

LAS BACTERIAS

como vehículo

para la administración

de medicamentos

Por Catherine Jewell,
División de Comunicaciones
de la OMPI

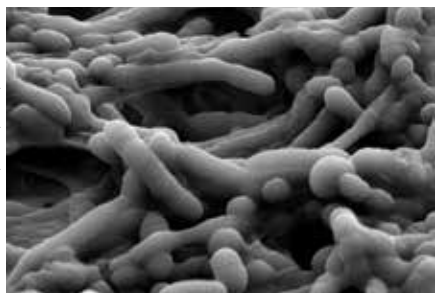
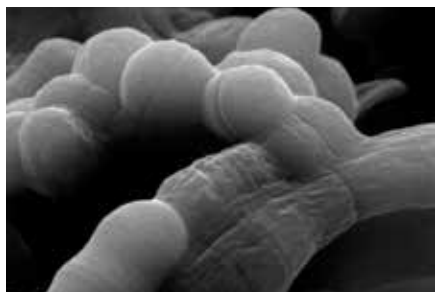
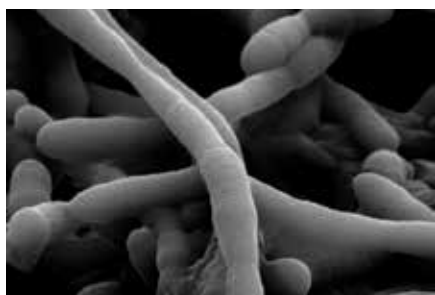


Foto: Daniel Nunez, INRA, Paris, Francia

La tecnología básica de *ActoGeniX*, TopAct™, fue desarrollada por científicos de la Universidad de Gante en 1994 y se patentó por primera vez en 1996. La tecnología TopAct™ permite transformar la bacteria alimentaria no patógena *Lactococcus lactus* en un vehículo para administrar una proteína terapéutica capaz de desencadenar un proceso curativo en el organismo.

ActoGeniX, una pequeña empresa belga de biotecnología, está abriendo nuevos caminos en el desarrollo de una nueva clase de medicamentos para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, inmunológicas y metabólicas (como la diabetes de tipo 1) que afectan a millones de personas. Fundada en 2006 a partir de investigaciones llevadas a cabo en la Universidad de Gante y el Instituto de Biotecnología de Flandes (VIB), la tecnología de *ActoGeniX*, conocida como Actobiotics™, promete revolucionar el tratamiento de esas enfermedades crónicas. Emil Pot, Consejero Jurídico General de *ActoGeniX*, explica cómo funciona la tecnología y por qué la propiedad intelectual (P.I.) es tan importante para el crecimiento de la actividad de la empresa.

ACTOBIOTICS™: LA PROMESA DE UN TRATAMIENTO MÁS EFICAZ

La tecnología básica de *ActoGeniX*, TopAct™, fue desarrollada por científicos de la Universidad de Gante en 1994 y se patentó por primera vez en 1996. La tecnología TopAct™ permite transformar la bacteria alimentaria no patógena *Lactococcus lactus* en un vehículo para administrar una proteína terapéutica capaz de desencadenar un proceso curativo en el organismo. Mediante complejas técnicas de ingeniería genética, se retira un gen esencial para la supervivencia de la bacteria fuera del cuerpo y se sustituye por otro que contenga el código (o fórmula) que permite segregar la proteína terapéutica deseada. De ese modo, se produce el denominado ActoBiotic™. «Fundamentalmente manipulamos las bacterias aptas para consumo alimentario que se han utilizado durante miles de años en la fabricación de quesos e introducimos en ellas un código con una proteína terapéutica. Cuando el paciente ingiere la bacteria, se inicia la producción de la proteína terapéutica de interés», explica el Sr. Pot. «Tiene aplicaciones muy amplias y, en principio, puede utilizarse para cualquier polipéptido basado en ADN, por ejemplo, antígenos, alérgenos, citoquinas y anticuerpos».

VENTAJAS DE LA TECNOLOGÍA

Esta tecnología pionera ofrece posibilidades muy interesantes para el tratamiento de un amplio espectro de enfermedades. ActoBiotics™ puede tomarse por vía oral y es más seguro y eficaz que los medicamentos inyectables. «La gran ventaja que ofrece es que, al administrarse por vía oral, la medicación puede dirigirse específicamente a las zonas afectadas de forma localizada. Por ejemplo, si el paciente tiene úlceras bucales consecuencia de un tratamiento de radioterapia, el medicamento puede administrarse directamente en la zona inflamada, en lugar de administrarse de forma sistémica, evitándose, así, una gran cantidad de efectos secundarios. «Es muy seguro», explica el Sr. Pot.

«Nuestro método de trabajo se diferencia del de otras empresas de biotecnología en que, mientras éstas desechan las bacterias una vez aisladas las proteínas terapéuticas, nosotros nos deshacemos de las proteínas y nos quedamos con las células



bacterianas manipuladas, que actúan como vehículos capaces de transportar distintos medicamentos a una zona concreta que deba tratarse».

La producción de ActoBiotics™ es muy barata, comparada con la de otros productos biológicos que pueden conllevar procesos complejos y costosos. «Simplemente fermentamos, cultivamos y formulamos las bacterias, ya sea en forma de cápsulas para su administración por vía entérica o como enjuague para aplicaciones bucales», señala el Sr. Pot.

¿QUÉ PAPEL DESEMPEÑA LA PROPIEDAD INTELECTUAL?

La propiedad intelectual ha sido un elemento fundamental de nuestra estrategia empresarial desde el principio. Durante la fase de incubación de la empresa, cuando los esfuerzos se centraron en ampliar las aplicaciones de la tecnología, se hizo hincapié en garantizar una protección adecuada de la propiedad intelectual. Cuando se presentó en 2006, ActoGeniX ya poseía 12 familias de patentes que englobaban diferentes aspectos de su tecnología. «Cuando decidimos que la tecnología estaba suficientemente madura como para conseguir financiación suficiente, ya teníamos 12 familias de patentes. Eso es mucho para una empresa derivada».

No obstante, gracias a esa estrategia la empresa pudo atraer la financiación necesaria para seguir adelante. «Esa sólida cartera de patentes fue decisiva para obtener una primera inyección importante de financiación, que ascendió a 30 millones de euros». Siete años después, la empresa cuenta con unas 32 familias de patentes que incluyen más de 150 patentes concedidas de forma individual en los principales mercados del mundo (China, Europa, el Japón y los Estados Unidos, entre otros) y unas 50 solicitudes de patentes pendientes.

«La gestión de la propiedad intelectual es un aspecto muy importante de la estrategia comercial de la empresa, dado que estamos elaborando productos farmacéuticos basados en una plataforma singular para la administración oral de proteínas y anticuerpos terapéuticos que normalmente se administran por vía inyectable. Para poder mantener nuestra ventaja competitiva y crear valor para nuestros accionistas es fundamental contar con una estrategia eficaz de gestión de la propiedad intelectual », explica.

ACUERDOS CON LAS GRANDES EMPRESAS FARMACÉUTICAS

Desarrollar un medicamento y someterlo a los ensayos clínicos pertinentes y demás procedimientos hasta obtener autorización para su comercialización puede llegar a costar más de mil millones de dólares. «El desarrollo clínico de medicamentos requiere mucho dinero, por lo que hemos tenido que asociarnos a las grandes empresas farmacéuticas. Damos mucha importancia a la gestión de la propiedad intelectual, lo que respalda nuestra

estrategia comercial a la hora de llegar a acuerdos fructíferos de colaboración con esas empresas».

Ese enfoque ya está dando frutos. En noviembre de 2012, ActoGeniX formalizó un acuerdo de colaboración en materia de investigación con Merck (conocida como MSD fuera de los Estados Unidos y el Canadá) para desarrollar anticuerpos para un tratamiento no desvelado mediante el uso de ActoBiotics™.

Un año después, en diciembre de 2013, la empresa aunó fuerzas con Stallergenes, líder mundial en inmunoterapia alérgica, para crear y comercializar nuevos medicamentos contra la alergia basados en su tecnología. Con un valor estimado en 170 millones de euros, esta alianza promete mejorar considerablemente la eficacia de los tratamientos contra los alérgenos de interior (ácaros, polvo, etc.) y de exterior (abedul, ambrosía, gramíneas), así como contra las alergias alimentarias utilizando una dosis menor de alérgenos. «En Stallergenes creen de verdad que nuestra tecnología puede aplicarse en el campo de la alergología», afirma el Sr. Pot.

Según el acuerdo alcanzado, ActoGeniX utilizará su tecnología para crear y suministrar productos clínicos candidatos que expresen y secreten distintos alérgenos para tratar algunas de las alergias más prevalentes. Si Stallergenes opta por cualquiera de esos productos candidatos, tendrá derechos plenos y exclusivos sobre su desarrollo y comercialización mundial. Según una nota de prensa publicada por la empresa, ActoGeniX podrá recibir pagos por objetivos cumplidos y pagos escalonados por regalías sobre las ventas netas futuras de los productos.

«Sin una cartera sólida de propiedad intelectual, nunca podríamos alcanzar esos acuerdos ni conseguir la financiación que necesitamos para seguir avanzando», señala el Sr. Pot.

UNA ESTRATEGIA DE PROPIEDAD INTELECTUAL DE MÚLTIPLES CAPAS

ActoGeniX ha tomado todas las precauciones necesarias para proteger su propiedad intelectual. «Hemos adoptado una estrategia de capas múltiples. Cada producto está protegido por varias patentes que protegen diferentes aspectos de nuestra tecnología. Ello significa que cualquiera que quiera copiar nuestro producto infringirá un montón de patentes y tendrá que invalidar toda una serie de patentes en los tribunales. Para todos nuestros posibles socios es fundamental que tengamos una propiedad intelectual muy sólida. Sin ello, no estarían dispuestos a invertir tanto dinero en la empresa», explica.

En un mercado tan competitivo, la supervivencia de ActoGeniX depende de su capacidad para estar permanentemente en la vanguardia en el desarrollo de su tecnología. Las primeras patentes de la tecnología expirarán en 2016, y la capacidad de la empresa para llegar a acuerdos de concesión de licencias de alto valor depende de que siga desarrollando y protegiendo permanentemente su tecnología. «Tratamos de presentar

constantemente solicitudes de patentes para ampliar la protección de los productos. En el ámbito del desarrollo farmacológico, puede tardarse entre ocho y diez años en desarrollar un producto. Eso significa que una parte considerable de la vida de la patente se consume sin haber obtenido ningún beneficio. Por eso es importante seguir solicitando patentes de los nuevos avances, de forma que puedan recuperarse las enormes inversiones realizadas», explica el Sr. Pot.

EL CONOCIMIENTO ESPECIALIZADO DEL SISTEMA DE P.I. RESULTA ESENCIAL

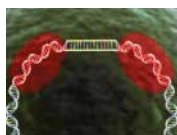
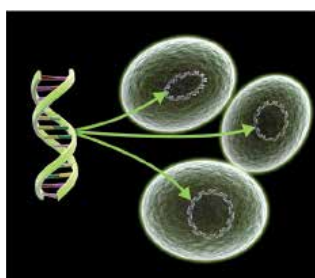
«Entender correctamente el sistema de propiedad intelectual resulta esencial, dado que hay que asegurarse de que todas las estrategias de productos futuros contemplan la protección de la propiedad intelectual. También hay que tomar decisiones importantes con relación a los territorios en que se solicitarán y validarán las patentes, a fin de asegurar que se mantiene una protección adecuada de la propiedad intelectual», dijo, subrayando la importancia de asignar la responsabilidad de la gestión de la propiedad intelectual a un profesional calificado en la materia.

ESTRATEGIA DE INNOVACIÓN COLECTIVA

Como pequeña empresa con tan sólo 22 empleados, ActoGeniX vive de la innovación colectiva. «La innovación colectiva es muy importante para nosotros, porque no lo hacemos todo en casa», señala el Sr. Pot. «Nos consideramos expertos mundiales en el campo de la ingeniería genética, por lo que mantenemos esta tecnología básica dentro de la empresa, pero el trabajo relacionado con los estudios preclínicos o los estudios de toxicidad lo subcontratamos a otras empresas que tienen mucha más experiencia que nosotros y pueden hacer el trabajo con mayor rapidez. En ese sentido, la innovación colectiva nos ahorra tiempo y dinero,

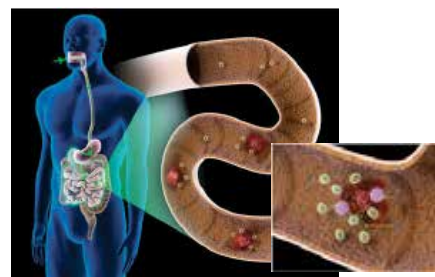
EL CONCEPTO DE ACTOBIOTICS™

Manipulación mediante ingeniería genética de Lactococcus para crear un ActoBiotic™ por inserción cromosómica de uno o varios genes



Sistema de contención que impide la supervivencia de las bacterias secretadas fuera del organismo

El paciente toma por vía oral cápsulas recubiertas con Actobiotic™ liofilizado



ActoBiotic™ se libera en el intestino y secreta localmente el tratamiento en el sitio de la enfermedad

Foto : ActoGeniX

pero el reto, naturalmente, es cerciorarse de que se firman contratos que garanticen nuestros derechos de propiedad intelectual y nos aseguren todo el derecho a utilizar a nuestra discreción cualquier resultado del trabajo realizado. Con la propiedad intelectual siempre estás mirando a la vuelta de la esquina».

EL PCT: EN APOYO DE LAS PYMES

ActoGeniX es una pequeña empresa con alcance mundial que utiliza el Tratado de Cooperación en materia de Patentes (PCT) para presentar sus solicitudes de patente a nivel internacional. «El PCT nos permite ganar tiempo para determinar si realmente vale la pena solicitar una patente a nivel nacional. Esto puede resultar costoso, por lo que el PCT nos brinda un tiempo valioso y un ahorro de costos».

DESAFÍOS

Si bien la estrategia de uso intensivo de la propiedad intelectual de ActoGeniX es fundamental para su estrategia comercial, la obtención de recursos financieros suficientes para la presentación y validación de las patentes es un constante desafío. «Es muy importante educar a los gerentes de la empresa y los inversores acerca de la importancia de la propiedad intelectual para una empresa innovadora, de manera que liberen fondos suficientes para presentar solicitudes y mantener la cartera de patentes de la empresa», afirma.



Consejos para las empresas innovadoras:

- Asignar la responsabilidad de la gestión de la propiedad intelectual a un especialista
- Reforzar los conocimientos internos en materia de propiedad intelectual
- Mantenerse al corriente de las últimas novedades en materia de leyes y reglamentos de propiedad intelectual
- Instruir a los gestores e inversores sobre la importancia de la propiedad intelectual para proteger las tecnologías básicas y asegurar acuerdos de concesión de licencias de alto valor
- Mantener una adecuada protección de la propiedad intelectual en los mercados fundamentales
- Destinar fondos suficientes para la presentación de solicitudes y el mantenimiento de una cartera de patentes
- Conocer los efectos de las demandas basadas en acusaciones de infracción, incluidas las de los secuestradores de patentes

Los desafíos externos se refieren a la necesidad de un entorno más favorable para las Pymes. Los incentivos fiscales y la necesidad de las empresas de poder adquirir los derechos de propiedad intelectual a un costo razonable y ejercer efectivamente sus derechos son formas importantes en que los gobiernos pueden apoyar a las pequeñas empresas», opina el Sr. Pot.

La calidad de las patentes es otra área fundamental de preocupación, dada la creciente amenaza de los secuestradores de patentes. Los encargados de la formulación de políticas «tienen que estar seguros de que la calidad de las patentes mejora y que cada vez existe una mayor seguridad jurídica. Las empresas innovadoras jóvenes dependen en gran medida de las patentes y pueden enfrentarse a consecuencias devastadoras bajo la amenaza de un pleito perjudicial o si sus patentes son invalidadas por un tribunal», explica. Muchos de los retos relacionados con la propiedad intelectual a que se enfrentan las Pymes, en su opinión, podrían abordarse a través de más y mejores programas de formación para las Pymes sobre sensibilización en materia de propiedad intelectual, mejora de la gestión de los activos intelectuales y creación de oportunidades para colaborar con funcionarios especializados en propiedad intelectual.

Además de la necesidad de abordar la calidad de la patentes, «existen prácticas y normas de todo tipo que presionan al presunto infractor para llegar a un acuerdo económico con el

secuestrador de patentes», señala el Sr. Pot. Tomemos, por ejemplo, una empresa farmacéutica que, después de obtener la aprobación para comercializar un producto que puede rendir muchos miles de millones de dólares, recibe una carta de un secuestrador de patentes que alega una infracción y amenaza con emprender acciones judiciales a menos que se paguen unos jugosos derechos de licencia (del orden de cientos de miles de dólares). En esas circunstancias, explica, el presunto infractor es probable que llegue a un acuerdo extrajudicial en lugar de retrasar la introducción de su producto en el mercado y hacer frente a la incertidumbre relacionada con un proceso judicial largo y complejo. «Todo esto ejerce presión sobre el presunto infractor y favorece al secuestrador de patentes. Deben establecerse incentivos para que a los secuestradores de patentes les resulte menos favorable presentar demandas, pero en la medida en que no se condene en costas a los secuestradores cuando pierden, es poco probable que cambie la situación».

EL FUTURO

Con varios productos en las primeras fases de la investigación clínica, la empresa está buscando socios que puedan ayudarla a desarrollar, ampliar y comercializar su gama de productos. «Hay una gran cantidad de tratamientos que podemos abordar pero sólo disponemos de un tiempo y un dinero. Podríamos asociarnos con empresas para desarrollar terapias para alergias, enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide y diabetes de tipo 1, mientras que nosotros nos centramos en desarrollar la terapia para la enfermedad inflamatoria intestinal».

A medida que aumenta la incidencia de las enfermedades no transmisibles, también lo hace la necesidad de tratamientos más seguros y eficaces. Como pionera y protagonista indiscutible en la administración de una nueva clase de medicamentos biológicos administrados por vía oral, que actúan localmente, las perspectivas de ActoGeniX parecen muy prometedoras. La propiedad intelectual ha desempeñado un papel fundamental en la creación de la empresa y en fomentar el desarrollo constante de su tecnología. La propiedad intelectual continuará, sin duda, definiendo la trayectoria de la empresa y ayudará a satisfacer las necesidades médicas de tratamientos mejores y más eficaces para una amplia gama de enfermedades crónicas. ♦