el funcionamiento de estos agentes, no solo se facilitan los accesos a proveedores y servicios especializados, sino que se mejoran efectivamente los accesos a la formación y al mercado laboral especializado, es decir, que se elevan considerablemente la eficiencia, la productividad y, sobre todo, la vital transferencia de “know-how” y conocimiento entre empresas.

En este contexto, el Grupo Zeltia ha ubicado sus principales empresas en parques científicos y tecnológicos abocados y dirigidos a invertir en la I+D+i. El Grupo Zeltia es una empresa española que nació en Galicia de la mano de José María Fernández Sousa a finales de los años 30 y su actividad se caracteriza por investigar, desarrollar y comercializar medicamentos innovadores en áreas tan importantes como la oncología, el Sistema Nervioso Central (SNC) con el Alzheimer como protagonista, aunque también se investiga en otras enfermedades neurodegenerativas; hasta el desarrollo de sistemas de diagnóstico molecular y aplicaciones terapéuticas del silenciamiento génico (RNAi), además de contar con varias empresas en el sector químico de gran consumo. Zeltia destaca y se diferencia también por otra apuesta innovadora: es el grupo biofarmacéutico líder mundial en el desarrollo de fármacos de origen marino gracias a PharmaMar, a la cual se le considera cabeza del Grupo.

Por otra parte, se proyecta sobre el desarrollo de fármacos antitumorales de origen marino y cuenta con un programa pionero de biotecnología marina dirigido al descubrimiento de nuevos medicamentos contra el cáncer. De esta forma es como funciona el modelo de negocio de PharmaMar, que se encarga de todas las fases de desarrollo del fármaco, desde su descubrimiento hasta su comercialización, pasando por su producción. Cada año lleva a cabo expediciones científicas en mares

de todo el mundo con el propósito de seguir alimentando su librería de organismos marinos, compuesta actualmente por 95.000 muestras, la mayor del mundo.

A partir de las muestras de organismos marinos y mediante técnicas cromatográficas, PharmaMar lleva a cabo el aislamiento de moléculas de interés y la rápida elucidación de su estructura química. Las moléculas con actividad antitumoral innovadora, no descritas hasta el momento, son diseñadas y sintetizadas en el laboratorio mediante un proceso químico. La síntesis química evita recurrir a la fuente natural ya que permite la obtención de los compuestos en cantidades suficientes para su desarrollo y futura comercialización respetando al máximo los ecosistemas marinos.

Uno de los principales compromisos de PharmaMar, en consonancia con el Grupo Zeltia, es el desarrollo de fármacos para enfermedades raras o huérfanas, aquellas que, según los criterios de la UE, afectan a menos de 5 personas de cada 10.000, de carácter grave o amenazante para la vida.

Por otra parte, PharmaMar tiene una significativa cartera preclínica de candidatos, y un fuerte programa de investigación y desarrollo. Con los compuestos en investigación de PharmaMar ya han sido tratados más de 12.000 pacientes en hospitales de todo el mundo. Sus actividades se centran en el desarrollo de la medicina personalizada, dando prioridad en sus actividades a la búsqueda de patrones de sensibilidad a sus moléculas antitumorales de origen marino, optimizando de esta forma los tratamientos.

Además, otras tres compañías dan forma al sector biofarmacéutico de Zeltia. Noscira, segunda empresa del grupo en cuanto a número de trabajadores, está dedicada a la investigación y desarrollo de fármacos innovadores para el tratamiento y prevención de enfermedades del sistema nervioso. Desde su constitución en el año 2000, la compañía ha centrado su actividad en la enfermedad de Alzheimer (EA), concretamente en la búsqueda de nuevas aproximaciones que permitan detener o ralentizar el curso neurodegenerativo de la enfermedad y produzcan una mejora cognitiva o funcional en el paciente. El escenario terapéutico para esta patología degenerativa, dada la necesidad de nuevos fármacos eficaces, se presenta como una excelente oportunidad de mercado. Noscira obtiene una importante financiación pública de organismos europeos, nacionales y locales en la práctica totalidad de los proyectos que presenta, y en su estructura organizativa los investigadores juegan un papel esencial en la gestión directa de los proyectos mediante la toma de decisiones conjunta, la coordinación de plazos e hitos y la gestión de los recursos.

Otra patología en la que participa igualmente esta empresa es el tratamiento de la Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP). La PSP es una enfermedad neurodegenerativa de carácter raro con devastadores efectos en quienes la padecen, siendo su prevalencia entre uno y 6,5 casos por 100.000 habitantes y su etiología desconocida.

Por otra parte, Genómica es la empresa del grupo que se dedica a un tema igualmente sustancial en las investigaciones como es el diagnóstico molecular de uso clínico, y más concretamente el análisis de identificación genética y la transferencia tecnológica. Esta empresa cubre en este contexto el proceso integral, desde el diseño y desarrollo de sus productos, hasta la comercialización. Entre otros, destacan sus Kit de diagnóstico para 35 tipos de virus del Papiloma Humano o el de la Nueva Gripe A (H1N1) de origen porcino. Actualmente su plataforma de diagnóstico CLART® se distribuye en 30 países. Esta plataforma de diagnóstico molecular propia, consiste en un *microarray* insertado en la parte inferior de un tubo de dos milímetros o en el fondo de un pocillo de placa *microtiter*.

El *array* de uso clínico presenta muchas ventajas, tanto para el diagnóstico rápido y específico que facilita al clínico una toma de decisión a tiempo, como para la detección múltiple de varios virus o bacterias en un solo análisis de forma sencilla y automática. Las ventajas son la alta especificidad, que facilita la incorporación de gran variabilidad de sondas; la gran sensibilidad, que permite la detección

de microorganismos presentes en un bajo número de copias; rapidez y reducción de costes al permitir la realización de varias pruebas simultáneamente, de forma eficaz y proporcionando un diagnóstico rápido en ocho horas, así como la automatización de todo el ensayo, lo que elimina errores de manipulación. La plataforma se usa para pruebas de paternidad, huellas genéticas, y práctica forense, entre otros.

Sylentis, dedica su actividad al desarrollo de nuevos fármacos basados en la tecnología del silenciamiento génico del ARN de interferencia (RNAi), una auténtica revolución en medicina. Es la única empresa biotecnológica española dedicada a esta tecnología. El diseño a través de su patentada tecnología de pequeños fragmentos de RNAi con potencial farmacológico permite la actuación directa sobre el gen diana involucrado en la enfermedad. Entre otras ventajas, el desarrollo de un siRNA desde el inicio del proceso hasta llegar a ensayos clínicos es mucho más breve que el que se necesita con los fármacos tradicionales y una mayor duración de los efectos del medicamento, lo que constituye una gran ventaja frente a los medicamentos existentes, ya que al disminuir las administraciones mejora la calidad de vida del paciente. Sylentis está focalizado en tratamiento de enfermedades oftalmológicas como el glaucoma y el dolor ocular, el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades del Sistema Nervioso Central y en el desarrollo de formulaciones que permitan acceder a mayor diversidad de tejidos diana sin riesgo de efectos secundarios.

La actividad investigadora del Grupo Zeltia se materializa en estudios y proyectos de colaboración con más de 200 centros en todo el mundo, entre universidades de prestigio y centros de investigación especializados. Estas colaboraciones han proporcionado los estudios más recientes en campos como biología molecular, celular, elucidación estructural, mecanismo de acción, nanotecnología y demás disciplinas relacionadas, lo que permite aumentar el conocimiento científico y los recursos humanos dedicados a cada proyecto según el grado de especialización de cada grupo.

Por otra parte, el departamento de Clínica de PharmaMar colabora con más de 160 centros hospitalarios de Europa, Estados Unidos y Canadá, donde se llevan a cabo los estudios requeridos para el desarrollo de productos durante las fases clínicas. En el caso de la bioprospección se cuenta con el apoyo de Universidades y Centros de Investigación Marina de distintos puntos del planeta para permitir la adecuación a las normativas globales y locales de respeto a la biodiversidad, a la vez que se realizan trabajos conjuntos para avanzar en el conocimiento de la flora y fauna de cada hábitat marino.

Todas las compañías participan en diferentes plataformas tecnológicas europeas y españolas, a destacar la European Technology Platform on Nanomedicine, cuyo objetivo es hacer que la investigación en ciencias de la salud avance para solucionar de forma inteligente las deficiencias existentes y que se eviten posibles problemas de seguridad asociados a los tratamientos potenciales. La solución de estos problemas sólo se puede llevar a cabo en colaboración con otras empresas del sector y de ahí la necesidad de integrarse en plataformas.

El conocimiento cada vez más amplio de los mecanismos y procesos biomoleculares que han venido aportando disciplinas como la genética, la genómica, la proteómica o la metabolómica, entre otras, está permitiendo el progresivo desarrollo de un conjunto de herramientas cuyo denominador común es la utilización de distintos biomarcadores y la integración de estas herramientas, junto a técnicas más habituales de investigación, conforma una de las piezas clave para la búsqueda y desarrollo de fármacos innovadores, más eficaces y más seguros.

El uso de biomarcadores permite la práctica de una medicina más personalizada, dirigida a la minimización de riesgos para el paciente y la mayor certeza en la efectividad terapéutica. Conscientes de ello, se puso en marcha el Consorcio *ONCOLOGICA*, constituido por ocho empresas biofarmacéuticas y biotecnológicas de capital mayoritario español y liderado por PharmaMar. El Consorcio lleva a cabo un proyecto denominado "Nuevas estrategias basadas en Biomarcadores para la detección del cáncer, su pronóstico, la predicción de respuesta y el desarrollo de nuevos fármacos".

El proyecto *Oncológica* es una oportunidad para la integración de esfuerzos encaminados a incrementar la competitividad de estas empresas internacionalmente. La puesta en común del know-how y las tecnologías existentes en el seno del Consorcio, junto con la especialización de los Centros Públicos asociados, aporta un alto valor añadido a las actividades de I+D+i de los diferentes miembros del Consorcio de manera individual. Por otro lado, con la misión de favorecer la interacción entre agentes entidades e instituciones involucrados en la investigación, desarrollo y la adopción de tecnologías, diagnósticas y terapéuticas basadas en biomarcadores, se celebró en julio de 2010, de la mano del Grupo Zeltia y el Parque Científico de Madrid, una Jornada sobre Biomarcadores, orientada también a fomentar el debate sobre su relevancia en la cobertura de necesidades médicas y terapéuticas actuales, su traslación eficaz al ámbito clínico, y su correcta adecuación al marco de regulación internacional.

La colaboración publico-privada se muestra imprescindible para el desarrollo de la I+D+i. Muchos proyectos importantes nacen de la mano de esta unión, entre los cuales también se encuentra *Polysfera*, enmarcado dentro del programa de colaboración denominado INNPACTO. Este proyecto pretende presentar las moléculas antitumorales de PharmaMar encapsuladas en estructuras nanocápsulares formadas por nuevos polímeros que responden a estímulos tanto externos como celulares desarrollados por la empresa EcoPol. Son sistemas altamente estables a los que se dotará de características de selectividad al órgano o célula diana, con ligandos de reconocimiento específico. La colaboración de centros de investigación Parc Cientific de Barcelona y CIBBIM-Nanomedicina del Hospital Universitario del Vall d'Hebron, contribuyen con su experiencia al diseño de moléculas de alta especificidad y su evaluación biológica garantizando la excelencia del trabajo a realizar.

Con el objetivo de desarrollar y validar sistemas nanotecnológicos novedosos y mínimamente invasivos para mejorar el diagnóstico del cáncer y su tratamiento se creó *MULTIFUN*, proyecto de ámbito europeo compuesto por 16 socios y liderado por Atos Origin. La tecnología que MultiFun aplica se basa en nanopartículas magnéticas multifuncionalizadas con péptidos y anticuerpos para unirse selectivamente a células tumorales de cáncer de mama y páncreas. Las mismas nanopartículas servirán como transportadores de moléculas antitumorales e inductores térmicos para una terapia combinada. También de ámbito europeo, el proyecto europeo *DENDREAMERS* pretende desarrollar dendrímeros y dendrímeros cristales líquidos a los que se conjuga o encapsula moléculas antitumores y con el objetivo de mejorar sus propiedades farmacéutica y biofarmacéuticas como disolución, estabilidad y liberación en el organismo. El proyecto lo integran nueve socios y está liderado por el INA (Instituto de Nanociencias Aplicadas de la Universidad de Zaragoza).

Otros dos proyectos completan el espectro de proyectos de investigación de ámbito internacional en los que participa PharmaMar: el proyecto *NANOTHER* y el proyecto *MAMBA*. El primero está integrado por dieciocho socios liderados por la Fundación Gaiker (País Vasco) y pretende definir e integrar tecnología basada en nanopartículas para el diagnóstico de varios tipos de cáncer, así como investigar en el diseño “nano” para crear sistemas de liberación controlada de fármacos. Por otro lado, Marine Metagenomics for new Biotechnological Applications (*MAMBA*) es un proyecto integrado por trece socios liderados por la Universidad Bangor de Gales (Reino Unido) y está focalizado en el descubrimiento y uso de nuevas actividades microbiales, es decir, “mining” de enzimas y rutas metabólicas de organismos marinos extremófilos y metagenomas de comunidades microbianas, utilizando las reacciones y procesos enzimáticos para nuevas aplicaciones biotecnológicas, en particular para la producción de química fina, antioxidantes y fármacos antitumorales.

Igualmente, Noscira participa activamente en la *Red Española para el Desarrollo de Métodos Alternativos a la Experimentación Animal* (REMA), un foro de discusión para lograr un uso menor y más racional de modelos animales de experimentación, fomentando el desarrollo, validación y utilización de los métodos in vitro, con el fin de conseguir una mejor y más eficaz aplicación de los ya

mencionados principios de reducción, refinamiento y reemplazo del uso de animales en la experimentación. Esta red integra y coordina las iniciativas de la Industria, la Administración y la Sociedad con las del mundo científico respecto al estudio, validación, aplicación e implementación legal del uso de métodos alternativos, al tiempo que impulsa la divulgación de la problemática y los avances alcanzados en este campo.

Noscira también lidera el proyecto *DENDRIA* incluido dentro del Programa de Consorcios estratégicos Nacionales de investigación Tecnológica (CENIT) en el que participan doce empresas. *Dendria* pretende crear una red activa e integrada de colaboración entre un grupo de empresas del sector biofarmacéutico y biotecnológico con intereses en el ámbito de las patologías del sistema nervioso, con el objetivo común de implementar nuevos abordajes experimentales y tecnológicos, así como de tratamiento y gestión de la información para el desarrollo de fármacos eficaces e innovadores frente a estas patologías.

Recientemente finalizado, el proyecto *MELIUS* se ha centrado durante cuatro años en el estudio de la aplicación de nuevas tecnologías para mejorar la predicción traslacional de los resultados obtenidos en investigación precoz y no clínica al hombre. En *Melius* se han integrado las necesidades de las compañías participantes, con las capacidades tecnológicas de las pequeñas y medianas empresas socias del consorcio, así como la experiencia de los centros públicos de investigación. Cada una de las farmacéuticas ha avanzado en el desarrollo y conocimiento de sus productos en diferentes fases del proceso de I+D, lo que les ha permitido ser más eficaces en sus propias estrategias de investigación. El consorcio empresarial *Melius* ha permitido así, explorar en paralelo muchas tecnologías punteras en el campo de las Ómicas, como instrumentos de búsqueda de información.

Por su parte, Sylentis mantiene acuerdos de colaboración con numerosos centros públicos y privados, tanto de ámbito nacional como internacional, con el fin de conseguir una eficaz transferencia de conocimientos y recursos que permitan avanzar en la investigación y desarrollo de productos. Entre los organismos públicos que participan en la I+D de Sylentis se encuentran el CSIC, la Universidad Complutense de Madrid, el Instituto de Neurociencias y la Universidad de Alicante. Asimismo, también cuenta con la colaboración de organizaciones privadas de investigación por contrato para la realización de diversos ensayos.

Con el fin de lograr el desarrollo de una oftalmología personalizada y mínimamente invasiva, englobando las áreas de diagnóstico, implantes y terapias, se creó el consorcio *CEYEC*, liderado por Vissum, en el que participa Sylentis y que cuenta además con la colaboración de prestigiosas organizaciones públicas de investigación.

Cabe señalar finalmente que, además de acciones de apoyo solidario, se han puesto en marcha en el Grupo Zeltia diferentes proyectos, uno de ellos destinado a contribuir al progreso sostenible, el Índice de Innovación Responsable y otros, como el “Observatorio Zeltia”, que tiene el principal objetivo de fomentar la innovación, la divulgación y el análisis de la información biotecnológica aplicada a la salud.