

Territorio **Biosalud**

Ecosistema de Innovación K-node



Madrid
K·node
knowledge-based
innovation ecosystem

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid



Entrevista a Marta Ruiz Ortega

Diagnóstico enfermedad renal.

La Dra. Marta Ruiz Ortega, es Profesora Titular de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), tras un contrato postdoctoral del Programa Ramón y Cajal. El grupo UAM-INMUREN (Mecanismos celulares en enfermedades renales e hipertensión) se sitúa en el laboratorio de Patología Renal y Vascular

del Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz.

La Dra. Marta Ruiz Ortega lleva más de 15 años dirigiendo este grupo de investigación en biomedicina centrado en el estudio de patologías cardiovasculares y renales.

1 **Ámbito de especialización de trabajo a nivel científico.** 1/3

¿Puedes hablarnos de tu trayectoria en el ámbito científico en el que estás especializada?

Por ponernos en situación, hoy en día **la enfermedad renal crónica no tiene cura**, los fármacos que se utilizan sólo consiguen retardar la progresión de la enfermedad, pero para muchos enfermos renales crónicos ese tiempo se acaba, llega un momento en que sus riñones dejan de funcionar con consecuencias fatales. Ante esta situación, tienen dos opciones en cuanto al tratamiento: un tratamiento renal sustitutivo, que puede ser hemodiálisis (es una máquina externa) o diálisis peritoneal (a través de unas bolsas de diálisis y un catéter colocado en el peritoneo del paciente) ambos métodos reemplazan la función del riñón, pero con ventajas o inconvenientes que hay que valorar en cada caso. La otra opción es el trasplante renal (no todos los pacientes son candidatos para trasplante y a veces tienen que esperar un tiempo necesitando mientras las terapias de reemplazo comentadas anteriormente).

Nuestro laboratorio lleva varios años investigando los mecanismos moleculares implicados en el daño renal, con el fin de **encontrar nuevas dianas terapéuticas, que mejoren los tratamientos actuales**. Realizamos investigaciones preclínicas utilizando cultivos celulares, modelos de experimentación animal y muestras biológicas (suero, células o biopsias) provenientes de pacientes con diversas enfermedades renales, ya que existen muchas patologías diferentes. Pertenece a una red de investigación cooperativa de investigación en enfermedades renales REDINREN, financiada por el Instituto de Salud Carlos III que aborda el estudio de estas enfermedades formada por expertos de nuestro país en este campo e incluye tanto investigadores básicos, como nosotros, como grupos con amplia experiencia en la práctica clínica. Tenemos varios proyectos en marcha en colaboración con otros grupos de REDINREN, investigando enfermedades renales de origen genético, como la poliquistosis, o de origen inmune, o asociadas a la diabetes e hipertensión. Aunque **son enfermedades poco conocidas para el gran público, afectan a 1 de cada 7 adultos en nuestro país, sobretudo a la población de mayor edad**. Uno de los

proyectos que desarrollo (financiado por la Unión Europea, ITN Marie Curie, IMPROVEPD) se centra en la diálisis peritoneal que, en principio, es un tratamiento sustitutivo más cómodo para el paciente que la hemodiálisis, ya que este tratamiento se realiza desde la propia casa del paciente; por contra, llega un momento en que deja de funcionar, debido a que la membrana del peritoneo del propio paciente, que realiza la función de filtración, pierde esta capacidad de filtración, y el paciente tiene que abandonar esta técnica. Esto puede ocurrir en un periodo que va de 2 años a 8 años, que varía según el paciente. Otro aspecto muy importante en los enfermos renales crónicos es que la principal causa de muerte es por **patologías cardiovasculares**, como el infarto de miocardio o el ictus, entre otras. **Este proyecto IMPROVEPD se centra en mejorar la técnica de diálisis peritoneal y en la investigación de los problemas cardiovasculares que presentan los enfermos renales crónicos.**

Otro problema en este área es que no existen biomarcadores que definan qué pacientes van a progresar hasta perder la función renal. La enfermedad renal tiene diferentes estadios: en un estadio inicial, el paciente puede tener la enfermedad pero no saber que la tiene porque no se manifiesta; incluso en estadios 2 puede no manifestarse; a partir del 3 ya empieza a tener las manifestaciones clínicas y a partir del 4 ya es irreversible. Por tanto, el gran problema de la enfermedad renal es que no sabemos detectarla precozmente para poner tratamientos. Los objetivos en este campo son **biomarcadores que se podrán estandarizar en población general para detección precoz de la enfermedad renal en atención primaria a través de un kit diagnóstico.**

En este ámbito, hemos **patentado un KIT que detecta qué pacientes tienen fallo renal**; nuestro siguiente paso de la investigación y desarrollo es discernir si podemos detectar fases tempranas de la enfermedad renal y si seremos capaces de predecir qué pacientes van a progresar o no y así plantear las mejores opciones terapéuticas de forma individualizada.

En paralelo, en el campo de las opciones terapéuticas investigo la respuesta a tratamientos basados en vitamina D. En general, muchas personas presentan deficiencia de vitamina D, pero esta es más acuciada en los enfermos renales. En un paciente con enfermedad renal,

hay que controlar muy bien las dosis de vitamina D que se administran como suplemento, ya que las consecuencias de una dosis inadecuada son muy graves. El Kit patentado puede ser una buena herramienta para ajustar a cada paciente la dosis que tiene que tomar de vitamina D; actualmente a los pacientes se les realizan seguimientos cada 3 o 6 meses pero conocer si están tomando en el rango correcto es un poco complicado. **Disponer de un método de diagnóstico que permita conocer qué dosis de vitamina D es la correcta, tendría grandes beneficios para estos pacientes, y, paralelamente, sería extrapolable a otras patologías.**

Hasta la fecha hemos hecho un estudio en enfermos renales en hemodiálisis viendo el efecto del tratamiento con análogos de vitamina D; queremos verlo en pacientes también en diálisis peritoneal y en enfermos renales que no se encuentren en estadios finales.

Otra línea de investigación donde podría tener aplicación la patente es en el campo del cáncer. En el tratamiento de **pacientes oncológicos existen fármacos que en algunas ocasiones pueden inducir un fallo renal**. Si pudiéramos disponer de biomarcadores que permitiesen predecir qué pacientes tienen más predisposición a desarrollar ese fallo renal se podría mejorar la terapia personalizada de los pacientes oncológicos. En este momento, esta línea es diferente al actual proyecto y se lidera por un grupo de la Universidad de Salamanca perteneciente a la red REDINREN donde están trabajando con varios candidatos muy prometedores.

En resumen, nuestra patente protege un kit de diagnóstico que permite la detección de la enfermedad renal y predice la respuesta al tratamiento de la vitamina D en enfermos renales.

Para que la tecnología descrita esté completamente desarrollada y se pueda comercializar el KIT, hay que realizar mejoras. En este momento, el método de detección no se encuentra estandarizado y optimizado; para ello hemos solicitado un proyecto de desarrollo tecnológico (DTS) al ISCIII (convocatoria AES 2020 preconcedido). Las técnicas que empleamos actualmente tardan 3-4 días en arrojar un resultado, requieren una elevada cantidad de muestra del paciente, el aislamiento de unas células concretas y posteriormente de sus

proteínas, para finalmente determinar los niveles del biomarcador de interés. En el proyecto DTS desarrollaremos la tecnología necesaria para, a partir de una gota de sangre del paciente, determinar los niveles de nuestro biomarcador de forma fácil de realizar, rápida y económica. Para la fase siguiente necesitaremos el apoyo de una empresa, pero nosotros somos investigadores con poca experiencia en el ámbito empresarial, con intereses y velocidades de desarrollo diferentes, y muchas veces es difícil juntar ambos mundos.

En otras líneas de investigación, estas sólo en fase preclínica, nos dedicamos a bloquear genes que están activados en alguna patología renal. En el proyecto NOVELREN, financiado por la Comunidad de Madrid, realizamos estudios en células en cultivo donde podemos utilizar herramientas de edición genética, que, si son eficaces, podemos trasladarlas a modelos preclínicos, escogiendo alguno que presente características similares a la enfermedad humana. Sin embargo, aún estamos muy lejos de poder aplicar estas tecnologías en los enfermos renales crónicos, por lo que es necesario seguir investigando. Afortunadamente, ya hay algunas estrategias en fase de ensayo clínico que se basan en modificar un gen concreto y que son prometedoras, como las que utiliza una empresa de California, que se basa en la inhalación de medicinas antisentido (oligonucleótidos antisentido) que reducen la expresión en el pulmón de una proteína que participa en la fibrosis quística. Ese tipo de estrategia yo también podría usarla en alguno de mis proyectos y plantear una colaboración a una empresa en este campo. Sin embargo, el intentar realizar un ensayo clínico es algo que está fuera de mis posibilidades como investigador en biomedicina.



¿Podrías contarnos en qué estado de desarrollo se encuentra tu proyecto y qué pasos faltan por dar para poder llegar al mercado?

Lo primero que necesito es financiación para desarrollar los proyectos, y personal especializado que los lleve a cabo con éxito. Afortunadamente tengo ambas cosas. Me acaban de conceder una ITN y el proyecto DTS, comentado anteriormente. **Las ITN (International Training Networks) son ayudas de Marie Curie de formación de doctorandos pertenecientes al programa Horizonte 2020, financiado por la Unión Europea.** Su enfoque principal es la formación de jóvenes investigadores que pueden ser contratados hasta un plazo máximo de 3 años y se promueven por consorcios Europeos enfocados en ámbitos científicos específicos, fomentando la colaboración entre centros de investigación y empresas. En nuestro caso, el proyecto IMPROVE-PD lo componen 22 socios, siendo el coordinador la entidad española CBM-CSIC (Prof. Manuel López Cabrera). Además de los centros de investigación y académicos, hay tres empresas que forman parte del consorcio, dos multinacionales y una spin off radicada en Viena. Todo este consorcio está enfocado a los enfermos renales crónicos que están en diálisis peritoneal. Con estas empresas podríamos plantear el desarrollo de la patente. La ideal sería contar con una persona dedicada a tiempo completo al desarrollo de la patente, para ello un doctorado industrial en colaboración con la Empresa es la vía más favorable.

Con estas empresas podríamos plantear el desarrollo del kit protegido por la patente anteriormente comentada. Uno de los problemas que nos encontramos a la hora de establecer acuerdos de licencias con compañías, son los aspectos legales de estos contratos. Los términos deben ser revisados por el departamento legal de las compañías, lo que puede complicar y alargar los plazos. En el caso de que las compañías no tengan sede en España, las negociaciones se pueden alargar varios meses.

La ventaja de estar ya en un consorcio nos permite disminuir esos plazos, como puede ocurrir con la compañía farmacéutica Baxter, a la que le plantearíamos el desarrollo tecnológico de esta patente.

Para el desarrollo de la patente de extracción

sanguínea, tengo en marcha plantearse a alguna empresa biotecnológica por si les interesa colaborar. El procedimiento habitual consiste en contactar con la empresa a través de su web, rellenar formularios y ellos se ponen en contacto contigo si les interesa. Este procedimiento parece sencillo pero al tener una patente todo el proceso es confidencial y ha de revisarlo el departamento legal de la Universidad para no perder los derechos de la patente, esto es algo que los investigadores tampoco estamos muy acostumbrados a tener en cuenta, nuestra cultura es publicar en abierto y comunicar nuestros hallazgos.

La otra opción que tenemos los científicos es colaborar con una empresa farmacéutica que esté interesada en el desarrollo de la patente porque ya tenga ensayos clínicos en marcha, puesto que los investigadores no tenemos capacidad de trabajo ni económica de hacer un ensayo clínico. Aquí de nuevo hay que ver el aspecto legal y firmar convenios de colaboración entre la Universidad y la Empresa interesada.

2 Sobre tu experiencia en transferencia de tecnología, colaborando con empresas, la ayuda recibida de la universidad, por ejemplo a través de la OTRI.

2/3

¿Has tenido experiencia en la transferencia a una empresa de la tecnología que has desarrollado?

Mi experiencia es que, cuando un investigador se inicia en el mundo empresarial, no tiene muchos recursos más allá que la información disponible en Internet y, como mucho, el contacto con personas que trabajan en este campo, incluidos los agentes comerciales de los laboratorios, u otros investigadores o profesores con experiencia previa de colaboraciones con empresas.

Si esa búsqueda se encuentra apoyada por una oficina donde realmente sea posible obtener la información del campo, y que además te facilite los contactos con cada empresa o con cada campo de investigación, se haría una búsqueda más precisa. No obstante, en el campo de la medicina este reto es muy difícil en nuestro país, ya que existen muy pocas empresas que estén

¿Qué oportunidades has detectado que se podrían abordar gracias al desarrollo científico que has realizado?

Las investigaciones asociadas a la patente que he desarrollado tendrían aplicaciones en:

- Pruebas sencillas de diagnóstico de presencia de enfermedad renal
- Pruebas sencillas de valoración de respuesta a tratamiento con vitamina D

interesadas por la investigación biomédica.

La carga laboral de los investigadores, y más de los profesores universitarios, es muy grande y no se dispone de un tiempo completo/exclusivo para dedicarnos a estas acciones, y muchas veces lo robamos a nuestro tiempo libre. Además, dentro del equipo investigador, hay personas que no tienen contratos estables, y su trabajo tiene que repercutir de forma satisfactoria en su trayectoria, bien como un doctorado industrial o un contrato postdoctoral en una empresa, ya que los resultados del desarrollo de una patente no conducen a publicaciones en revistas científicas, que actualmente es el mérito más importante para continuar en la carrera investigadora, algo que es muy difícil en este momento en nuestro país.

Los equipos de investigación se encuentran con un problema de financiación de personal, de manera que, el disponer de personal técnico de

apoyo financiado de forma estable, con algún tipo de contrato universidad-empresa, y poder contar con investigadores que realicen tesis doctorales industriales, podría ser una vía de entrada al mundo empresarial, compaginando investigación y la transferencia. **Si el investigador ve un futuro profesional para su investigación o desarrollo de patente, se va a implicar mucho más en el proyecto.**

Mi situación es muy parecida a cualquier investigador que intente iniciar el desarrollo de una patente, ya que la creación de empresas y generación de negocio son campos totalmente diferentes a lo que hacemos habitualmente: investigación y docencia.

¿Has colaborado en proyectos científicos en los que se haya producido de manera exitosa la transferencia?

No poseo experiencia en ningún doctorado industrial; conozco la existencia de convocatorias tanto de la Comunidad de Madrid, y del plan nacional. **Actualmente me parece que sería una opción muy buena para desarrollar una línea de investigación de transferencia tener una persona que realice doctorado industrial y que se implique en el desarrollo de esa patente o proyecto.** El problema que he encontrado es que, para poder solicitar un doctorado industrial se requiere firmar un convenio con una empresa interesada. En mi experiencia no ha sido posible encontrar una empresa con la que firmar un convenio en términos favorables para ambos. Los plazos de las convocatorias suponen a veces también un obstáculo, ya que la negociación con las empresas requiere un tiempo previo, firma de acuerdos de confidencialidad y, posteriormente, la revisión de los aspectos legales de los acuerdos de colaboración, y ese tiempo debe coincidir con la existencia de una convocatoria.

Recientemente me han concedido un proyecto de innovación de la UAM que requiere conseguir firmar un convenio con una empresa y analizar las condiciones. La empresa tiene su forma de ver esto más orientada a beneficios y rentabilidad del producto, y el científico está más centrado en el alcance de su investigación.

Mi patente pertenece a dos centros, está sustentada entre la Fundación Jiménez Díaz y la Universidad Autónoma de Madrid. Mi intención inicial, y la de principal investigadora postdoctoral

implicada en el proyecto, Sandra Rayego Mateos, fue ampliar nuestro currículum con el desarrollo de una patente. Ello suponía un cambio en la dinámica habitual del ámbito de investigación, ya que implica no comunicar los resultados en congresos ni publicarlos previamente. **Obtener la Patente Europea ha supuesto un camino de 3 años, hasta presentar la patente europea y posteriormente hemos conseguido su extensión a nivel internacional, mediante la solicitud de una patente PCT.** Este tiempo es una apuesta arriesgada para investigadores jóvenes cuyos contratos dependen de convocatorias muy competitivas a las que se presentan cada 3 años, ya que no se pueden publicar estos resultados en el tiempo previo a presentar la patente (en nuestro caso 3 años, desde tener los resultados sólidos, que implica una investigación previa de alrededor de 2-3 años más). Actualmente Sandra tiene un contrato "Juan de la Cierva" en la UAM, donde podrá desarrollar esta patente. También es una apuesta arriesgada para los centros, ya que implica un desarrollo económico, que es nuestro caso se realizó porque la Fundación Jiménez Díaz decidió que la patente les interesaba a nivel mundial.

Una vez que presenté la patente, solicité el proyecto de transferencia y la idea era buscar empresas con las que llegar a un acuerdo de colaboración. La patente protege un Kit de diagnóstico por enfermedad renal, por lo que podría ser de interés para las empresas grandes que tienen líneas de investigación de enfermedades renales (como Baxter o Fresenius) o bien para otras empresas más pequeñas.

El KIT tiene una segunda aplicación que consiste en la determinación de niveles de vitamina D y pensamos que también por este campo podría haber otras empresas interesadas.

Encontramos dos problemas:

1. Las grandes multinacionales no investigan en España.
2. A las empresas pequeñas les tiene que interesar mucho porque es mucho riesgo económico para ellas el desarrollo.

Actualmente el desarrollo se encuentra en la fase 2; el haberme concedido un proyecto de desarrollo tecnológico nos va a permitir continuar el desarrollo de esta patente, cosa que me permite

ser un poco independiente de empresas. Una vez hayamos avanzado en este desarrollo, creo que podré acudir a un mayor número de empresas que podrían estar interesadas.

Por apuntar otra situación que nos hemos encontrado: se puede contactar con una empresa que desarrolla reactivos de laboratorio en la que, si tienes un biomarcador de interés y quieres mejorar la tecnología, les mandas un mini proyecto que supone el estudio del biomarcador para esta patología y si les interesa, ellos desarrollan la tecnología. El problema es que se quedan con la aplicación la patente, cosa que tampoco es interesante en este momento para nosotros.

Otra situación a la que no estamos habituados es que es necesario un acuerdo previo de confidencialidad que proteja nuestra patente, antes de dar datos concretos sobre su utilidad, lo que complica las posibilidades de colaboración, sobretodo a investigadores sin experiencia.

3 Sobre tu visión del papel de las empresas y sus estrategias de innovación abierta.

3/3

¿Qué opinas de la forma en la que las empresas enfocan la relación con el ámbito científico?

En cuanto a las empresas españolas, la proximidad es una ventaja, ya que es más fácil contactar con ellos; por contra, el mayor problema es que hay pocas empresas y deben encontrar un fuerte interés en la investigación realizada. Si se produce esa unión de intereses, la posibilidad de colaboración aumenta y se ve reforzada por el hecho de poder solicitar ciertas ayudas regionales que con otras empresas

¿Con qué empresas colaboras habitualmente en proyectos relacionados con tu especialidad científica?

Fresenius, Baxter y Bayer. La empresa Faes Farma está interesada en la opción de usar el KIT para detección de niveles de vitamina D ya que la patente tiene dos partes, el kit de diagnóstico de enfermedad renal y el de detección de vitamina D. Esta empresa ya está trabajando con otros grupos de investigación de la Fundación Jiménez Díaz por lo que puede ser receptiva para colaborar en este proyecto también.

internacionales no puedes. Adicionalmente, tienen que ver un interés en desarrollo del campo de investigación al que te dedicas, porque, por ejemplo, desarrollos empresariales orientados a la investigación de enfermedades raras o el cáncer infantil, interesan hoy más a las empresas que la investigación sobre la enfermedad renal crónica, incluso se apuesta más por la investigación de medicamentos huérfanos.

En cuanto a las empresas internacionales, queda mucho por explorar ■

Iniciativa de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) en el marco del proyecto ECOSISTEMA DE INNOVACIÓN MADRID NORTE KNODE de Ref: OI2019 UAM-11 5659, concedido en la Convocatoria 2019 de ayudas para potenciar la innovación tecnológica e impulsar la transferencia de tecnología al sector productivo comprendido en las prioridades de la Estrategia Regional de Investigación e Innovación para una especialización inteligente (RIS3) de la Comunidad de Madrid a través de entidades de enlace de la innovación tecnológica, cofinanciado en un 25% por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional y en otro 25% por la Comunidad de Madrid en el marco del programa operativo FEDER 2014-202.0



Universidad Autónoma
de Madrid





Madrid
K·node
knowledge-based
innovation ecosystem

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

