

# La perspectiva americana: innovación en biomedicina

José Carlos Perales

*La mayor parte de los tópicos sobre la investigación transnacional en Estados Unidos son ciertos, esto es, la capacidad emprendedora entre los científicos norteamericanos, la agilidad en la creación de empresas en el seno de las universidades y centros de investigación, y su capacidad para generar valor añadido desde un punto de vista socioeconómico. El autor relata su experiencia como cofundador de una empresa de biomedicina en Estados Unidos.*

A pesar de que los tópicos mencionados se cumplen, no todas las áreas geográficas tienen la misma capacidad de innovación. Cleveland, una ciudad media entre el Midwest y el Este americano que se enorgullece de ser sede del Rock & Roll Hall of Fame and Museum y la ciudad donde Jerry Siegel y Joe Shuster crearon a *Superman*, se enorgullece también —acorde a la tradición americana— de tener dos instituciones de alto nivel relacionadas con la educación y la medicina: la Case Western Reserve University (CWRU)/ University Hospitals (UH) y la Cleveland Clinic Foundation.

Sin lugar a dudas, Cleveland *no* es California, ni San Francisco, ni Boston, ni Triangle Park, áreas geográficas norteamericanas que congregan un gran número de empresas relacionadas con la biotecnología y la biomedicina. Este agravio comparativo entre Cleveland y California no era muy diferente hace 10 años del que actualmente puede haber entre nuestro país y las áreas tecnológicamente más avanzadas de Alemania y Reino Unido.

## ► Propiedad intelectual

La creación de una oficina de propiedad intelectual, dotada de profesionales en-

cargados de obtener rentabilidad de los esfuerzos de investigación de los laboratorios de la Universidad, fue fundamental para posibilitar la creación de nuestra empresa. Ya en 1993, James Kovach como jefe de la oficina de propiedad intelectual de la CWRU buscaba ideas patentables asistiendo a todas las conferencias del campus, y proponiendo y explicando las posibilidades de patente de los descubrimientos obtenidos en él. Su conocimiento del área biomédica y del ámbito de la empresa resultaba esencial para el desarrollo de su tarea. Por otra parte, Richard W. Hanson ya tenía amplia experiencia en estos menesteres gracias a su colaboración con el Dr. Thomas Wagner, director del Ohio Biotechnology Center (EBTC) en la Universidad de Ohio, que había patentado la microinyección de DNA en oocito, técnica fundamental para la creación de animales transgénicos. DNX fue la compañía que se creó para la comercialización de animales transgénicos que funcionarían como fábricas de proteínas de interés médico y farmacológico. Así, nuestro grupo, que trabajaba en el área de la transferencia génica *in vitro*, utilizó inicialmente los contactos en esa universidad para la formalización de las patentes, hecho que obviamente supuso un golpe de atención importante para la CWRU. El número de patentes formalizadas y licencias a la industria ha crecido

progresivamente desde entonces en la CWRU. La profesionalización de la oficina garantiza recomendaciones de patentabilidad no sesgadas y ha influido en los resultados obtenidos a 10 años vista que son claramente positivos. Es un hecho evidente que el grado de especialización técnica en los temas en los que se basan las patentes científico-técnicas requiere el mismo grado de especialización legal, y es por eso que en nuestra Universidad se buscó siempre el asesoramiento profesional especializado y no la utilización de oficinas internas de la Universidad, un modelo más barato, para la redacción de solicitudes de patente. Una mala patente no hace gran servicio de futuro ya que la propiedad intelectual «real» es examinada con lupa por los grupos inversores.

## ► La génesis

«*Revolutionary, not evolutionary*», así calificó un analista la tecnología en la que se fundamentó nuestra compañía. Por ello no nos pareció demasiado arrogante el nombre con el que Jim Kovach bautizó a la compañía en sus estadios iniciales: Copernicus Gene Systems. Desde la oficina de patentes se intentó conseguir suficiente masa crítica para fortalecer la base tecnológica de Copernicus. Así, se formalizó la compañía con las tecnologías aportadas por nuestro grupo (transferen-

## Cómo financiar una compañía virtual

Inicialmente, Copernicus fue fundada como una *Limited Liability Company* (LLC), algo así como una sociedad privada tanto administrativamente como en sus estatutos. Durante algo más de un año, la compañía se mantuvo como LLC, lo que suponía que era puramente *virtual* y así se mantuvo hasta 1997.

En 1995, ya con la compañía formada, el Edison BioTechnology Center (EBTC) —hoy rebautizado con el nombre de Omeris— concedió el primer apoyo económico directo a través de fondos *seed* de capital de que disponía el Estado de Ohio para empresas *start-up*. La agencia, aun siendo estatal (Estado de Ohio) funcionaba como agencia externa al Gobierno del Estado. El proceso para la obtención de la financiación fue simple y directo y consistió en la presentación del plan científico y de gestión mediante reuniones con el comité científico-financiero del EBTC. La financiación se basó fundamentalmente en la confianza que el plan dio a la comisión gestora de los fondos, aun cuando todavía no se había conseguido patente alguna. La burocracia no es el fuerte del sistema en Es-

tados Unidos, lo cual es toda una ventaja. Con ese dinero se inició más a fondo el proceso de desvirtualización de la compañía y su presentación en ámbitos financieros y biotecnológicos con la intención de dar a conocer nuestra tecnología y buscar socios tanto industriales como financieros que sustentasen nuestras actividades. Durante esa época, ejerciendo como director científico, fui el único empleado de la empresa aunque muchas otras personas colaboraban y asesoraban en todos los ámbitos.

Más adelante se obtuvieron fondos a través de la agencia del National Institute of Health (NIH), destinados a subvencionar proyectos de innovación científica con aplicación comercial (SBIR). Estos proyectos, que tienen una base científica clara en su fase I (financiados con relativamente pocos fondos), tienen una clara vocación comercial en su fase II con financiación elevada de proyectos de empresas (no instituciones, fundaciones, universidades, etc.) que comercialicen proyectos innovadores ya madurados en el laboratorio y en fases posteriores de su desarrollo farmacéutico.

cia génica), el grupo del Dr. Mark Cooper (vectores de expresión génica episómicos con capacidad de amplificación) y posteriormente la tecnología vectorial desarrollada en el laboratorio de los doctores Thomas Ferkol y Pamela Davis, para la transferencia de genes a las células de las glándulas submucosas y epitelio bronquial para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística. No fue fácil que tantos fundadores se pusieran de acuerdo y conceder a cada tecnología su peso ponderado dentro del portafolio de la empresa.

En aquel momento no había en nuestro haber más que propiedad intelectual en fase de petición y *know-how* (muy valorado entre los estamentos financieros americanos): por ello nuestro compromiso y continuidad como fundadores y poseedores de ese *know-how* científico-técnico resultó muy importante. Durante el período prefundacional, la Universidad dedicó amplios esfuerzos profesionales para dirigir y formalizar la creación de la empresa mediante la redacción de un plan de negocios y su envío a un gran número de grupos inversores. Al mismo tiempo, se pusieron en marcha desde la oficina de transferencia de tecnología (la misma

que se encargaba de gestionar la propiedad intelectual) los mecanismos más eficaces de búsqueda de financiación (véase el recuadro adjunto). La implicación en la gestión de la empresa no formaba parte de la política de la Universidad. Las instituciones exigían un aprovechamiento económico propio y apoyar el desarrollo socioeconómico de su área geográfica, que se conseguía con la profesionalización de la gestión y consiguiendo beneficio a través de licencias exclusivas con condiciones particulares y no a través de porcentajes en el capital.

### ► *The management*

A pesar de los fondos conseguidos, la compañía no podía sostener los gastos necesarios para llevar un concepto científicamente válido a la clínica en forma de fármaco pasando por su desarrollo farmacéutico, fases de ensayo y comercialización. Así, era necesario dar un salto cualitativo importante en cuanto al *modus operandi* y filosofía de la empresa. Este cambio se realiza normalmente a través de la institucionalización con la entrada de capital riesgo y de equipos de gerencia profesional e implica importantes cam-

bios (asignación de poder y compatibilidad de roles, personalidades contrapuestas de los miembros involucrados, cambios en los objetivos de interés basados en el mercado y alejados de los de interés puramente científico, estandarización del trabajo de laboratorio, reparto de responsabilidades científicas con la Scientific Advisory Board y reparto de la capitalización con los grupos inversores, con una dilución considerable de nuestros respectivos porcentajes de propiedad). Este momento supone el punto de inflexión más importante en la creación de empresa para los científicos fundadores por cuanto el papel de éstos se diluye y su aportación científica deja de ser imprescindible, aprendiendo a valorar en su merecido grado la labor del equipo gerencial que impone unos protocolos y métodos que cambian las perspectivas iniciales de la empresa y aportan una dosis de realismo a los científicos fundadores.

El principal responsable del éxito en la transición de nuestra empresa fue el Dr. Robert Butz que aceptó tomar las riendas de la compañía como presidente y CEO para inicialmente conseguir financiación privada suficiente y luego construir un equipo profesional en tres áreas fundamentales: desarrollo farmacéutico (llevar nuestros productos de laboratorio a la clínica de una manera satisfactoria), marketing y relaciones con la industria (hacer conocer nuestra tecnología a nuestros posibles socios) y, claro está, desarrollo de nuevas áreas de negocio (obtener financiación a través de *joint ventures* y grupos inversores).

### ► *Business angels*

El modelo que decidimos llevar adelante se basaba en conseguir en cada ronda de financiación dinero suficiente para incrementar sustancialmente la valoración de la compañía, y así, no «someterse» a una entrada de capital riesgo en una fase inicial con valoración baja, en la que la dilución es muy alta y los inversores toman control mayoritario de la empresa. Este modelo, aunque ventajoso en algunos aspectos, obliga a someterse constantemente a rondas de financiación. Robert Butz consiguió de esta manera atraer financiación de la comunidad de negocios de California (los integrantes del núcleo gerente y financiero de la empresa provenían principalmente de California) en forma de contribuciones moderadas de varios individuos, los llamados *business*

*angels* en el argot. En 1997, Copernicus Gene Systems se convierte en una corporación mediante su incorporación en Delaware y se inician los trabajos de un grupo más numeroso de colaboradores en los ámbitos descritos anteriormente. El proceso de desvirtualización se inicia con la obtención de personal y sede física de la empresa además del diseño y construcción de laboratorios utilizando espacio destinado a «incubador de empresas» construido por EBTC en la ciudad, muy cerca de la Universidad. Este proceso fue el más arduo dado que se compaginó con una ofensiva para dar a conocer nuestra tecnología entre las empresas con interés en nuestra área de trabajo. En los dos años que siguieron a nuestra primera financiación se obtuvieron colaboraciones interesantes con pequeñas empresas de biotecnología y se pusieron en marcha proyectos de validación independiente antes de iniciar rondas de financiación con grupos de capital riesgo.

#### ► Inversores

En poco más de dos años las expectativas de gastos se vieron claramente sobrepasadas y Copernicus se halló en la necesidad imperiosa de obtener financiación más generosa. De esta manera se inicia una nueva fase de transición en la que optamos por vender una parte importante de la empresa a grupos de capital riesgo especializados en biomedicina. Estábamos mejor posicionados que hacía unos años para atraer el interés del capital riesgo en nuestra compañía. Un año después de la incorporación de Copernicus Gene Systems y tres años desde su fundación como LLC, Copernicus Gene Systems conseguía el apoyo financiero, que parecía definitivo entonces, de varios grupos inversores entre los que se encontraron inicialmente la Biotechnology Development Fund, y la GeneChem Technologies Venture Fund, a las que se unieron Veron International y Ariane Health, además de los inversores privados fundacionales. Posicionar nuestra empresa con afán de liderazgo en el campo de las empresas farmacéuticas, y no simplemente como empresa de servicios y tecnología, condicionó increíblemente las necesidades financieras y, por tanto, el diseño de futuro.

La compañía ha dado ya sus primeros pasos como empresa farmacéutica madura con su primer estudio clínico, se han podido conseguir 12 patentes en Estados Unidos y 30 más en diferentes países. En consonancia con este cambio de filosofía

## Primer estudio clínico en humanos

La continua necesidad de financiación hizo que en el año 2000 se refinanciaran las series A y B de acciones de la compañía con lo que se consiguieron fondos que sumaban un total de cerca de 16 millones de dólares. Por otro lado, se han obtenido cerca de 3 millones más en financiación pública a proyectos científico-técnicos concretos. Esta cantidad ha sido suficiente para conseguir los objetivos inicialmente propuestos, esto es el desarrollo farmacéutico y fabricación de nanopartículas de transferencia génica para la fase I de estudio clínico en pacientes con fibrosis quística. Este estudio se ha desarrollado durante el 2002 en 12 pacientes del Centro para la Fibrosis Quística del University Hospitals of Cleveland, un centro de referencia en el tratamiento e investigación de esta enfermedad. Nuestra colaboradora y cofun-

se acordó también cambiar su nombre a Copernicus Therapeutics, Inc.

#### ► Conclusiones

Muchas cosas han cambiado en los ocho años transcurridos desde los inicios de Copernicus. En este tiempo, las tendencias del mercado financiero han modelado en gran medida la filosofía de la compañía desde el diseño inicial como plataforma tecnológica a la actualidad en que se ha especializado en el desarrollo interno de fármacos para varias patologías de interés. También cabe destacar cómo los científicos fundadores se han percatado de la importancia de la gestión y desarrollo clínico. Muchísimas compañías, con claros méritos científico-técnicos, no han podido sobrevivir en el mercado por no confiar su gestión a manos expertas y profesionales, sobre todo la gerencia y el desarrollo clínico. En estos años se han necesitado cerca de 18 millones de dólares para llegar a un estadio que garantiza la continuidad y que da esperanzas de obtener una serie de fármacos para diferentes aplicaciones médicas. Mucho más dinero será necesario para llegar a obtener un primer fármaco comercial.

Para terminar, aunque no parezca muy importante *a priori*, la fundación de una empresa de este tipo requiere la concurrencia no solamente de intereses económicos sino también puramente románti-

cos, aspectos éstos que se pierden en cierta medida cuando la empresa madura en el mercado. Personalmente, un objetivo central que motivó mi actividad en la empresa fue la posibilidad de presionar para obtener una sede europea en mi ciudad de origen, Barcelona. Objetivo, que por la función que desempeñaba dentro de Copernicus, no fue difícil de establecer como objetivo genérico. *A posteriori*, la coyuntura desfavorable para la biotecnología en el mercado financiero dificultó durante años el cumplimiento real de este objetivo. Así, en 1999, se produjo mi salida de Copernicus y vuelta a España. Ahora, y desde hace tres años, trabajo en investigación básica aplicada a la biomedicina en un ambiente académico. #

#### ► Nota

El Dr. Richard W. Hanson dicta la conferencia inaugural del XXVI Congreso de la SEBBM que se celebra en A Coruña los días 15 a 18 de septiembre. Con ánimo de rendirle homenaje he escrito este artículo sobre mi experiencia como cofundador de una empresa de biomedicina con los doctores Richard W. Hanson, mi mentor, Thomas Ferkol y Mark J. Cooper, hace ya ocho años.

.....  
**José Carlos Perales**

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS  
FISIOLÓGICAS II  
SUBUNIDAD DE BIOFÍSICA, BELLVITGE  
UNIVERSIDAD DE BARCELONA