

Otra patente

Anticuerpo quimérico

LA FACULTAD DE Medicina, a través del trabajo de Eduardo Osinaga, Pablo Oppizzo y Otto Pritsch, acaba de conquistar otra meta. El año pasado, junto al Instituto Curie de Francia, patentó un anticuerpo obtenido por ingeniería genética que puede llegar a ser terapéutico en cáncer (puesto que reconoce antígenos tumorales). "Es un anticuerpo quimérico antitumoral. La parte que reconoce al tumor proviene de ratón, en tanto que la región encargada de la función antitumoral es humana. Con ello logramos que esta molécula sea funcional y a la vez evitamos que sea reconocida como extraña. Eso se llama una quimera hombre-ratón, a nivel de una proteína", describe Pritsch. La innovación ya se patentó en Europa y está en vías de lograr la protección en Estados Unidos y Canadá. ■

ciado en Uruguay. Los eventuales réditos económicos tanto por la venta o licencia de la patente, como por la comercialización del producto final, serían compartidos entre la UDELAR y Clausen mediante porcentajes de regalías. Pero una de las cláusulas del convenio pionero le dio la propiedad intelectual de la innovación a la Universidad, mientras el laboratorio, en cambio, obtendría los derechos exclusivos de la venta.

Hasta allí se pudo llegar. El tiempo demostró que en Uruguay —y ni siquiera en la región—, sostienen en Clausen—no hay recursos, ni infraestructura ni logística como para que una innovación de este tipo llegue a la fase comercial. Para que un medicamento llegue al mercado se requieren entre diez y doce años y costos que oscilan entre los 500 y los 1.200 millones de dólares. Eso incluye las complejas y onerosas etapas de ensayos clínicos en humanos. El único camino que le quedaba a Uruguay era encontrar un socio que financiara los estudios, o de lo contrario licenciar o vender la patente. Todos los senderos fueron recorridos por la empresa, incluso contratando asesores, pero ninguno prosperó. "No nos podemos reprochar no haber explorado algún camino", enfatiza Gustavo Amaro, médico y gerente de marketing del laboratorio. Clausen —a través de la plataforma de Endeavor— llegó incluso a contactarse con grupos inversores de capitales de riesgo, regionales y estadounidenses, pero no logró avances. Se encontró con dos dificultades. Por un lado, la academia se lanzó a explorar una tercera vía de investigación que está más cerca de la fase final: la utilización de productos alternativos (pequeños péptidos o regiones de la molécula) que pudieran generar el mismo resultado que la trombopoyetina, pero menos costosos y más fáciles de producir. Por otro, a nivel comercial, la industria farmacéutica quiere jugar más a lo seguro e invierte su capital sólo en las fases finales de los desarrollos. "Como mínimo te piden tener la etapa de experimentación en animales. Si antes apostaban a tener éxito en uno de cada cien proyectos, ahora la relación debe ser de uno a diez", reflexiona Cayota.

Por eso desde el punto de vista comercial —confiesa Amaro— el futuro de la "TPO celeste" es "poco prometedor" o al menos "incierto". La inversión aproximada del proyecto, incluyendo etapas en que trabajaron técnicos de la Facultad de Ciencias y del Clemente Estable, rondó el millón de dólares.

EL DESPUÉS. Más allá de que no se pudo llegar a la etapa comercial, ninguno de los actores considera que se puede hablar de un fracaso, ya que la iniciativa dejó una serie de resultados positivos y, sobre todo, un aprendizaje conjunto. Desde el punto de vista científico, todos los participantes coinciden en

que es un mojón muy importante. Para la Facultad de Medicina es más que evidente, sobre todo porque sus objetivos son académicos y no comerciales, sin perjuicio de la inyección de recursos que hubiera significado el desarrollo final del producto. La Universidad logró formar recursos humanos, insertar a muchos de sus egresados en el sector privado (no sólo en Clausen sino también en Celsius), consolidar una relación con el sector productivo, mejorar su equipamiento y por supuesto prestigiar su rol académico. El convenio fue un modelo que luego fue replicado por otros equipos universitarios, pero además ambientó una serie de proyectos posteriores a partir de la instalación del Instituto Pasteur. A Clausen el proyecto le permitió perfeccionar sus recursos humanos, mejorar sus laboratorios y ganar una reputación que fortaleció su proyección internacional y su capacidad de negociación.

Desde el punto de vista de la propiedad intelectual, la iniciativa fue también un hito, porque marcó todo un camino en Uruguay en el área farmacéutica y biotecnológica. Además dejó una experiencia acumulada, y ayudó a avanzar en el área de la propiedad intelectual.

La patente que logró la trombopoyetina es considerada "fuerte", porque protegió de manera adecuada todas las aplicaciones de la innovación. No hay que olvidar tampoco que hoy en día la cantidad de patentes obtenidas por una institución es considerada un índice de calidad. Esto es especialmente relevante para organizaciones del Tercer Mundo, que pelean en total desigualdad de condiciones.

El propio laboratorio de control de calidad de Clausen resultó fortalecido en el transcurso del proyecto. "Siempre decimos que tenemos a la legión extranjera en el laboratorio, a toda una serie de investigadores uruguayos que pudieron volver a través de la inserción en un proyecto privado. Es gente joven que volvió de Francia, Suecia o Estados Unidos", apunta Amaro. Sumado a ello, el vínculo entre la empresa y la academia no se ha interrumpido, y se logró aumentar la confianza entre ambas partes. Así, por ejemplo, un equipo universitario evalúa la respuesta de pacientes con esclerosis múltiple tratados con una línea de Interferón comercializada por el laboratorio. Son tratamientos de más de 3 mil dólares mensuales. "Los laboratorios saben que se pueden meter en serio en el mercado biotecnológico porque hay una infraestructura o recursos humanos capacitados para controlar sus productos en el país", explica Cayota.

Hoy Clausen es un laboratorio mucho más fuerte de lo que era en 1997. En esa época la empresa contaba con una plantilla de 28 personas, mientras que hoy emplea a 130. Luego de la interrelación con la Universidad, la firma emprendió un giro estratégico y logró un salto cualitativo. Sus directivos resolvieron apostar a producir medicamentos en el país y a no ser meros importadores. Para ello montaron una planta de producción única en la región, que ya exporta productos biotecnológicos e inmunosupresores a ocho países de América Latina, y en breve a Europa, puesto que ha logrado cumplir con todas las normas exigidas allí. En julio de este año Clausen va a tener el primer registro de un medicamento uruguayo en Europa (un inmunosupresor para el tratamiento de trasplantados). "De alguna manera hicimos un clic. Nos planteamos cómo sobrevivir y cómo crecer en un mercado donde las multinacionales son las dueñas y señoras. Pensamos que teníamos que cambiar, porque la importación era un negocio que se podía agotar en sí mismo, ya que dependíamos de terceros. Pero además, más allá de lo económico, no estábamos generando riqueza intelectual, ni patrimonio para el país", cuenta Amaro, tras remarcar que el objetivo es consolidar el proyecto productivo exportador, para "volver a incursionar con nueva fuerza en el área de innovación y desarrollo". ■

* El tercer autor de la investigación, junto a Pritsch y Cayota, es Carlos Robello. Además de ser docentes de la UDELAR, forman parte del Instituto Pasteur.

Historia de vida

En ambos lados del mostrador

Con poco más de 40 años, Carlos Sanguinetti ha dedicado su vida a la biotecnología desde los más diversos roles: como investigador, enfocó su carrera a la resolución de problemas tecnológicos en el área de la biología molecular. Docente de alma, es el responsable de que Uruguay tenga una maestría en biotecnología desde hace 13 años, y que a partir de 2010 los jóvenes puedan cursar una carrera de grado en el área. Además, creó una de las primeras empresas biotecnológicas del país: ATGen*



Sanguinetti dando clases en el laboratorio de biotecnología de la ORT

CAROLINA PORLEY

—¿CÓMO NACIÓ SU vocación por la biotecnología?

—Empecé estudiando en la Facultad de Medicina en 1986. Entonces no existía la opción de ser biotecnólogo. Pero había otra cosa muy interesante. La facultad tenía un ciclo básico con docentes increíbles, como el "Rayo" Estable y Ruben Cassina, entre otros. Ellos tenían un grupo de discípulos hoy muy reconocidos, como Otto Pritsch y Alfonso Cayota. Ese ciclo básico, que tenía un perfil multidisciplinario, fue muy motivante. Todo fue muy rápido. Cuando estaba en segundo año ya lavaba los pisos en la Cátedra de Bioquímica.

—Este año se crearon en la UDELAR ciclos iniciales optativos en torno a macroáreas que pueden ayudar a despertar vocaciones más híbridas...

—Eso me parece muy bueno. Creo que es fundamental darle tiempo al chico que tiene 18 años a resolver su vocación. Yo no terminé Medicina. Desde muy temprano me fui metiendo en lo que me gustaba. Me ayudó mucho algo que llamamos el "bioquitour". El área de bioquímica de la facultad empezó a tener una muy buena relación con los suecos y los franceses. Los investigadores se iban a formar a esos países. Entonces fueron quedando huecos para cubrir, y yo me fui ganando un lugar. Hasta que el "bioquitour" me tocó a mí y me fui a hacer la maestría a Brasil, en la Fundación Oswaldo Cruz, en Belo Horizonte. No tenía grado, pero me aceptaron.

Primero hice la maestría en inmunología, y luego el doctorado. Al final de mi maestría

conocí a un inglés en el apartamento en el que me quedaba. Resultó ser Andrew Simpson, uno de los científicos más destacados en biotecnología de Brasil, que estuvo al frente de los proyectos de genómica vinculados al cáncer.

Él fue quien me transmitió la vocación por la biología molecular aplicada. Su misión era resolver problemas de la sociedad. Era una persona muy ambiciosa. Entonces yo iba donde Andrew me llevaba. Primero al Oswaldo Cruz y luego al Instituto Ludwig, en San Pablo.

Así se me despertó una vocación muy aplicada. Más que aplicada tecnológica. Me di cuenta de que dentro de la ciencia había problemas tecnológicos para resolver. Mi primera publicación tecnológica estuvo abocada a transformar una técnica de 48 horas en una técnica de 15 minutos con el mismo resultado. Era para ver ADN con nitrato de plata. Algo parecido a revelar una foto.

—En ese caso el problema lo tenía el científico...

—Claro. La ansiedad me llevó a resolverlo.

Esa opción me fue alejando de la lógica de crecimiento dentro de la carrera académica. Aunque esas cosas también se pueden publicar y patentar. De hecho lo vendimos a una empresa. Con lo que me pagaron compré mi primera PC. Fue en 1994.

—Decía que ese perfil tecnológico lo alejó de la carrera científica...

—Claro. Cuando me inserté en la Facultad de Ciencias los investigadores venían con sus cuadernos de laboratorio a mostrarme sus problemas, y ver cómo solucionarlos. Pero eso no implicaba que yo participara

en su línea de investigación. En un momento dejé de hacerme preguntas de ciencia básica, y empecé a hacerme otras.

Entonces, la vocación tecnológica me la despertaron mis colegas. Andrew por un lado, y por otro ver que en el trajín diario de la investigación básica había problemas tecnológicos para resolver.

Los gurises que estaban trabajando conmigo me dijeron un día: "Pará Toto, lo que estamos haciendo acá es que viene alguien con un problema, vos se lo resolvés; y de eso él vive. Y nosotros no publicamos y no cobramos nada. Nos vamos a quedar sin cargo, porque como no publicamos, no nos lo van a renovar". Entonces, resolvimos hacer una empresa. Y esa es la historia de ATGen.

—Ahora vamos a eso. Pero primero, ¿cómo fue el regreso a Uruguay?

—Yo estaba en San Pablo, y el hospital en el que trabajaba recibió la visita de Ricardo Ehrlich. "Qué bien que estés acá", me dijo. Y yo le dije que no, que quería volver a Uruguay. "Y bueno, venite", me dijo. Eso fue en junio de 1996. En julio estaba con las valijas en Tristán Narvaja. Concurse por un cargo de grado 2 en oncología básica en la Facultad de Medicina, y lo gané. Luego concurse en bioquímica en la Facultad de Ciencias y también entré. Si bien tenía un perfil distinto, igual encajé en la Facultad de Ciencias. Fue un momento muy especial. Mario Wschebor estaba en el decanato y Ricardo era el grado 5 en Bioquímica. En Evolución estaba Enrique Lessa. En Virología estaba Juan Arbiza... Había un grupo de gente con el que podía interaccionar bien. Cuando llegué, la facultad estaba discutiendo un proyecto de "Bioquímica y biología aplicada". Wschebor me dio un expediente enorme. Lo leí y me di cuenta de que había que dar a los egresados la posibilidad de adquirir un perfil más volcado a la industria. Era impensable proponerle a nivel de grado. Entonces empezamos a desarrollar la idea de la maestría en biotecnología, una carrera que conjugaba varias facultades de la UDELAR, el INIA, el LATU. No había antecedentes de iniciativas de ese tipo. La maestría salió sin presupuesto y sin institucionalidad. En 1998 me apuré y abrimos las inscripciones. Se anotaron 14 personas. Ya no se podía ir para atrás. Luego, a medida que me fui yendo a la industria, otros tomaron la posta y mantuvieron la maestría, que se fue basificando...

—¿Basificando?

—Adquiriendo un perfil de ciencia más básico y no tan tecnológico. Se fue volviendo a la bioquímica y la biología molecular tradicionales.

—Se dice que ATGen fue "incubada" en la Facultad de Ciencias. Sin embargo en los noventa no se hablaba mucho de incubadoras de empresas a nivel académico...

—Sí, es que no fue tan así. Es algo que todos nos pusimos de acuerdo en repetir. En realidad, fue una "autoincubación".

—¿Es un spin off académico pero no previsto institucionalmente?

—A ver: la coyuntura de la Facultad de Ciencias permitió que eso sucediera, y que a mí no me colgaran. Ricardo era entonces el decano, y yo me había ganado la simpatía, por así decirlo, de investigadores de gran talla. Había iniciado el proceso del Centro Técnico de Análisis Genético, que era reflotar un área en la que había mucho dinero invertido en equipos que estaban subutilizados. Hasta ese momento los equipos se ponían en la órbita de un investigador. Entonces había quienes accedían a ellos y quienes no. Nosotros cambiamos eso, administrando los equipos con una lógica distinta, más empresarial. Ese sistema no sólo funcionó y se autosustentó, sino que sirvió mucho para las investigaciones en marcha, porque los científicos accedían a una herramienta técnica fundamental. Haber cambiado eso me dio credibilidad en la Facultad de Ciencias, donde había quienes me consideraban un tecnólogo de porquería, y quienes veían que hacía cosas que servían.

—¿Alquilaban los equipos con el técnico?

—Más que eso. Les solucionábamos pro-



blemas a los investigadores. El investigador venía y decía que tenía esta secuencia y que no sabía qué era. Nosotros se la resolvíamos.

Les cobrábamos a los investigadores de la propia facultad, a los de otras facultades y también a otras instituciones como el INIA. Era como un centro de revelado. Los investigadores sacaban sus fotos y nosotros se las revelábamos. Provocamos terrible transformación. Fijate que hasta ahí la UDELAR no tenía cargos técnicos. Había investigadores y administrativos, no técnicos de laboratorios. Y eso es un cambio conceptual importante.

—¿Y ATGen cómo nace?

—Nos propusimos vender ese tipo de servicios a la industria. Entonces diseñamos una estrategia. Primero que nada acordamos no vender asesoramiento. Porque el asesoramiento se vende una sola vez. Vamos a poner lo que sabemos hacer en una cajita, dijimos. Vendemos la cajita y cuando se acaba compran otra.

Le propusimos a la facultad montar la empresa desde el laboratorio, trabajando durante el tiempo ocioso de los equipos, y el 10 por ciento de la facturación iba para la Universidad.

Nos pusimos de acuerdo, el CDC votó el proyecto, y así surgió ATGen en 2001.

—¿Y cómo les fue?

—Bien. Empatábamos económicamente y generábamos más puestos de trabajo. En 2003

recibimos apoyo del Programa de Desarrollo Tecnológico (PDT), que nos permitió sacar nuevos productos e incorporar el área comercial. Hasta ahí era todo muy amateur. En 2005 la demanda local creció. ATGen fue generando confianza en el mercado, ya los laboratorios no querían usar nuestros kits para trabajar ellos, sino que preferían tercerizarnos el servicio. Eso nos consolidó como una firma proveedora de servicios a nivel local, y exportadora de kits. Entonces dimos otro salto, que fue la incorporación de ATGen a Celsius. La gente del laboratorio asumió la dirección ejecutiva de la empresa. Yo me salí de ese lugar, y eso fue clave para el crecimiento de la empresa. Hoy ATGen se llama ATGen Diagnóstica.

—¿Y ahí volvió a la academia, como coordinador de la licenciatura de la ORT?

—Sí. Era una idea que tenía en la cabeza hacía tiempo. La empecé a discutir en la UDELAR y no tuve receptividad. En 2007 la Facultad de Ciencias me pidió que me fuera. Yo tenía un cargo de muy pocas horas, pero era un cargo de titular, entonces estaba bloqueando el crecimiento de otra gente que con ese mismo cargo podía llegar a ser full time. Acepté, pero les propuse que me mantuvieran como docente libre de la facultad, para poder seguir dando clases en mis cursos. La facultad al principio no me contestó. Luego me dijeron que precisaban un currículum para evaluar si podía dar clases. Desde que empe-

Kit para el mal de Chagas El fruto de las sinergias

EN BIOTECNOLOGÍA, LA estrategia pasa por buscar alianzas: asociaciones público-privadas, entre centros de investigación (UDELAR, Pasteur, INIA, LATU), y de éstos con la industria. Así, el laboratorio Celsius tiene parte de sus recursos humanos o equipamientos en el Instituto de Higiene de la Facultad de Medicina, otros instalados en el Pasteur (donde también están presentes los laboratorios Santa Elena y Clausen), y otros en el Polo Tecnológico de Pando de la UDELAR.

Según explicó Sanguinetti, Celsius "tiene tres patas": una de biología molecular (ATGen), otra de inmunodiagnóstico —que es Diagnóstica, instalada en el Polo Tecnológico de Pando—, y otra de medicamentos biotecnológicos que está físicamente en el Pasteur, con técnicos y equipos pertenecientes al laboratorio nacional. Se están desarrollando tres biomedicamentos, uno de los cuales está listo (el primero totalmente desarrollado y fabricado en Uruguay) y será industrializado en una nueva planta que está construyendo el laboratorio.

En Pando, Celsius desarrolla y fabrica kits de inmunodiagnóstico para exportación, y ha empezado a fabricar el kit para el diagnóstico del mal de Chagas, una enfermedad con gran presencia en Brasil, Venezuela y otros países de la región (de Uruguay está erradicada). Provocado por la picadura de la vinchuca, el Chagas es difícil de diagnosticar y suele afectar a los sectores más pobres.

"El kit de Chagas es un buen ejemplo de cómo se articulan las tres patas. En él utilizamos el conocimiento molecular de ATGen para construir un recombinante, que se genera en el Pasteur, que es la base para los kits que se fabrican en el Polo de Pando", explicó Sanguinetti. ■

cé con las clases, en 1998, y hasta 2007 estuve nominado todos los años a mejor docente del año. Quería mantener eso. Para mí fue muy dura la respuesta de la facultad.

—A esa altura estaba alejado de la investigación...

—No tanto. Estaba alejado de la generación de preguntas básicas. Pero lo que hacía era ciencia también.

—Estaba alejado de la lógica de la carrera académica...

—Eso fue lo que me pasó. Igual en este momento tengo algunas publicaciones que valen, aun en esa lógica. Ahora, evidentemente hay un enfrentamiento entre la carrera clásica de investigador y esta carrera más tecnológica y aplicada.

Un día me encontré en el LATU con Julio Fernández, decano de desarrollo académico de la ORT, y desempolvé este proyecto de la licenciatura. Me dijo que en la ORT lo tenían en mente desde hacía años, pero que les faltaba el socio. Al otro día empezamos a trabajar. Construimos un laboratorio muy bien equipado, y hoy tenemos 60 alumnos y nos va muy bien. Quiero resaltar que también tuvimos apoyo de la ANII.

—La escasez de recursos humanos ha sido señalada como uno de los principales cuellos de botella para el desarrollo de la biotecnología en Uruguay.

—Sí, eso es así. Pero fijate que hoy hay un contexto muy especial. Se instaló el Instituto Pasteur, viene el Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM), crece el Instituto de Investigación Biológica Clemente Estable, y crecen los recursos humanos en áreas vinculadas. Si te fijás la planilla de docentes de la carrera, los docentes vienen del INIA, del Pasteur, del LATU. Todos investigadores que, en su gran mayoría —el 80 por ciento—, no son full time de la UDELAR, o directamente no están allí. Vienen de otros centros de investigación, o de la industria. Otros del exterior. Incluso tenemos la idea de reclutar gente del exterior en áreas que necesitan ser desarrolladas, como la bioinformática y la microbiología.

El otro día estaba leyendo una consultoría sobre la posibilidad de hacer genómica en Uruguay, y la verdad es que tenemos muy poca gente capacitada. Tenemos la imagen de que en el área biológica hay muchas capacidades, pero es un error garrafal. Estamos formando gente pero no tenemos masa crítica, ni cerca. Comparando con otras áreas, en biología hay más investigadores, pero esos investigadores están en áreas muy básicas. Yo no tengo nada contra eso, pero cuando mirás áreas aplicadas de la biología no tenés nada.

La bioinformática no tiene gente. Hugo Naya me decía que Uruguay tiene una sola persona capaz de analizar un transcriptoma. Un transcriptoma es toda la información que llega del secuenciado de un genoma entero.

El otro problema, además de la gente capacitada, es que faltan preguntas. La industria biotecnológica está poco desarrollada porque no surgen los problemas. Ahora, si metemos nuevos recursos humanos a la industria, van a surgir las preguntas. La cabeza de biotecnólogo —que reúne biología e ingeniería con misión de servicio— brilla por su ausencia. Luego están los que se fueron de la academia para volcarse a la industria, y hoy están en Celsius, Santa Elena, Clausen... y algunas otras firmas. Eso no puede depender de las personalidades. Volvemos al principio, hay un problema de recursos humanos que espero cambie cuando egresen los primeros biotecnólogos.

Creo en el país agointeligente, pero pienso que va a demorar un poco, porque el perfil de los veterinarios y de los agrónomos que formamos no está orientado a la búsqueda de soluciones biotecnológicas para las necesidades de las cadenas agroindustriales. ■

* Fundador de ATGen, empresa especializada en la fabricación de kits en biología molecular aplicada al diagnóstico genético. Asesor científico de Celsius y coordinador de la Licenciatura de Biotecnología de la ORT.