

De los canales iónicos al ojo seco. Una pequeña historia de emprendimiento con final feliz

Carlos Belmonte

Catedrático de Fisiología General y Especial, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Miguel Hernández.

Antonio García-García, uno de esos amigos incondicionales a los que resulta difícil negar algo, me pidió no hace mucho escribir un relato corto para AFT, en el que contara una de mis incursiones en la “investigación traslacional.” Me he decidido por la penúltima aventura emprendida en tan accidentado territorio, con la esperanza de que pueda entretener un rato a esos colegas que, además de enfrentarse al reto de conseguir descubrimientos importantes, pretenden convencer a la sociedad de que su trabajo sirve también para algo “útil de verdad”.

Pertenezco a una generación ya proveya, que eligió el cultivo de la Ciencia como una vocación casi sacerdotal, inspirada en la visión cajalana de que la investigación científica es, antes que nada, una fuente de inmensa satisfacción íntima, por lo que sus practicantes no deben buscar, en **frase de Cajal**, “el fácil aplauso de las multitudes” ni esperar recompensas económicas. Para la gente con tal bagaje a la espalda, admitir el enfoque utilitarista que los gestores políticos de la ciencia han intentado introducir gradualmente en la investigación pública no ha resultado fácil y menos aún, hacerlo realidad. En ese terreno, la investigación biomédica tiene cierta ventaja ya que, en ella, la posibilidad de que sus descubrimientos repercutan beneficiosamente en la salud está siempre presente, lo que hace más sencillo intentarlo. Aun así, para muchos

investigadores tratar con un mundo en el que el éxito solo se mide en dinero resulta desconcertante y no siempre se compadece con los exigentes valores éticos de la Ciencia. Sin embargo, no es justo desdeñar las sólidas razones sociales y económicas que apoyan, cada día con mayores evidencias, la necesidad de que la Ciencia “baje al barro” y ayude a solucionar algunas de las apremiantes demandas del mundo real todavía sin resolver.

Aceptando esa premisa, ya desde los años 80 mi grupo de investigación ha intentado patentar sus hallazgos científicos, cuando vislumbraba en ellos una posibilidad realista de aplicación comercial. El final práctico de muchas de esas iniciativas no ha sido demasiado exitoso, debido a la inexperiencia, falta de recursos y, sobre todo, a una dedicación insuficiente en la

etapa más esencial del recorrido: convertir el descubrimiento experimental en un producto final comercialmente viable; tarea larga, difícil y sobre todo, alejada de los intereses y capacidades habituales del científico. La historia que cuento abajo muestra, como contraste esperanzador, la posibilidad de que un desarrollo algo menos convencional de esa tarea, lleve finalmente a lograr introducir con éxito el resultado de un descubrimiento científico en el mercado farmacéutico.

En el año 2010 demostramos experimentalmente que las fibras nerviosas sensibles al frío de la córnea, descubiertas por nosotros años antes, detectaban descensos minúsculos de temperatura gracias a la abundante expresión del canal iónico termosensible TRPM8. Su anulación por manipulación genética en ratones, silenciaba la normalmente continua actividad espontánea de esas fibras corneales y reducía a la mitad la secreción lagrimal basal. Estos datos sugerían que el disparo de las mismas, dependiente del TRPM8, mantenía, de modo reflejo una producción constante de lágrimas. Descubrimos también que las caídas de temperatura corneal causadas por una mayor evaporación de la película lagrimal cuando hay cambios ambientales (sequedad, corrientes de aire), modificaban la actividad de esas fibras de frío. Propusimos, por fin, que las terminaciones nerviosas de frío en las mucosas actúan también como sensores de la desecación, postulando la existencia en los mamíferos, de un sistema de regulación neural que mantiene estable la humedad de las mucosas corporales expuestas al medio ambiente. Tras confirmar nuestras observaciones en humanos, publicamos los datos en *Nature Medicine*. Antes, protegimos con una patente la posibilidad de modular la secreción lagrimal o salivar

con fármacos que actúen sobre el canal TRPM8, a fin de tratar patologías como el ojo seco, o la sequedad bucal, que afectan a en el mundo a casi mil millones de seres humanos.

La tramitación de esa patente, propiedad legal de la Universidad Miguel Hernández, seguía más de un año después, su cansino curso. Un día recibí desde Barcelona la llamada de un autodefinido emprendedor, que me dijo haber descubierto nuestra patente buceando en Internet. Atraído por sus posibilidades de desarrollo, había seguido el rastro hasta dar conmigo como primer inventor. Me propuso ocuparse del desarrollo y explotación de la patente y le pedí que viniera a Alicante para discutirlo personalmente. Un par de días después aparecía en mi despacho un muchacho joven, ataviado con su seguramente mejor traje, llamado Patrick Tresserras. Sorprendido, le pregunté qué edad tenía y me contestó que 27 años, añadiendo que no me lo había dicho antes por miedo a que no le tomara en serio... había estudiado ciencias empresariales y trabajado en una empresa químico-farmacéutica. En las dos horas siguientes, me explicó pormenorizadamente su intención de encontrar un fármaco nuevo para el tratamiento del ojo seco y desarrollarlo hasta el ensayo clínico, para explotarlo luego comercialmente, fundando una compañía. La idea de usar un agonista de TRPM8 que estimulara la secreción lagrimal le había impresionado y me proponía que lleváramos adelante a medias el proyecto. Me divertí y atrajo la combinación de seriedad y análisis sólido, con el entusiasmo que transmitía al describir su plan, aunque le dejé claro que ser responsable de una compañía y tener que preocuparme de su gestión estaba muy lejos de mis intenciones futuras. Me aseguró de inmediato (y así lo cumplió

hasta el final) que él se encargaría de todos los trámites legales y de gestión, así como de buscar financiación y echar a andar la compañía. Tenía unos pequeños ahorros para cubrir sus gastos iniciales y sólo me pedía que le ayudara en los aspectos científicos y médicos del desarrollo del fármaco que eligiéramos. Me lo llevé a comer y al terminar montó en un antiguo coche de aire estudiantil y regresó a Barcelona con su propuesta aceptada.

En los días siguientes, Patrick se puso manos a la obra y creó una spin-off, con la UMH y yo mismo como socios, a la que llamamos Avizorex Pharma, SL. En unos meses ésta había negociado la licencia de la patente con la UMH, extendiéndola a todo el mundo y obtenido varios apoyos financieros públicos y privados para empezar el trabajo. Logró igualmente co-financiación pública para la parte experimental del ensayo de potenciales agonistas en nuestro laboratorio en Alicante, la contratación de un experto en farmacología ocular e incluso algunos premios para Avizorex y él mismo por el rápido avance de su proyecto empresarial. La asociación entre el profesor mayor y el emprendedor joven funcionaba plenamente. Manteníamos contactos muy frecuentes y cordiales, en los que me consultaba las alternativas posibles a los problemas que le iban surgiendo, cuando lo creía necesario. Pero ambos teníamos claro que él era el CEO de Avizorex con todas sus consecuencias y yo me mantuve en mi papel de socio, amigo y consejero cuando era necesario. Tras lograr incorporar un fondo español de inversiones como accionista y tras decidir la molécula adecuada, a la que llamamos AVX-12, la compañía desarrolló una formulación para administrarla como colirio e iniciar los tests regulatorios preclínicos de tolerancia y toxicidad. Patrick se rodeó de un pequeño equipo, que se apretaba en una reducida oficina del Parque Científico de Barcelona

y fichó a una Organización de Investigación por Contrato (CRO) encargada de desarrollar el estudio clínico del AVX-12 en humanos. Tras algunas gestiones con los responsables de la Agencia Española del Medicamento en las que participé, ésta nos autorizó a llevar adelante un estudio clínico Fase 1/2a. Disponíamos ya de resultados positivos de seguridad y Patrick y yo volamos a San Francisco para llevar a cabo una maratónica serie de entrevistas con fondos de inversión y compañías farmacéuticas de todo el mundo. Pese a la buena acogida que nos dispensaban, todas preferían esperar a disponer de los resultados clínicos de nuestro ensayo antes de implicarse. La multiplicación de gastos con la puesta en marcha del estudio y los retrasos que se produjeron amenazaron financieramente a la compañía cuando estábamos muy cerca del final. Afortunadamente, un pequeño grupo de amigos personales vino al rescate con una inversión adicional. Al fin, los resultados del ensayo clínico fueron buenos y Patrick se lanzó a negociar el futuro de Avizorex con los contactos que habíamos hecho en USA. Pocos meses después cerrábamos su venta a una compañía farmacológica norteamericana por una muy considerable cantidad de dinero inicial, pagos diferidos y participación en los eventuales beneficios.

Los avatares de esta experiencia empresarial, no difieren mucho, a grandes rasgos, de los que han acompañado a intentos semejantes protagonizados por otros investigadores científicos. Lo que hace distinta a esta aventura y por ello digna de ser contada, es que la iniciativa partió de un emprendedor joven, con ambición por triunfar y volcado en su sueño, que fue quien nos buscó y no a la inversa. Creo que ese ha sido, precisamente, el factor que la condujo al éxito.

Mencionaba arriba lo difícil y poco atrayente

que nos resulta a los científicos compaginar la investigación con el largo y complicado proceso de transformar el descubrimiento en un producto de utilidad comercial. Temo que, al menos en el desarrollo de nuevos fármacos, la búsqueda de compañías farmacéuticas o de potenciales inversores interesados en el desarrollo de nuevas patentes, no va evitar al científico tener que llevar en solitario al menos parte de ese proceso, pues esos fondos y compañías establecidas prefieren disponer de datos clínicos sólidos, antes de embarcarse en el azaroso proceso de desarrollar un nuevo producto.

En tiempos recientes están surgiendo iniciativas de mecenas y fundaciones privadas o públicas para apoyar a emprendedores que buscan desarrollar sus nuevas ideas o productos propios. Sugiero que identifiquen también a jóvenes bien formados empresarialmente, con vocación emprendedora y ambición por el éxito, a los pidan buscar y descubrir por sí mismos, como en la pequeña historia contada aquí, a científicos ya consolidados, con ideas y patentes atractivas sin explotar, a los que convencer de que ellos son las personas más decididas y necesarias para sacar adelante sus proyectos.