



UNIVERSIDAD
TORCUATO DI TELLA

Análisis Sectorial de la Industria de Aptámeros

Pablo M. Segura
MBA 2017

Tutor: Augusto Pich Otero

Ciudad de Buenos Aires, Abril de 2019

Índice

Índice	1
Lista de Tablas	3
Lista de Figuras	4
Agradecimientos	5
1 - Sumario Ejecutivo	6
2 - Objetivo	7
3 - Metodología	8
4 - Introducción	9
5 - Futuro de la Industria de las Ciencias de la Salud	10
6 - Industria de Aptámeros	23
6.1 - Selección y Usos de Aptámeros	25
6.2 - Proceso de Selección	26
6.3 - Diagnóstico / Proteómica	32
6.4 - Agente de Suministro de Drogas	37
6.5 - Agente Terapéutico	38
6.6 - Otros	39
6.7 - Conclusiones Preliminares	40
7 - Análisis de la Industria: Global, Regional y Local	42
7.1 - Somalogic	44
7.2 - Aptagen	45
7.3 - Otras Empresas de Aptámeros	45
7.4 - Diagnóstico/Terapias	45
7.5 - Análisis de la Industria	48
8 - Dimensiones del Mercado	54

8.1 - Industria Farmacéutica	54
8.2 - Anticuerpos Monoclonales	57
8.3 - Diagnóstico Clínico / Biosensores	61
8.4 - Inversión en I+D y VC	66
8.5 - Conclusiones Preliminares	73
9 - Conclusiones	75
10 - Acrónimos	77
11 - Referencias	78

Lista de Tablas

Tabla 1 - Comparación mAbs Vs. aptámeros	24
Tabla 2 - Resumen de métodos de selección de aptámeros	31
Tabla 3 - Ejemplos de aptámeros para identificación de biomarcadores.....	33
Tabla 4 - Ejemplos de aptasensores	35
Tabla 5 - Ejemplos de aptámeros para fines terapéuticos.....	38
Tabla 6 - Principales empresas del mercado de aptámeros.....	42
Tabla 7 - Ejemplos de compañías adquiridas por empresas de IVD	47
Tabla 8 - Ejemplos de compañías de biosensores en etapa de start-up.....	48
Tabla 9 - Análisis de fuerzas de Porter	49
Tabla 10 - Ciclo de vida de la industria	52
Tabla 11 - Potencial de crecimiento según dolencia.....	55
Tabla 12 - Potencial de crecimiento por área geográfica.....	56
Tabla 13 - Ranking de ventas de mAbs EE.UU.....	59
Tabla 14 - Evolución del tamaño de mercado de diagnóstico in vitro.....	61
Tabla 15 - Drivers para el crecimiento del diagnóstico in vitro.....	63
Tabla 16 - Restricciones para el crecimiento del diagnóstico in vitro	63
Tabla 17 - Crecimiento VC total / VC biotecnología / CVC biotecnología	70
Tabla 18 - Fondos de CVC	70
Tabla 19 - VC ciencias de la salud/biotecnología (EE.UU).....	71
Tabla 20 - VC ciencias de la salud/biotecnología (resto del mundo)	73

Lista de Figuras

Figura 1 - Inversión en I+D Farmacia y Biotecnología	11
Figura 2 - Proyección del gasto en salud	11
Figura 3 - Gasto en salud como porcentaje del PBI – Países OECD	12
Figura 4 - Evolución del gasto en salud EE.UU.	13
Figura 5 - Gasto en medicamentos Vs. PBI per capita	13
Figura 6 - Evolución del gasto en salud como porcentaje del PBI	14
Figura 7 - TIR de la I+D	15
Figura 8 - Costo del desarrollo de una droga	15
Figura 9 - Evolución de aprobaciones de la FDA	16
Figura 10 - Contribución público/privada a la I+D.....	17
Figura 11 - Colaboraciones I+D.....	20
Figura 12 - Potencial de las compañías de diagnóstico.....	22
Figura 13 - Distribución de blancos de aptámeros.....	26
Figura 14 - Proceso SELEX.....	27
Figura 15 - Diagrama de fuerzas de Porter	51
Figura 16 - Ciclo de vida de la industria biotecnológica	53
Figura 17 - Evolución del gasto en farmacia	55
Figura 18 - Historial de lanzamientos de mAbs.....	57
Figura 19 - Market Share mAbs.....	58
Figura 20 - Evolución venta de drogas convencionales.....	60
Figura 21 - Market Share diagnóstico in vitro	62
Figura 22 - Ciclo de vida del diagnóstico in vitro por segmento	64
Figura 23 - Potencial del diagnóstico in vitro por segmento	64
Figura 24 - Tamaño del mercado POCT	65
Figura 25 - Proyección de la inversión en I+D	67
Figura 26 - Evolución venture capital para biotecnología	68
Figura 27 - Evolución Series A para biotecnología	69
Figura 28 - Evolución de la inversión CVC.....	69

Agradecimientos

A mi familia por siempre haberme apoyado en todo. Simplemente, gracias!

A mis amigas y amigos por hacer que la vida sea muy divertida.

Al Grupo I del MBA, empezamos siendo 7 desconocidos y hoy somos 7 amigos.

A Pablo por haberme dado la oportunidad para ayudarlo a analizar su emprendimiento, y por sus valiosos aportes para poder realizar este estudio, nunca hubiera podido ser realizado sin su colaboración.

A Augusto por sus comentarios y su excelente predisposición para ayudar a terminar la tesis a tiempo.

A Sergio por haberme dado el soporte para realizar la maestría y ayudarme a conciliar la vida laboral con la demanda adicional de cursar.

A toda la gente que forma la Universidad Torcuato Di Tella por crear una gran comunidad.

1 - Sumario Ejecutivo

En la presente tesis se estudia el mercado potencial para los aptámeros y sus campos de utilización. El mismo fue desarrollado para ser utilizado por una start-up que posee una innovadora plataforma de descubrimiento de moléculas. Este tipo de moléculas son utilizadas para el diagnóstico médico en general, y biosensores en particular, y por otro lado por su capacidad para fines terapéuticos.

En el estudio se concluirá que los aptámeros tienen características únicas desde un punto de vista científico que podrían convertir a este emprendimiento biotecnológico, en particular asociado al desarrollo de biosensores, en un éxito económico de esta industria embrionaria pero con un potencial de crecimiento exponencial.

Palabras claves: Aptámeros, Estudio de Mercado, Diagnóstico Clínico, Biosensores, Biotecnología, Ciencias de la Salud, Farmacia.

2 - Objetivo

El objetivo principal de esta tesis es analizar la industria de las ciencias de la salud en general y de los aptámeros en particular, estudiar sus aplicaciones y mercado potencial para facilitar el desarrollo del plan de negocios de una start-up situada en Argentina.

En la investigación se buscará compilar, de manera objetiva, toda la información disponible para entender el estado actual de la industria de aptámeros y cuales son sus principales competidores y comparables. Adicionalmente, se buscará exponer las limitaciones del proceso de selección de aptámeros y porque este emprendimiento tiene una oportunidad para desarrollar una nueva tecnología y crear oportunidades de negocio a partir de la misma.

Los objetivos específicos son:

- Descripción de las tendencias de la industria de las ciencias de la salud.
- Descripción del proceso de selección de aptámeros y sus limitaciones.
- Industria de aptámeros y usos potenciales.
- Principales competencias para el desarrollo de los aptámeros.
- Identificar opciones para el desarrollo y dimensionar el potencial de crecimiento de este emprendimiento.

3 - Metodología

El estudio será de tipo Descriptivo. Se utilizarán estudios e investigaciones difundidos en publicaciones científicas de reputación y reportes de consultoras y diferentes organizaciones para mostrar el estado actual y las tendencias a futuro de las ciencias de la salud, con foco en farmacia y diagnóstico, y la industria de los aptámeros.

4 - Introducción

En las últimas décadas la industria biotecnológica aportó soluciones de alto valor para la humanidad, por ejemplo, drogas terapéuticas para enfermedades con una prognosis muy negativa u organismos genéticamente modificados aplicados a la agroindustria permitiendo incrementar la producción de alimentos.

Esta industria se caracteriza por tiempos prolongados de Investigación y Desarrollo (I+D), muchas veces con asociaciones entre universidades, organismos públicos y empresas privadas. Los emprendimientos biotecnológicos se caracterizan por tener una alta incertidumbre, en general requieren una gran inversión y en muchas oportunidades tienen resultados económicos negativos o por debajo de lo esperado.

Este trabajo comenzará describiendo tendencias de las ciencias de la salud con el objetivo de entender que factores pueden ser importantes desde un punto de vista científico, económico y social a futuro. En segundo lugar, se describirá el estado actual de la industria de aptámeros, sus usos y potenciales campos de aplicación, adicionalmente se comparará con otras áreas que se consideran similares. Posteriormente se realizará un análisis general de la industria y de los competidores en cada sector. Finalmente, se dimensionará el mercado para cada área investigada. Como fue mencionado en los objetivos, con la presente investigación se busca entender el verdadero potencial de este sector y de esta start-up.

5 - Futuro de la Industria de las Ciencias de la Salud

En primer lugar, se procedió a identificar tendencias a futuro de la industria farmacéutica, del diagnóstico médico y las ciencias de la salud en general. Esto ayudará a sustentar porque tiene sentido desarrollar una nueva tecnología en un contexto de alta incertidumbre, y en particular porque focalizarse en aptámeros y el desarrollo de biosensores.

La industria se encuentra en un momento de madurez alto, con mayores costos para la población de su sistema de salud - y adicionalmente con mayores demandas por parte de la población-, con fuerte presión sobre los precios de los productos y mayores costos de Investigación y Desarrollo¹. A continuación, se describirán las principales características y tendencias encontradas^{2 3}:

- La Farmacia y Biotecnología son las industrias con mayor inversión en I+D en términos absolutos como se muestra en la figura a continuación⁴. También lo es en términos relativos donde representa el 15% de las ventas netas seguido por la industria de desarrollo de software con el 10.6% e industria automotriz con el 5.9%, esto da una dimensión de la importancia de esa inversión en esta industria. La razón que lleva a esto es que se está innovando en forma continua para el desarrollo de nuevas soluciones:

¹ "A new future for R&D? Measuring the return from ... - Deloitte." <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/uk/Documents/life-sciences-health-care/deloitte-uk-measuring-roi-pharma.pdf>. Acceso 27 Ene. 2019.

² "Pharma outlook 2030: From evolution to revolution - KPMG – Global". Acceso 20 Ene. 2019 <https://assets.kpmg.com/content/dam/kpmg/xx/pdf/2017/02/pharma-outlook-2030-from-evolution-to-revolution.pdf>

³ "Outlook for Global Medicines through 2021 - Morning Consult". Acceso 20 Ene. 2019 <https://morningconsult.com/wp-content/uploads/2016/12/QuintilesIMS-Institute-Global-Outlook-FINAL.pdf>

⁴ "Facts and Figures 2017 - IFPMA." <https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2017/02/IFPMA-Facts-And-Figures-2017.pdf>. Acceso 8 Feb. 2019

Inversión en I+D (Bln. €)

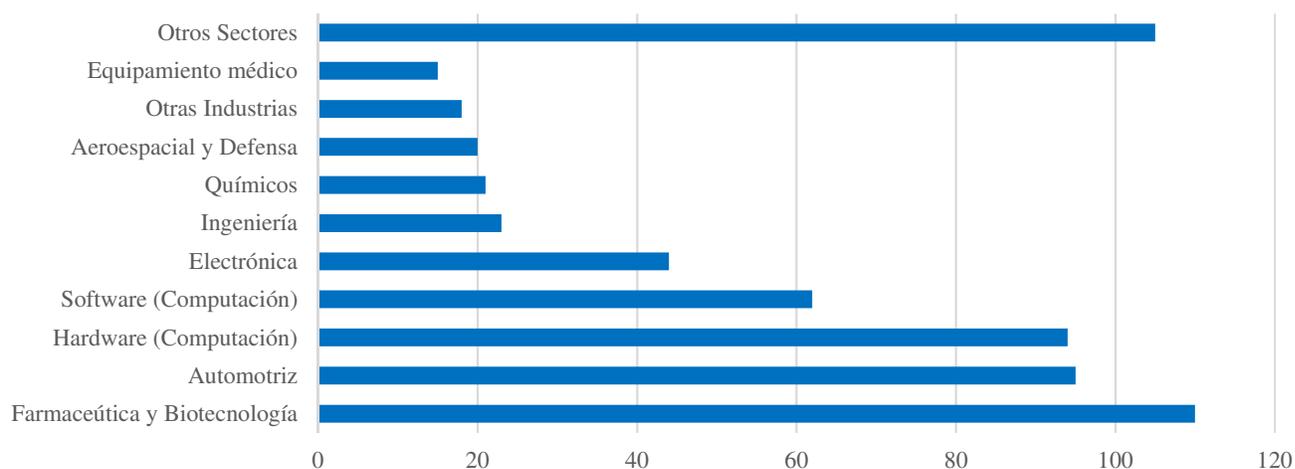


Figura 1 – Inversión en I+D Farmacia y Biotecnología

- El gasto en cuidado de la salud se incrementó a lo largo de las últimas décadas y se estima que se continuará incrementando principalmente por el mayor acceso a sistemas de salud y una población global que incrementa su expectativa de vida⁵. En la siguiente figura se muestra el aumento del gasto esperado en los próximos años:

Gastos en salud (Bln. USD)

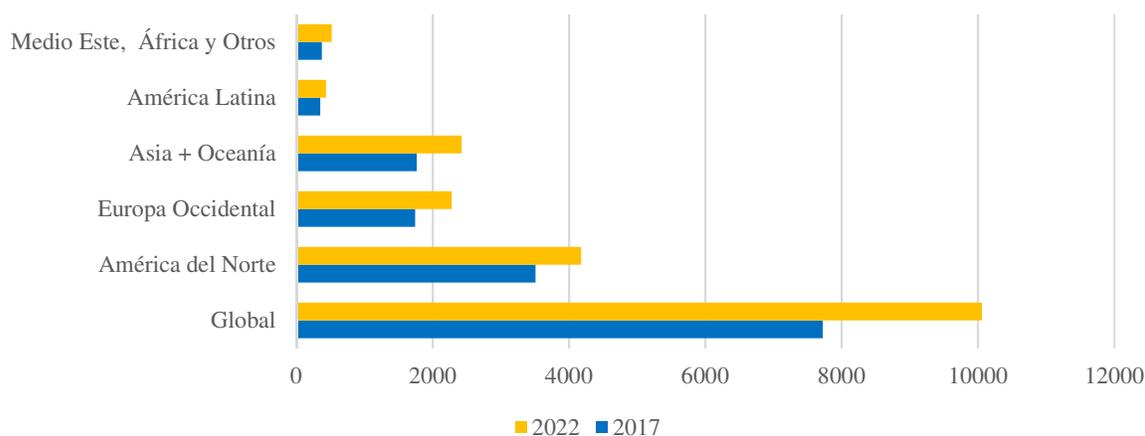


Figura 2 – Proyección del gasto en salud

Independientemente del valor que representa el gasto en salud, lo importante para destacar es la tendencia de incremento.

⁵ "2019 Global Healthcare Sector Outlook" <https://www2.deloitte.com/global/en/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/global-health-care-sector-outlook.html>. Acceso 5 Feb. 2019.

- Desde un punto de vista gubernamental resulta clave cómo hacer más eficiente el gasto ya que se está convirtiendo en una amenaza para los sistemas de salud de muchos países y para los consumidores individuales. Este crecimiento continuo del gasto en este sector se está volviendo en una tendencia insostenible para algunos países. A modo de ejemplo, se presenta el gasto como porcentaje del GDP para países de la OECD y la evolución del gasto en salud respecto al gasto total en Estados Unidos⁶:

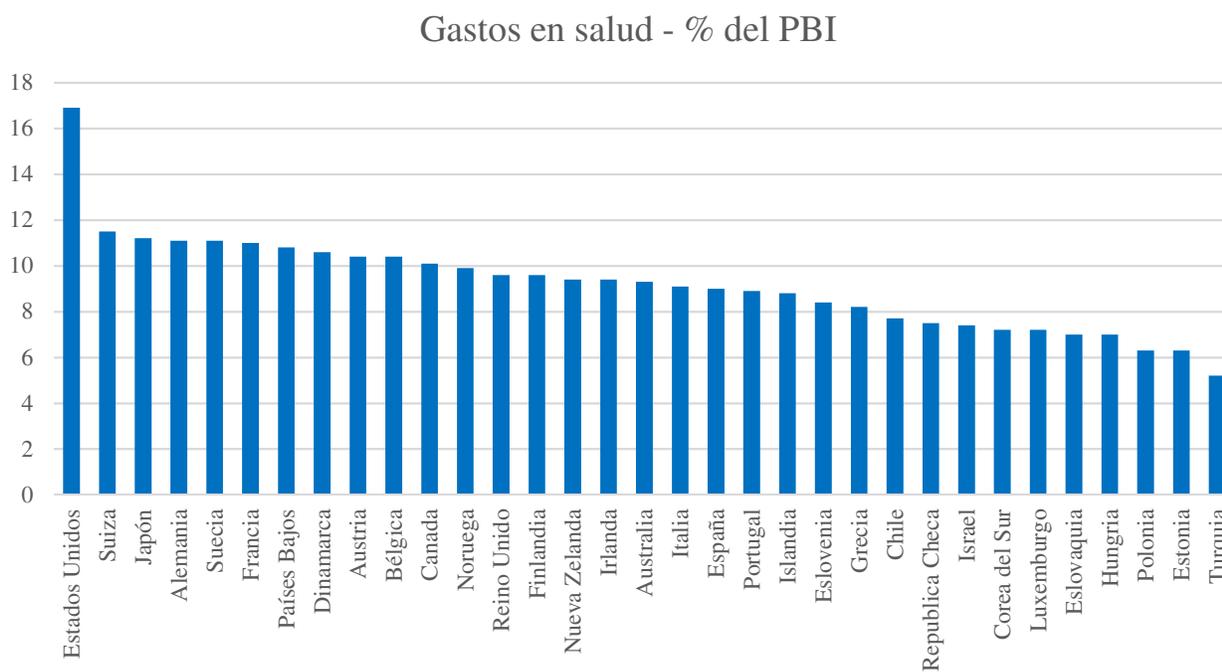


Figura 3 – Gasto en salud como porcentaje del PBI – Países OECD

⁶ “Centers for Medicare & Medicaid Services”. <https://www.cms.gov/research-statistics-data-and-systems/statistics-trends-and-reports/nationalhealthexpenddata/nationalhealthaccountshistorical.html>. Acceso 23 Feb 2019

Gastos en salud - % del PBI en Estados Unidos

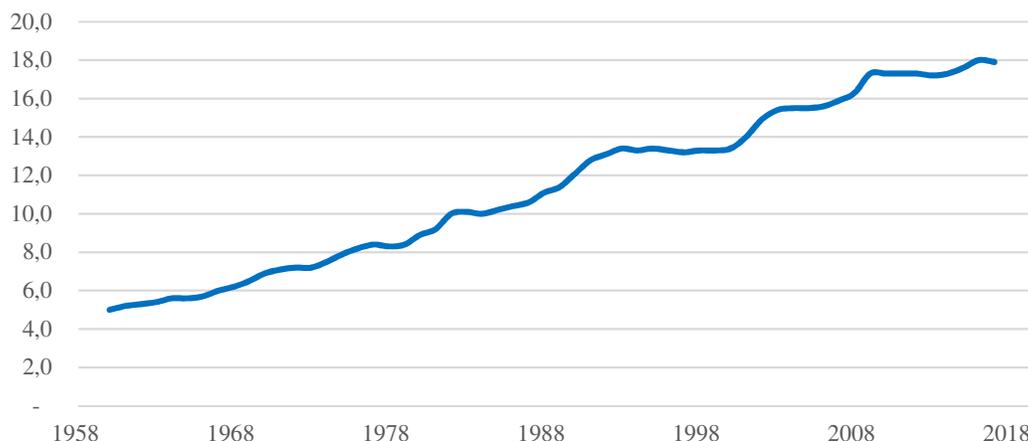


Figura 4 – Evolución del gasto en salud EE.UU.

- El gasto en medicamentos - drogas recetadas y venta libre - está fuertemente correlacionado con el PBI per cápita, por lo que este gasto aumentará a medida que el mundo continúe progresando económicamente.

Gasto en medicamentos Vs PBI per capita (USD)

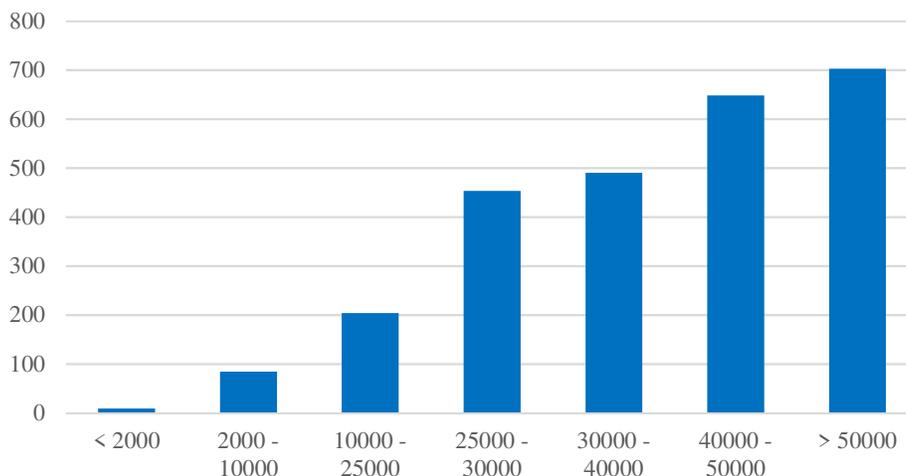


Figura 5 – Gasto en medicamentos Vs. PBI per capita

Otra forma de visualizar los fenómenos anteriormente explicados es el gasto en salud según el ingreso a través de los años⁷:

⁷ "From vision to decision Pharma 2020 - PwC." <https://www.pwc.com/gx/en/pharma-life-sciences/pharma2020/assets/pwc-pharma-success-strategies.pdf>. Acceso 27 Ene. 2019

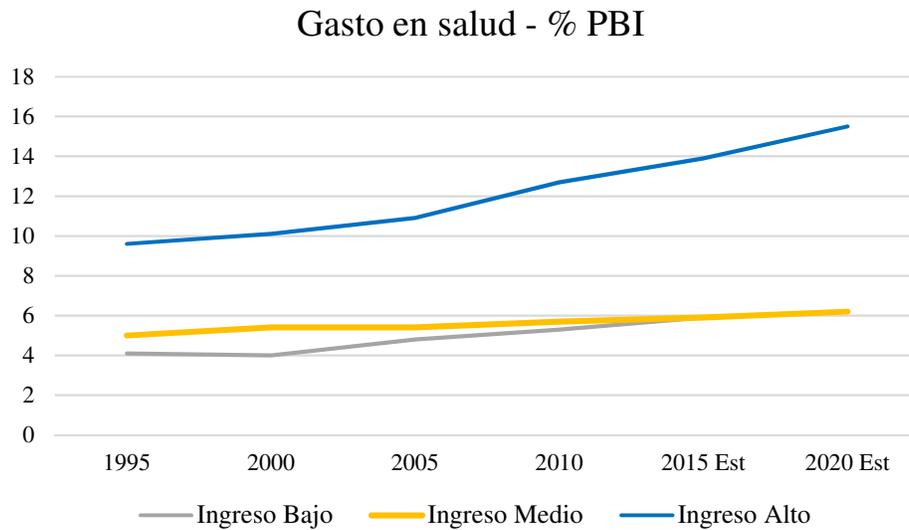


Figura 6 – Evolución del gasto en salud como porcentaje del PBI

- El retorno de I+D de la industria se erosionó significativamente a lo largo de los últimos años. Algunas razones que llevaron a estos resultados son:
 - Búsqueda de tratamientos para enfermedades de mayor complejidad y menor incidencia en la población. Esto se ve reflejado en mayores gastos para el desarrollo y menores ingresos por la comercialización de este, o mayores costos para el sistema de salud.
 - Mayor competencia de genéricos y entrada de biosimilares que acortan el ciclo de vida del producto.
 - Mayores costos de desarrollo durante ensayos clínicos debido a la complejidad de las soluciones buscadas y aspectos regulatorios más restrictivos.

En la Figura 7 se puede observar la reducción de la Tasa Interna Retorno de la I+D a pesar de que el número de drogas en desarrollo se mantiene aproximadamente constante. Dicho de otra forma, la industria continúa desarrollando soluciones pero el retorno es cada vez menor; por este motivo es que no solo se busca innovar vía I+D sino también innovar en cómo realizar esta actividad para que sea más eficiente.

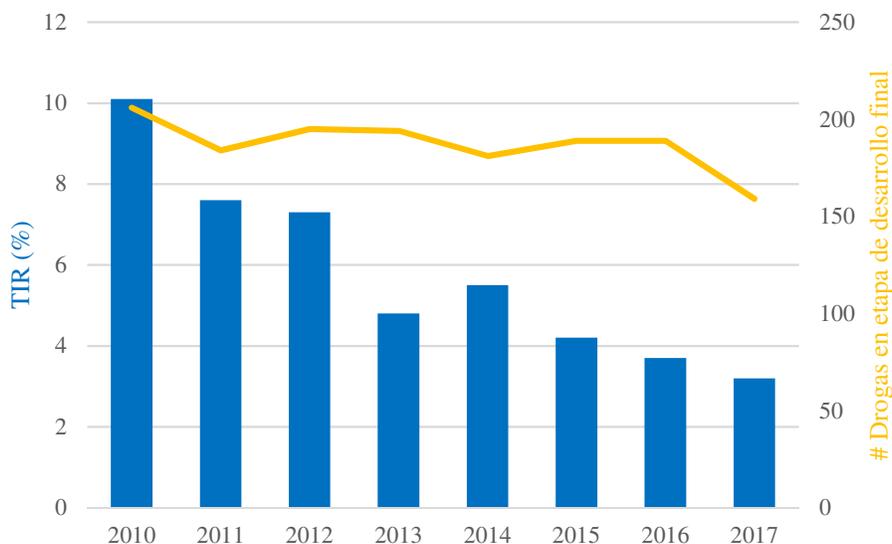


Figura 7 – TIR de la I+D

En la actualidad, y en forma aproximada, el tiempo promedio de desarrollo de una droga hasta el lanzamiento al mercado es de 10 a 15 años y el costo promedio es 2.6 Bln. USD. La tasa de éxito desde la fase I de ensayos clínicos hasta que es lanzada al mercado es de aproximadamente el 12%. Se destaca como este costo se incrementó en forma exponencial en las últimas cuatro décadas⁸:

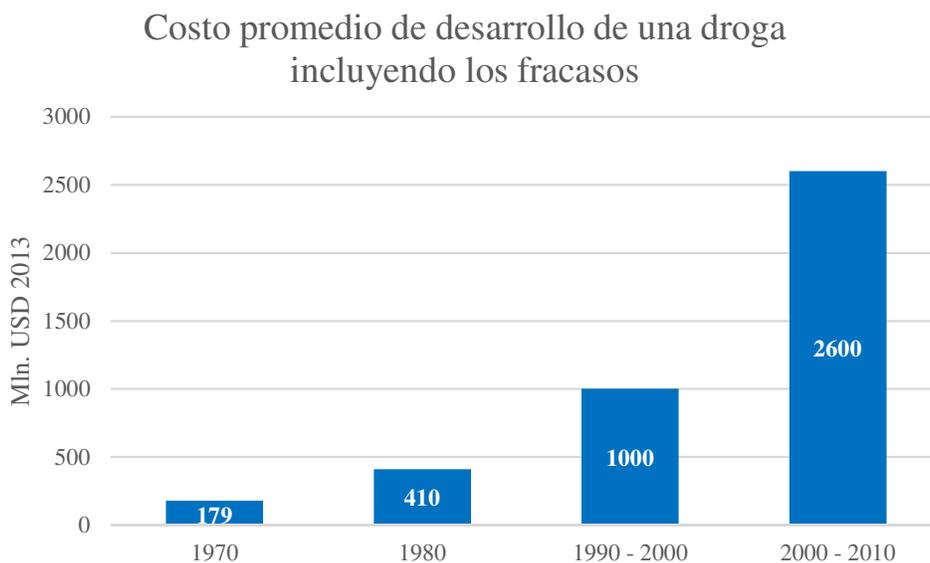


Figura 8 – Costo del desarrollo de una droga

⁸ “Innovation in the Biopharmaceutical R&D Process: Adapting to a changing Environment”. <http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/innovation-in-the-biopharmaceutical-r-and-d-process-adapting-to-a-changing-environment.pdf>. Acceso 4 Feb. 2019

Respecto a este punto se concluye que cualquier desarrollo tecnológico que permita reducir los costos de creación de una droga o tecnología médica y/o reducir los tiempos de aprobación y lanzamiento de un producto será de gran valor para la industria.

- Entre el 2010 y el 2018 el porcentaje invertido en I+D respecto a los ingresos creció con un CAGR de 3.9%, el pronóstico para el 2018-2024 es que sea del 3.1%, es decir un 20% inferior. Esto podría ocurrir porque la industria está encontrando mayores eficiencias y/o invirtiendo menos en desarrollar el pipeline. Cabe destacar que la búsqueda de mayor eficiencia en I+D es continua e incluye: utilización de Big Data, modelado biológico, refinamiento de los ensayos clínicos, etc. En línea con lo mencionado anteriormente, la industria se encuentra en una búsqueda continua de cómo reducir los costos en I+D.
- En los últimos años se observó una ligera aceleración en el lanzamiento de drogas y muchas obtuvieron una mayor velocidad de aprobación por parte de la Food & Drugs Administration (FDA). A continuación, se muestra la evolución de las aprobaciones de nuevas drogas - descartando las aprobaciones de nuevos usos para sustancias ya aprobadas -. Esta mayor velocidad se debe en parte a la utilización de biomarcadores, que será desarrollado más adelante.

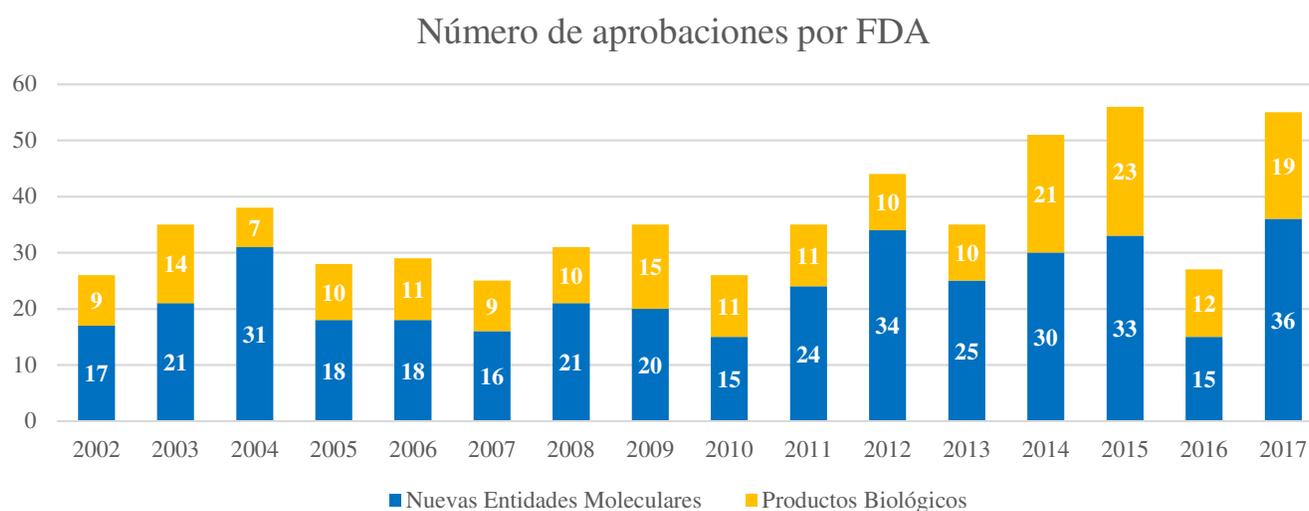


Figura 9 – Evolución de aprobaciones de la FDA

- Si se mide la contribución a la I+D dividiéndola entre sector público y privado, en general para la etapa de descubrimiento se encuentra balanceada entre ambos sectores, pero para las etapas subsiguientes aumenta la contribución del sector privado en forma significativa. Se puede observar que el desarrollo de la industria está fuertemente promovido desde el ámbito privado pero para la investigación básica continúa siendo muy importante el sector público⁹.

% Contribución a hitos en I+D para las mayores drogas en 25 años

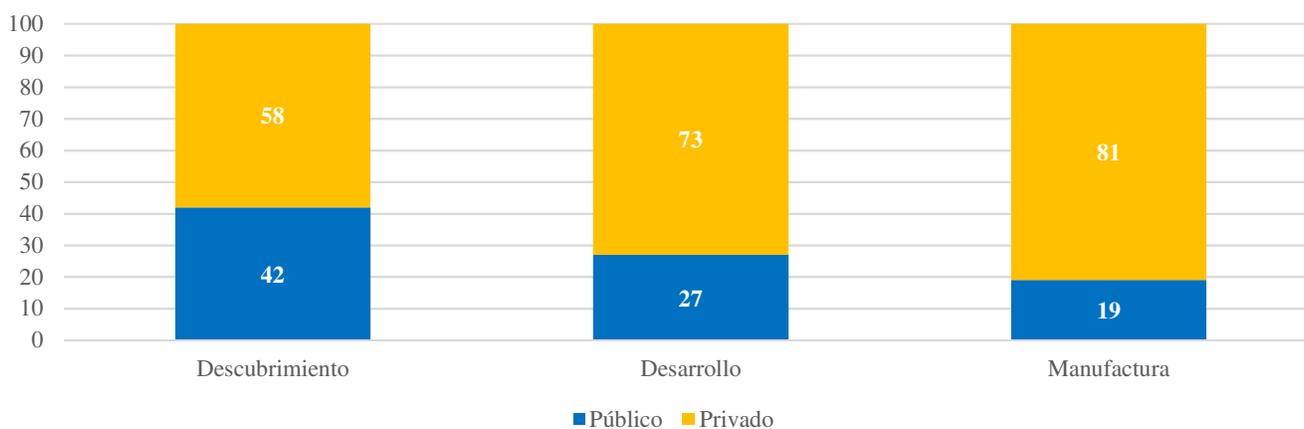


Figura 10 – Contribución público/privada a la I+D

- Mediante el avance de la tecnología se pasará del tratamiento general a la prevención.
- El descubrimiento y producción de drogas tipo “Blockbuster” - una droga de gran éxito comercial - está decreciendo y se migrará hacia medicina personalizada. Se entiende por medicina personalizada a la utilización de la información genes, proteínas y el entorno de una persona para prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades¹⁰. Existen dos tipos de terapias asociadas a la Medicina Personalizada¹¹:

⁹ "Chart Pack: Biopharmaceuticals in Perspective, Summer 2018 | PhRMA." 24 Jul. 2018, <https://www.phrma.org/report/chart-pack-biopharmaceuticals-in-perspective-summer-2018>. Acceso 10 Feb. 2019.

¹⁰ "The Faces of Personalized Medicine: A ... - ScienceDirect.com." <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301513018615>. Acceso 7 Feb. 2019.

¹¹ "Personalized Medicine at FDA - Personalized Medicine Coalition." http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/PM_at_FDA_2017_Progress_Report.pdf. Acceso 11 Feb. 2019.

- Drogas cuyo uso se encuentra indicado ante la presencia de un biomarcador en el paciente. Un test de diagnóstico debe, identificando biomarcadores, predecir la eficacia del tratamiento para el paciente antes de ser sometido a este y en caso de múltiples opciones predecir cual tratamiento resultará más eficiente.
- Tratamientos de terapia génica en el que las propias células del paciente son modificadas genéticamente y reintroducidas en su cuerpo. Los primeros tres tratamientos fueron aprobados en 2017.

En 2017 el 34% de las nuevas drogas aprobadas por la FDA y el 42% de las drogas en el pipeline de R&D califican de medicina personalizada⁹.

- La medicina personalizada dará una oportunidad de explosivo crecimiento a la industria de diagnósticos clínicos. Sin embargo, como capturar valor es un desafío para los modelos de negocios existentes ya que la industria del diagnóstico representa solo el 2% de los gastos del sistema de salud. Esto se debe principalmente a que los análisis clínicos se valorizan al costo del mismo y no al valor generado por el mismo. Adicionalmente, la propiedad intelectual del diagnóstico clínico es baja en comparación con las drogas terapéuticas, incluso en Estados Unidos que es actualmente el mayor mercado del mundo.
- Se deberá invertir en tecnologías exponenciales para reducir costos y tiempos de desarrollo¹². Dentro de estas tecnologías una de las que se destaca es la proteómica donde los aptámeros son potenciales candidatos para acelerar su desarrollo. Un estudio *proteómico* analiza todas las proteínas que se encuentran en el cuerpo en un momento determinado, lo que determina el estado actual del paciente. Se diferencia de un estudio *genómico* en que se analizan todos los genes del paciente, lo que permite

¹² 2018 Global Healthcare outlook The evolution of smart ... – Deloitte”. <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/global/Documents/Life-Sciences-Health-Care/gx-lshc-hc-outlook-2018.pdf>. Acceso 20 Ene 2019

calcular la probabilidad de desarrollar ciertas condiciones en el futuro. Ambos estudios son complementarios.

- Como fue mencionado anteriormente, el retorno de I+D es cada vez menor y pone presión sobre la industria farmacéutica, una de las medidas identificadas para reducir estos costos es la identificación de biomarcadores^{7 13 14 15}. Las agencias regulatorias fomentan el desarrollo de drogas en conjunto con biomarcadores con el objetivo de reducir costos por mala aplicación de la droga¹⁶ o utilizar la mejor droga posible para cada paciente.

A modo de ejemplo, en un estudio de tasa de éxito a lo largo de cada etapa de los ensayos clínicos se encontró que en estudios con biomarcadores la probabilidad de éxito se incrementaba en 21%, 64% y 38% para cada una de las etapas y un 208% en total para todo el proceso. Esto permite reducir drásticamente el costo de desarrollo de una droga.

La identificación de biomarcadores, y de la tecnología de detección asociada, es de fundamental importancia para el crecimiento de la medicina personalizada.

- Actualmente los anticuerpos monoclonales son la principal droga biológica desde el punto de vista ventas y gastos en I+D. Sin embargo, los tiempos de desarrollo y aprobación se están desacelerando y se identifican terapias alternativas que podrían reemplazar a los anticuerpos o trabajar en conjunto con ellos¹⁷.

¹³ "Biotechnology Report 2017: Beyond borders - Staying the course". [https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-biotechnology-report-2017-beyond-borders-staying-the-course/\\$FILE/ey-biotechnology-report-2017-beyond-borders-staying-the-course.pdf](https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-biotechnology-report-2017-beyond-borders-staying-the-course/$FILE/ey-biotechnology-report-2017-beyond-borders-staying-the-course.pdf). Acceso 20 Ene. 2019

¹⁴ "Personalized Medicine The Path Forward - McKinsey." https://www.mckinsey.com/~media/mckinsey/dotcom/client_service/pharma%20and%20medical%20products/pmp%20new/pdfs/mckinsey%20on%20personalized%20medicine%20march%202013.ashx. Acceso 27 Ene. 2019.

¹⁵ "Lifetime Trends in Biopharmaceutical Innovation - IQVIA." <https://www.iqvia.com/institute/reports/lifetime-trends-in-biopharmaceutical-innovation-recent-evidence-and-implications>. Acceso 4 Feb. 2019.

¹⁶ "About Science & Research at FDA > Biomarkers at FDA." 30 Mar. 2018, <https://www.fda.gov/ScienceResearch/AboutScienceResearchatFDA/ucm519362.htm>. Acceso 4 Feb. 2019.

¹⁷ "Disruption and maturity: The next phase of biologics". https://www.iqvia.com/~media/iqvia/pdfs/nemea/uk/disruption_and_maturity_the_next_phase_of_biologics.pdf. Acceso 20 Ene. 2019.

- La colaboración entre compañías farmacéuticas, entidades públicas y start-ups es una tendencia que se acelera y permite desarrollar nuevos tratamientos¹⁸. Principalmente esto se desarrolló para búsqueda de soluciones generales y no para el desarrollo de una droga en particular. En las figuras a continuación se muestran evidencias de estos fenómenos y posteriormente se citan algunos ejemplos de asociaciones recientes.

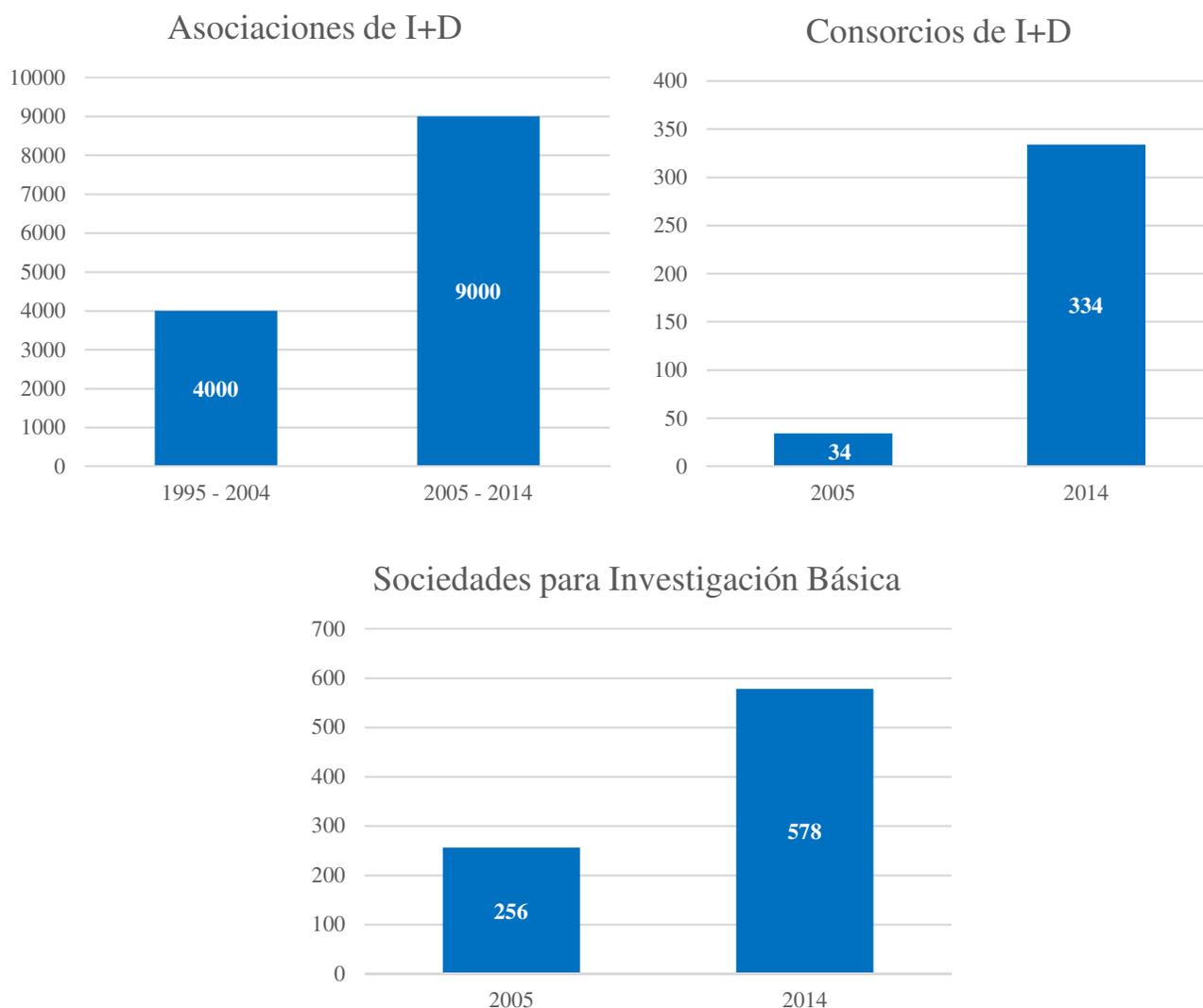


Figura 11 – Colaboraciones I+D

Algunos ejemplos de esta colaboración son (Estados Unidos):

¹⁸ "Partnering for progress: How collaborations are fueling ... - Deloitte." <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/us/Documents/life-sciences-health-care/us-lshc-partnering-for-progress-how-collaborations-are-fueling-biomedical-advances.pdf>. Acceso 27 Ene. 2019.

- Accelerating Medicines Partnerships: Asociación entre compañías biofarmacéuticas, Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos y Organizaciones de Pacientes para el desarrollo de tratamientos para el Alzheimer, Diabetes Tipo 2, etc.
 - Biomarkers Consortium: Asociación entre compañías biofarmacéuticas, Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, FDA y Organizaciones de Pacientes para la identificación y desarrollo de nuevos biomarcadores.
 - Lung Map: Asociación entre el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, Instituto Nacional del Cáncer, Compañías Farmacéuticas y Organizaciones de Pacientes para el testeo de nuevos tratamientos, que califican de medicina de precisión, para el cáncer de pulmón en etapa avanzada.
- La industria de tecnología médica continuará creciendo a un ritmo estimado de 5.1%. Los diagnósticos in vitro son el mayor segmento de la categoría^{19 20}. Existen algunos campos en particular donde las compañías de diagnóstico tienen mayor potencial económico y de éxito científico, estos se presentan en la figura a continuación.

¹⁹ "2018 Global life sciences outlook Innovating life sciences in ... - Deloitte." <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/global/Documents/Life-Sciences-Health-Care/gx-lshc-ls-outlook-2018.pdf>. Acceso 27 Ene. 2019.

²⁰ "The microeconomics of personalized medicine | McKinsey." <https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/the-microeconomics-of-personalized-medicine>. Acceso 7 Feb. 2019.

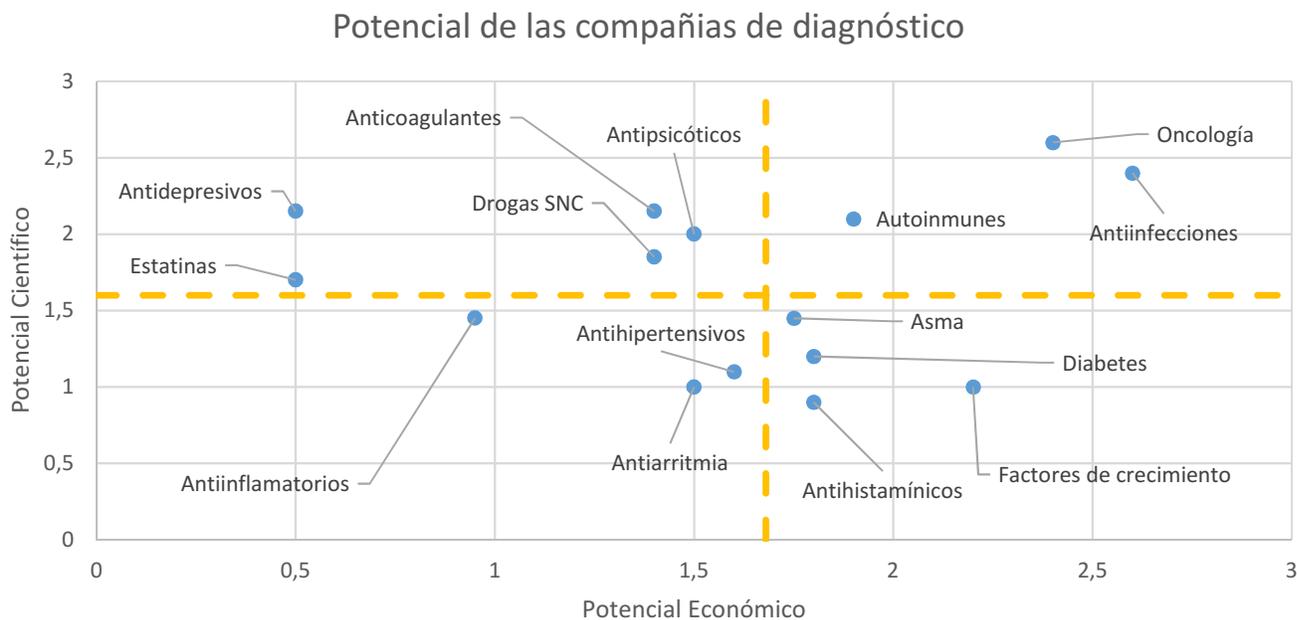


Figura 12 – Potencial de las compañías de diagnóstico

La forma en que las compañías de diagnóstico pueden generar valor es a través de reducir costos en I+D, reducir la tasa de fallas en el lanzamiento de nuevos productos, acelerar el tiempo de llegada de una droga al mercado o asegurar la utilización de la droga correcta en el paciente cuando existe más de una terapia disponible.

A modo de resumen, se deberá invertir en tecnologías radicales que permitan reducir costos en I+D, acelerar la innovación y encontrar soluciones para enfermedades más complejas. Se destaca la asociación de compañías de diagnóstico con compañías terapéuticas y de biosensores¹²; y la asociación entre entidades privadas y públicas. El desarrollo de nuevas terapias tendrá mayores desafíos desde el punto de vista regulatorio y procesos de pruebas clínicas más largos.

El gasto en servicios de salud continuará incrementándose, pero los consumidores impondrán presión sobre sus gobiernos y la industria para recibir mejores soluciones a un menor costo. Adicionalmente, otros desafíos son la mayor adopción de genéricos y la protección de la propiedad intelectual. La mejor forma de afrontar todos estos desafíos es continuar innovando mediante el desarrollo de tecnología.

6 - Industria de Aptámeros

Hoy en día gran parte de los ensayos de diagnóstico y drogas terapéuticas se basan en la utilización de ciertas moléculas (ligandos) que poseen la capacidad de reconocer otra molécula blanco (diana) uniéndose fuertemente y de manera específica. Esto permite por ejemplo diagnosticar embarazos, detectar infecciones, inhibir reacciones químicas o detener la proliferación de células tumorales. El descubrimiento de nuevos ligandos se realiza por prueba y error exponiendo la diana a un enorme grupo de moléculas diferentes, conocidos como librerías químicas combinatorias, pudiendo ser testeadas de a una o de a muchas simultáneamente de forma automatizada. Actualmente, las empresas farmacéuticas que poseen programas de descubrimiento de nuevas drogas y ensayos de diagnósticos acuden a uno de los dos tipos de librerías combinatorias: 1) de pequeñas moléculas y 2) de anticuerpos. Sin embargo, estas tecnologías aún demandan excesivo tiempo, recursos y tienen grandes limitaciones a la hora de identificar un ligando, impactando negativamente en el desarrollo de nuevos medicamentos y demorando su llegada al mercado.

Las librerías combinatorias de pequeñas moléculas presentan las siguientes limitaciones:

- Iniciar un programa de búsqueda de ligandos es muy costoso.
- Requiere un mantenimiento constante de todas las moléculas que las componen.
- El acceso a estas librerías es muy limitado.
- El número de moléculas diferentes que componen estas librerías es muy bajo.
- Es muy difícil de predecir los efectos no deseados durante las fases regulatorias.

Por otro lado, las librerías combinatorias de anticuerpos presentan las siguientes limitaciones:

- Proceso de producción muy costoso.
- Las modificaciones químicas impactan significativamente en el rendimiento de producción.
- Solo pueden detectar una pequeña fracción de las proteínas humanas.
- El proceso de identificación es un proceso lento.

Los aptámeros surgen como moléculas novedosas en 1990 junto a su metodología de identificación denominada Systematic Evolution of Ligands by EXponential enrichment (SELEX). Los aptámeros son oligonucleótidos de simple cadena (ADN o ARN) capaces de reconocer dianas con la misma o mayor eficacia y especificidad que los anticuerpos.

Los aptámeros tienen potencial de utilización en los siguientes campos:

- Nuevas drogas
- Sistemas de Dosificación de Drogas
- Biosensores (Aptasensores)
- Diagnóstico de enfermedades
- Bioimágenes
- Reactivo analítico
- Aplicaciones industriales

La transferencia de esta tecnología a la industria se ve dificultada por dos variables: El proceso de identificación de aptámeros y la reducida variabilidad química contenida en los aptámeros sin modificar.

En la tabla a continuación se resumen las principales características de los aptámeros en comparación con los anticuerpos, que como se verá a lo largo del estudio tienen aplicaciones similares y estos últimos son una industria consolidada:

Tabla 1 – Comparación mAbs Vs. aptámeros

Característica	Anticuerpo	Aptámero
Material	Péptido	Ácido nucleico
Especificidad	Alta	Alta
Afinidad	Alta	Alta
Inmunogenicidad	Alta	Sin respuesta humoral
Producción	In vivo	In vitro, in vivo
Costo de producción	Alto	Bajo
Estabilidad	Inestable	Estable
Blancos potenciales	Limitado a moléculas inmunogénicas	Amplio rango
Tiempo de generación	~6 meses	~3 meses
Posibilidad de modificación posterior	Restringida	Conveniente

6.1 - Selección y Usos de Aptámeros

En el presente apartado se realizó una búsqueda bibliográfica extensiva de la investigación actual sobre los aptámeros, su proceso de selección y sus potenciales campos de aplicación. Adicionalmente, se explicará las ventajas de la tecnología que está desarrollando esta start-up. Se decidió incluir esto último dentro del análisis sectorial para demostrar que se está desarrollando una tecnología que no existe en la actualidad y como la misma podría aportar valor a la industria de las ciencias de la salud.

Existen miles de aptámeros informados en publicaciones científicas que fueron recopilados en bases de datos, a modo de ejemplo: Aptamer Database²¹, Aptamer Base²² y Apta-Index²³. En 2012 existían más de 900 aptámeros con secuencias descritas en publicaciones científicas que se unían a más de 130 blancos diferentes. Al mismo tiempo, la empresa Somalogic actualmente posee una batería de diagnóstico basado en aptámeros para detección de más de 1300 blancos diferentes²⁴.

El 64% de los aptámeros desarrollados son de ARN mientras que sólo el 36% son de ADN; respecto a los blancos más frecuentes son proteínas, pero también pueden unirse a una gran diversidad de moléculas como ácidos nucleicos, carbohidratos, moléculas pequeñas y a superficies de células o virus. Esta variedad de blancos a los que pueden unirse es lo que los convierte en moléculas de un inmenso atractivo. Es importante destacar que la mayoría de los blancos son proteínas por su “valor” asociado y no porque los aptámeros tengan una mayor afinidad por las proteínas, dicho de otra forma, se buscan más blancos de este tipo por su mayor interés comercial.

²¹ "Aptamer Database - NCBI - NIH." <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC308828/>. Acceso 9 Feb. 2019.

²² "Aptamer base: a collaborative knowledge base to describe aptamers" <https://academic.oup.com/database/article/doi/10.1093/database/bas006/431883>. Acceso 9 Feb. 2019.

²³ "Aptagen's Aptamer Index, A Database with over 500 entries." <https://www.aptagen.com/aptamer-index>. Acceso 9 Feb. 2019.

²⁴ "Aptamers as targeted therapeutics: current potential and ... - NCBI - NIH." <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5700751/>. Acceso 9 Feb. 2019.

Blancos

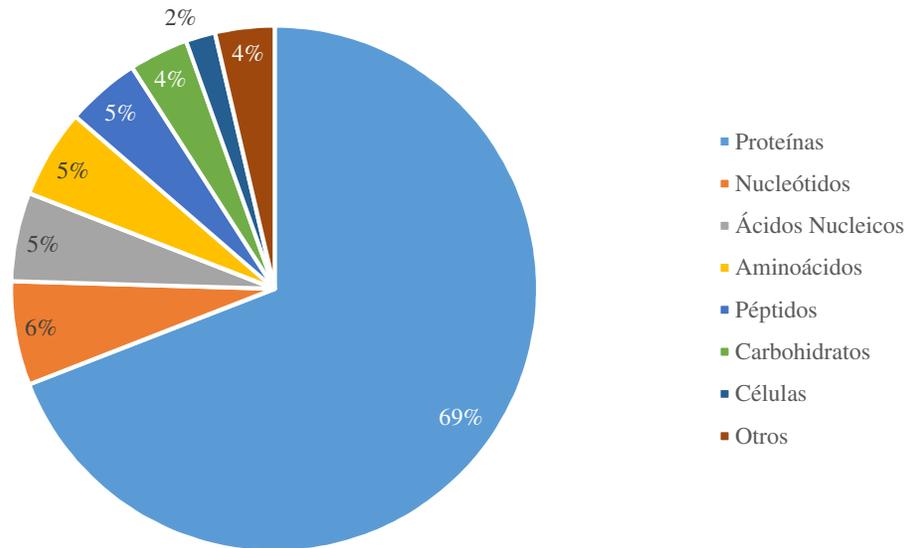


Figura 13 – Distribución de blancos de aptámeros

6.2 - Proceso de Selección^{25 26}

El primer método de selección aptámeros fue desarrollado en 1990 independientemente por Tuerk y Gold, y por otro lado por Ellington y Szostak. Fue nombrado Systematic Evolution of Ligands by EXponential Enrichment (SELEX) y consiste en un proceso iterativo en el que a partir de una librería inicial de moléculas de estructuras generadas al azar se van descartando gradualmente las que no se unen a la molécula blanco y se multiplican las que sí lo hacen. La figura a continuación²⁷ ejemplifica los pasos:

²⁵ "SELEX methods on the road to protein targeting with nucleic ... - NCBI." 5 Sep. 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30193856>. Acceso 7 Feb. 2019.

²⁶ "Recent Advances in SELEX Technology and Aptamer ... - NCBI." 14 Oct. 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29036890>. Acceso 7 Feb. 2019.

²⁷ "Aptamer Selection Technology and Recent Advances - NCBI - NIH." 13 Jan. 2015, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4345306/>. Acceso 7 Feb. 2019.

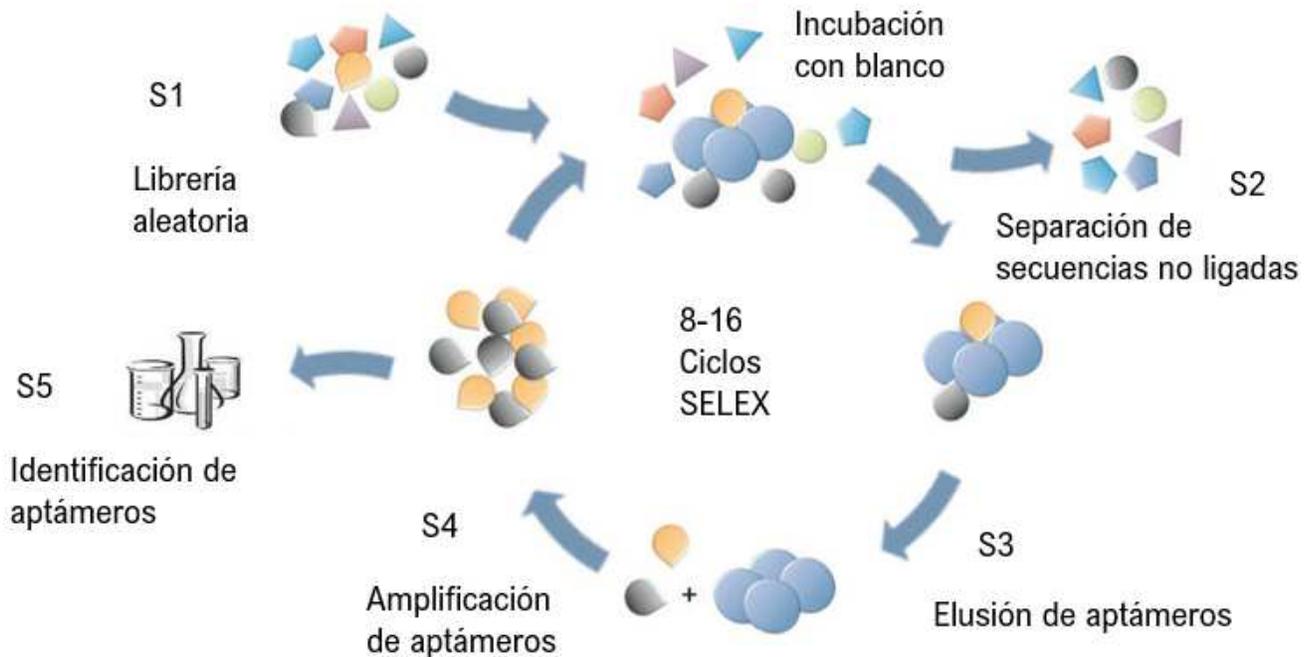


Figura 14 – Proceso SELEX

1. **Unión (S1):** Una librería con unas 10^{15} moléculas de ADN de secuencias generadas al azar - que confieren formas únicas - es incubada junto con la diana generalmente unida a un sustrato sólido como una membrana (*Filtro de nitrocelulosa*), esferas de vidrio o hierro o una columna cromatográfica (*Microcolumna*). Si la diana son células enteras estas pueden cultivarse unidas a una placa de Petri o bien encontrarse dentro de un animal - la librería se inyecta en el animal -. Únicamente las moléculas que posean una forma y distribución de cargas eléctricas complementaria a la diana se unirán fuertemente a esta.
2. **Separación (S2):** En este paso crítico se intenta eliminar todas las moléculas no unidas a la diana pero al mismo tiempo no perder la ínfima cantidad de moléculas que sí lo hicieron. Generalmente se separan lavando el sustrato sólido, o aprovechando su mayor velocidad de avance dentro de un gel ya que son más pequeñas que el complejo ADN+diana (*Electroforesis capilar*) o bien se generan gotas muy pequeñas y descartan las que no contienen la diana (*Citometría de flujo*).

3. **Elusión (S3):** Es la separación de las moléculas unidas a la diana. En este paso también se liberan las moléculas unidas al sustrato sólido lo cual es una gran fuente de contaminación.
4. **Amplificación (S4):** La muy pequeña cantidad de moléculas eluidas debe ser multiplicada exponencialmente para utilizar de librería en la siguiente ronda de selección. Este paso se realiza mediante un procedimiento llamado PCR en el que enzimas reconocen y generan copias idénticas de las moléculas de ADN encontradas. Por estas enzimas es que únicamente se puede utilizar una librería de moléculas de ADN - o de ARN agregando un paso extra al procedimiento - y no otra especie química como podrían ser las proteínas. Además, algunas secuencias se amplifican mejor que otras con lo que la librería se enriquece en este tipo de secuencias independientemente de su afinidad por la diana.
5. **Selección negativa:** Es en realidad un paso que se realiza previo a la unión desde el primer ciclo para eliminar de la librería las moléculas que se unen al sustrato sólido. Se incubaba la librería con el sustrato sólido y luego se toma únicamente la fracción disuelta.
6. **Identificación (S5):** Del producto de amplificación se suele separar una pequeña muestra para analizar su composición mientras el resto es reintroducido como librería inicial en una segunda ronda de SELEX. El análisis puede realizarse mediante secuenciación NGS para identificar la secuencia de las moléculas de ADN más frecuentes en la librería o mediante clonación generando cultivos celulares, cada uno con una molécula de ADN diferente.

En cada ciclo de SELEX la librería pierde moléculas que no se unen, o lo hacen débilmente, a la diana y se multiplican - con copias idénticas - las que lo hacen fuertemente.

La diana no necesita ser conocida previamente. Por ejemplo, se pueden utilizar virus o células inmovilizadas y encontrar aptámeros que se unen a alguna molécula de la superficie de estos. Luego se puede estudiar de qué molécula diana se trata o no.

En *in vivo* SELEX se inyecta la biblioteca a un animal y luego se toma una biopsia del tejido blanco como puede ser un tumor dentro de un órgano. Esto selecciona las moléculas de ADN que pueden viajar en el torrente sanguíneo sin unirse a otras proteínas o células y alcanzan el blanco sin haber sido degradadas. Este procedimiento es el preferido para el descubrimiento de aptámeros para uso terapéutico ya que acorta sustancialmente los tiempos de ensayos clínicos. Como fue mencionado anteriormente, la reducción de tiempos de ensayos clínicos es de fundamental importancia para la reducción de costos en I+D.

Existen otras variantes *in silico* en que las interacciones ADN-diana son calculadas mediante modelos computacionales, pero todavía distan de lo que sucede en la realidad. Los modelos de interacción entre proteínas se encuentran mucho más avanzados en este aspecto. El desarrollo de un modelo *in silico* que funcione satisfactoriamente también sería de gran valor por la reducción de tiempos y costos asociados a la actividad de I+D.

Uno de los problemas asociados al método SELEX es que en la biblioteca original se espera que cada secuencia sea única o existan muy pocas moléculas de ADN idénticas. Esto implica que en el primer ciclo la cantidad de moléculas que se une a la diana es muy pequeña y no puede ser distinguida del ruido de fondo de las secuencias que se unen a otras partes del sistema como puede ser el sustrato sólido.

La tecnología que está desarrollando esta start-up utiliza una biblioteca de ADN inmovilizada en la superficie de un sustrato sólido sobre el cual se hace circular una solución con la diana disuelta. El dispositivo permite detectar en qué punto de la superficie y por ende a qué molécula se une la diana. Cada secuencia se encuentra en cantidad de copias suficiente como para detectar la unión a la diana directamente sin necesidad de un paso de amplificación enzimática. Los beneficios son los siguientes:

- La detección es rápida en uno o muy pocos pasos. Esto permite encontrar aptámeros con mayor velocidad que los métodos anteriormente descritos.
- Elimina las fuentes de error en la separación, elusión y amplificación.
- No depende de enzimas de amplificación con lo que se pueden utilizar moléculas con una amplia diversidad química. Esto aumenta el universo de formas posibles de la librería lo cual es un gran beneficio al poder agregar grupos no presentes en las cuatro bases estándar de ADN como con carga neta positiva, básicos, alifáticos, etc.
- Permite seleccionar aptámeros que se unen a la diana en condiciones que no son necesariamente fisiológicas.
- Cada elemento de la librería se sintetiza independientemente con lo que se puede definir exactamente la secuencia de cada uno de estos.
- Los aptámeros obtenidos generan un cambio en sus propiedades eléctricas por lo que su uso más natural es en sensores unidos a dispositivos electrónicos.
- La optimización de los aptámeros obtenidos se realiza fácilmente construyendo una librería con miles de modificaciones de la secuencia originalmente obtenida.

Las desventajas son las siguientes:

- El tamaño de la librería es pequeño, comparado con el SELEX tradicional, lo que lleva a una menor probabilidad de hallazgo. Esto es compensado con el uso de bases modificadas que agregan mayor diversidad y algoritmos basados en experiencia previa - conocimiento científico e Inteligencia Artificial - de selección de las mejores secuencias para conformar la librería inicial.
- Si se desea utilizar los aptámeros obtenidos para un uso diferente a biosensores, como por ejemplo terapéutico, deben ser corroborados y posiblemente necesiten una optimización mediante otra tecnología de selección.

Es importante mencionar que no se dan más detalles específicos de la tecnología por encontrarse en etapa de desarrollo y existir temas relacionados a protección de la propiedad intelectual.

En la tabla a continuación se resumen las principales ventajas y desventajas de todas las técnicas conocidas de proceso de selección de aptámeros y finalmente el proceso que se está desarrollando. Adicionalmente, sirve para demostrar que el proceso que se está desarrollando tiene características únicas:

Tabla 2 – Resumen de métodos de selección de aptámeros

Método SELEX	Ventajas	Limitaciones
Filtro de nitrocelulosa	-Simple -Separación de múltiples blancos en simultáneo -No se requiere equipamiento especial	-Solo se puede utilizar en blancos que se unan al filtro -Puede ser requerido una gran cantidad de rondas de selección
Basado en esferas	-Se puede aplicar para casi todos los blancos -Separación de múltiples blancos en simultáneo	-Se requiere inmovilización del blanco
Microcolumna de esferas	-Se reduce la cantidad requerida de aptámero y de blanco	-Se requiere inmovilización del blanco -Se requiere equipamiento especial
Display de partículas	-Pocas rondas de selección -Posibilidad de selección por fluorescencia (FACS)	-Se requiere equipamiento para FACS
Electroforesis capilar	-Separación rápida de aptámeros ligados y no ligados	-Se requiere equipamiento para electroforesis. -Menor tamaño de librería 10^{12} Tipo de aptámeros restringido
Electroforesis de flujo libre	-Pocas rondas de selección -Proceso continuo	-Se requiere equipamiento especial -Tipo de aptámeros restringido -Se requiere inmovilización del blanco
Microfluídico	-Se reduce la cantidad requerida de aptámero -Pocas rondas de selección -Múltiples blancos en paralelo	-Se requiere inmovilización del blanco -Se requiere equipamiento para microfluídica -Posibilidad de contaminación -Menor tamaño de librería (10^6)
Microarray	-Análisis a gran escala	-Se requiere fabricación del microarray -Pequeño tamaño de librería
In Silico	-Selección virtual utilizando técnicas computacionales	-Se requiere modelos computacionales complejos
Microscopio de fuerza atómica	-Pocas rondas de selección	-Se requiere Microscopio de Fuerza Atómica -Pequeño tamaño de librería
Hi Fi	-Pocas rondas de selección	-Se requiere inmovilización del blanco

Cell	-Ideal para descubrimiento de biomarcadores -No se requiere purificación del blanco	-Restringido a determinado tipo de moléculas
In Vivo	-Ideal para descubrimiento de aptámeros para uso In Vivo -Selección negativa -Menor tiempo posterior en selección para uso farmacológico	-Pequeña librería inicial (10^4) -Gran número de rondas de selección -Se requiere separación de blancos no deseados
Tecnología propuesta	-Pocas rondas de selección -Separación en condiciones no fisiológicas -La selección detecta cambios en propiedades eléctricas -Eliminación de fuentes de error al no realizarse amplificación - Potencial de miniaturización	-Tamaño de librería inicial pequeño -Para utilización fuera de biosensores se requerirá un paso de validación

El método SELEX es el estándar para la selección de aptámeros pero el mismo tiene algunas deficiencias. Se concluye que la tecnología propuesta es de interés, en particular aplicada a biosensores, por las ventajas mencionadas anteriormente.

6.3 - Diagnóstico / Proteómica

El estudio de las proteínas en los fluidos corporales permite la identificación de enfermedades, incluso en estadios iniciales, y estudiar la evolución de estas. Históricamente, para estos estudios se utilizaron la combinación de anticuerpos / espectrometría de masas, sin embargo, los aptámeros por su mayor afinidad para ligarse y menor tamaño que los anticuerpos tienen un gran potencial para cumplir estas funciones.

La proteómica, adicionalmente, puede ser utilizada como soporte para el desarrollo de nuevas drogas ya que permite ver cambios luego de aplicadas las mismas. Actualmente, casi todas las compañías farmacéuticas tienen alguna asociación con laboratorios de investigación en diagnóstico clínico.

Algunos ejemplos recientes de éxitos de identificación de biomarcadores utilizando aptámeros son:

- Somalogic²⁸: Está desarrollando y buscando comercializar un test proteómico para identificación de 1350 proteínas en un solo ensayo.
- Existen numerosos estudios académicos mostrando la utilidad del uso de aptámeros para detección de células cancerígenas y el estado de avance de la enfermedad, entre otras enfermedades^{29 30}. A continuación, se resumen algunos aptámeros desarrollados recientemente:

Tabla 3 – Ejemplos de aptámeros para identificación de biomarcadores

Aptámero	Blanco	Tipo
XL-33	Células de cáncer de colon	Cáncer
yl19	Células de colangiocarcinoma	Cáncer
LXL-1	Celular de cáncer de mama	Cáncer
SYL3-C	EpCAM	Cáncer
GMT3	Células de glioblastoma multiforme	Cáncer
Myo040-7-27	Mioglobina	Cardiovascular
LmWC-25R LmHSP-7b/11R	Leishmania promastigota	Enfermedad Infecciosa (Leishmaniasis)
2008s	Plasmodio falsiparum	Enfermedad Infecciosa (Malaria)

- Detección de micotoxinas: Actualmente en desarrollo comercial por OTA Sense y Aflasense^{31 32}

Cabe destacar que una de las principales dificultades para el diagnóstico es encontrar el biomarcador asociado a la enfermedad y no el ligando que se asocia al biomarcador. Encontrar biomarcadores para enfermedades es donde se materializa completamente el valor

²⁸ "SOMAscan™ Proteomic Assay Technical White Paper - SomaLogic." <http://www.somalogic.com/wp-content/uploads/2016/08/SSM-002-Rev-3-SOMAscan-Technical-White-Paper.pdf>. Acceso 4 Feb. 2019.

²⁹ "Aptamers in the Therapeutics and Diagnostics Pipelines - Theranostics." 1 Jul. 2018, <http://www.thno.org/v08p4016.htm>. Acceso 4 Feb. 2019.

³⁰ "IJMS | Free Full-Text | Recent Advances in SELEX Technology ... - MDPI." 14 Oct. 2017, <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/10/2142>. Acceso 7 Feb. 2019.

³¹ "NeoVentures Biotechnology Inc." <https://neoventures.ca/>. Acceso 4 Feb. 2019.

³² "AflaSense: Rapid and Portable Aflatoxin Sensor - BIOTEC." <http://www.biotec.or.th/biogallery/index.php/food-and-agriculture/aflasense-rapid-and-portable-aflatoxin-sensor>. Acceso 4 Feb. 2019.

de una compañía de diagnósticos. En esta etapa inicial la start-up apunta a la búsqueda de ligandos por ser algo más simple pero la migración hacia una compañía de diagnóstico no se descarta para etapas posteriores.

6.3.1 - Biosensores

En este apartado se explica brevemente que es un biosensor ya que es lo que permite, entre otras cosas, realizar diagnóstico y proteómica.

Los biosensores son sensores que miden un parámetro, o detectan un blanco, con un componente biológico. Esto puede ser mediante la utilización de una molécula biológica (proteínas, ADN, hidratos de carbono, etc.) o bien utilizando células o virus. Estos interactúan con el analito y generan una señal que es transformada por un transductor, esta señal puede ser eléctrica, óptica, acústica, etc. Un sensor consiste en las siguientes partes³³:

- Bioreceptor: ADN, ARN, Células, Anticuerpos, Encimas, etc.
- Transductor: Transistor FET, Arrays, electrodos, nanopartículas, etc.
- Amplificador de la señal y procesador.
- Interfaz de usuario.

Los biosensores pueden ser utilizados en aplicaciones médicas, ambientales, industria alimenticia, agroindustria o actividades industriales en general.

En el campo de la industria médica los biosensores resultan de fundamental importancia para el desarrollo del POCT³⁴. Se define el Point of Care Testing³⁵ como el testeo cerca del punto de atención del paciente, en contraste del análisis en un laboratorio central, con una obtención

³³“Functional Nanomaterials and Nanostructures Enhancing Electrochemical Biosensors and Lab-on-a-Chip Performances: Recent Progress, Applications, and Future Perspectives” <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.8b00172>. Acceso 12 Mar. 2019.

³⁴ “Introduction to medical biosensors for point of care applications” <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081000724000010?via%3Dihub>. Acceso 24 Mar. 2019

³⁵ "Aptamer-based 'point-of-care testing'. - Abstract - Europe PMC." <https://europepmc.org/abstract/med/26876017>. Acceso 17 Feb. 2019.

rápida del resultado y que permita tomar acciones apropiadas. El desarrollo del POCT está íntimamente ligado con las tendencias de la industria mencionadas en el apartado 5. Respecto a estos, se valoran las siguientes características: bajo costo, simple de utilizar y confiable. Otro punto importante respecto a los POCT, y del desarrollo de biosensores, es que dan oportunidades al desarrollo de la telemedicina, simplificando el acceso de la medicina a lugares donde antes no existía la misma o acercando la medicina al hogar permitiendo un mayor y mejor control.

Como fue mencionado anteriormente, los biosensores no se limitan solo a análisis clínicos, sino que también pueden ser utilizados para medición de contaminantes ambientales, estado de conservación de alimentos³⁶, presencia de pesticidas en alimentos, etc.

A continuación, se presentan algunas de las plataformas de diagnósticos con aptámeros que actualmente existen^{37 38}. En la tabla se observará la inmensa variedad de blancos encontrados: Bacterias, Virus, Hormonas, Vitaminas, Metales Pesados, Hongos, entre otros, y de tecnologías utilizadas:

Tabla 4 – Ejemplos de aptasensores

Plataforma	Analitos	Ventajas	Desventajas
ALISA	-Acetilcolina -Micobacteria	-Alta sensibilidad -Cuantitativo / Cualitativo	-Personal entrenado
Ensayo AECL	-Hormona BNP	-Más sensible que ALISA	-Personal entrenado -Costoso
Hibridación en mancha	-Virus Vaccinia -IgE -Troponina -Trombina	-Utilizable fuera del laboratorio -No requiere personal entrenado	-Menos sensible que ALISA

³⁶ "Microfluidic devices for sample preparation and rapid ... - Europe PMC." <https://europepmc.org/abstract/med/29534915>. Acceso 17 Feb. 2019.

³⁷ "Aptamer-based point-of-care diagnostic platforms" 18 Oct. 2018, https://www.researchgate.net/publication/314251167_Aptamer-based_point-of-care_diagnostic_platforms. Acceso 17 Feb. 2019.

³⁸ "Micromachines | Free Full-Text | Recent Microdevice-Based ... - MDPI." 25 Apr. 2018, <https://www.mdpi.com/2072-666X/9/5/202>. Acceso 17 Feb. 2019.

Nanopartículas de oro	-Ampicilina -ATP -Estafilococo -PDGF -Arsénico -Cadmio -Trombina -Vivax Plasmodium -PLDH	-Ensayo rápido	-El método requiere muchos ajustes
Aptámeros Fluorescentes	-Vitamina D -Biotoxinas -Esporas	-Alta sensibilidad	-Ensayo costoso -Se requiere instrumental
UCNPs	-Trombina -Salmonella -Estafilococos	-Alta sensibilidad	-Ensayo costoso -Se requiere instrumental
LFA	-Trombina -Células cancerosas -Aflatoxina B1 Esterichia Coli	-Ensayo rápido y con alta sensibilidad	-Requiere tiempo -Tamaño de muestra
Medidor personal de glucosa PGM (Utilizado para otros blancos)	-Adenosina -Interferón Gamma -Uranio -Plomo -Salmonella -Cobre -Dopamina	-Instrumento "común" -Costo/Beneficio aceptable -Respuesta cualitativa y cuantitativa	-Depende del PGM
"Smartphone" ^{39 40}	-Vitamina B12 -Glóbulos blancos y rojos	-Respuesta cualitativa y cuantitativa	

Finalmente, se destacará una categoría más de sensor que es el "Lab On A Chip"⁴¹. Este es un término general para describir un dispositivo miniaturizado donde se logran medir varios analitos en simultáneo con una sola muestra. Las ventajas son el menor tamaño de muestra, tiempos de análisis y costo de fabricación (una vez desarrollado el dispositivo), todas características que podrían llevar al desarrollo de la medicina personalizada y a diagnósticos

³⁹ "Advances in Smartphone-Based Point-of-Care ... - IEEE Xplore." <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/7067022/>. Acceso 17 Feb. 2019.

⁴⁰ "Mobile phone-based biosensing: An emerging "diagnostic and ... - NCBI." <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27836593>. Acceso 17 Feb. 2019.

⁴¹ "Multiplexed Point of Care Testing – xPOCT" <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28456344>. Acceso 17 Feb. 2019.

tempranos. Existen múltiples casos de estudio donde se ha desarrollado tecnología Lab On A Chip con aptámeros.

6.4 - Agente de Suministro de Drogas

Otro de los campos con un potencial campo de aplicación es en el ruteo de drogas a sitios específicos (“Active Targeting”). La administración tradicional de drogas puede tener como potencial problema la baja concentración en el lugar donde es realmente requerida y/o exposición a la droga donde no es requerida con consecuencias adversas sobre la salud. Existen diversas soluciones para direccionar la droga al objetivo deseado y una de las mismas es vía aptámeros. Dentro de la revisión bibliográfica se encontraron los siguientes casos de éxito:

- Administración de cisplatina para el tratamiento de cáncer de próstata⁴².
- Administración de Docetaxel y Doxorubicina para el tratamiento de cáncer⁴³.
- Administración de Daunorubicina para el tratamiento de la leucemia⁴⁴.

Dentro de la bibliografía existen otros casos donde los aptámeros fueron utilizados con éxito para la administración de drogas en sitios específicos y los anteriores son solo algunos ejemplos. Al igual que en los otros usos, este tipo de moléculas tiene como principales ventajas que se obtienen por síntesis química, tienen una menor degradación biológica, falta de inmunogenicidad y menor tamaño que los anticuerpos.

Otro potencial uso que vale la pena destacar es la administración de Oligonucleótidos terapéuticos (ONT) - ASOs / siRNA / miRNA - combinados con aptámeros. La terapia con ONT tiene la posibilidad de alterar / silenciar la expresión de genes que puedan provocar alteraciones en la salud y se considera una de las más promisorias en el futuro de la

⁴² "Targeted delivery of cisplatin to prostate cancer cells by ... - NCBI - NIH." 31 Oct. 2008, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18978032>. Acceso 4 Feb. 2019.

⁴³ "Co-Delivery of Hydrophobic and Hydrophilic ... - Wiley Online Library." <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cmdc.200700121>. Acceso 4 Feb. 2019.

⁴⁴ "Targeted delivery of daunorubicin to T-cell acute lymphoblastic ... - NCBI." <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19943768>. Acceso 4 Feb. 2019.

medicina^{17 45}, en el 2018 se aprobó la primera droga basada en ONT⁴⁶. Los conjugados de aptámeros con ONTs permiten la aplicación de este en el sitio correcto^{47 48}.

6.5 - Agente Terapéutico

Actualmente existe un solo aptámero aprobado para uso comercial: Pegaptanib, utilizado para evitar la degeneración de la mácula por edad. Adicionalmente, al momento de esta investigación están siendo estudiados en fase clínica al menos 11 aptámeros para diferentes tipos de enfermedades. A continuación, se resumen los mismos:

Tabla 5 - Ejemplos de aptámeros para fines terapéuticos

Aptámero	Compañía	Blanco	Usos
Pegaptanib	OSI / Pfizer	VEGF	Retinopatía diabética / Edema macular diabético
E10030	Ophthotech	PDGF	AMD / Von Hippel Lindau
ARC1905	Ophthotech	Complemento C5	AMD / Enfermedad de Stargardt / Vasculopatía coroidea
AS1411	Antisoma	Nucleolina	Leucemia / Carcinoma de células renales / Mieloma
NOX-A12	Noxxon	CXCL12	Mieloma / Trasplante de células madre / Cáncer Colorrectal / Cáncer Pancreático / Leucemia
NOX-E36	Noxxon	CCL2	Diabetes tipo 2 / Lupus Erimatoso / Enfermedad renal
NOX-H94	Noxxon	Hepcidina	Anemia crónica / Enfermedad renal
ARC1779	Archemix	vWf A1	Enfermedad de Von Willebrand / Purpura / Trombosis
NU172	ARCA Biopharma	Trombina	Enfermedad coronaria
REG1 System	Regado Biosciences	Factor de coagulación IXa	Enfermedad coronaria
BX499	Baxter	TFPI	Hemofilia

Se puede observar que en comparación con los anticuerpos monoclonales (mAbs) los aptámeros para utilización como agente terapéutico han tenido un escaso desarrollo. Algunas

⁴⁵ "Tapping the RNA world for therapeutics | Nature Structural" 16 Apr. 2018, <https://www.nature.com/articles/s41594-018-0054-4>. Acceso 5 Feb. 2019.

⁴⁶ "Approval of first 'RNA interference' drug – why the excitement?." 17 Aug. 2018, <http://theconversation.com/approval-of-first-rna-interference-drug-why-the-excitement-101582>. Acceso 5 Feb. 2019.

⁴⁷ "Aptamer-siRNA Chimeras: Discovery, Progress, and ... - NCBI - NIH." 9 Aug. 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28792479>. Acceso 5 Feb. 2019.

⁴⁸ "Aptamers and siRNA - Johns Hopkins Medicine." 1 May. 2018, <https://www.hopkinsmedicine.org/news/articles/aptamers-and-sirna>. Acceso 5 Feb. 2019.

desventajas que presentan los aptámeros versus los mAbs, y que son propias del tipo de molécula, son⁴⁹:

- El pequeño tamaño provoca que sea susceptible al filtrado en los riñones y en consecuencia que tengan una vida media limitada.
- Los aptámeros sin modificar pueden ser degradados por nucleasas.

A pesar de lo mencionado anteriormente existen algunas estrategias para evitar las limitaciones anteriores, como por ejemplo la conjugación con colesterol o polietilenglicol para la extensión de la vida media o modificaciones químicas para evitar la degradación.

Para finalizar, y como fue explicado al principio de la tesis, el desarrollo de agentes terapéuticos es largo, con una alta probabilidad de fracaso durante la etapa regulatoria y requiere de una gran inversión. Se destaca esto último debido a que preliminarmente este no parece un camino atractivo para el desarrollo de está start-up a pesar de ser el más prometedor desde el punto de vista tamaño de mercado, que será desarrollado utilizando un proxy para el mismo en el ítem “8.2 - Anticuerpos Monoclonales”.

6.6 - Otros

Adicionalmente a los usos mencionados anteriormente la literatura reporta otros campos con potencial^{50 51}, como por ejemplo:

- Bioimágenes: Conjugando aptámeros con otros componentes (Gadolinio, Flúor, etc) se puede obtener el efecto de la especificidad/afinidad por el blanco junto con la utilidad del componente para ser detectado.

⁴⁹ "Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of aptamers", <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30321620>. Acceso 13 Mar. 2019

⁵⁰ "Aptamers and their biological applications", <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3279232/>. Acceso 11 Mar. 2019.

⁵¹ "Advances in Aptamer-Based Biosensors for Food Safety", https://www.researchgate.net/publication/221913435_Advances_in_Aptamer-Based_Biosensors_for_Food_Safety. Acceso 11 Mar. 2019.

- Potenciales contaminaciones en alimentos: Como fue mencionado en la introducción los aptámeros tienen potencial en este campo previniendo enfermedades contraíbles por humanos y animales, por cultivos alimenticios, y el consecuente impacto económico para el productor de alimentos.

6.7 - Conclusiones Preliminares

Al presente existen pocos éxitos comerciales en la utilización de aptámeros y se entiende que parte de esto, al menos en el área terapéutica, se debe a la gran inversión que se realiza en la investigación y desarrollo de anticuerpos monoclonales, donde hubo grandes éxitos iniciales que promovieron el desarrollo de una infraestructura científica y comercial que incentivaron nuevos desarrollos generándose un círculo virtuoso alrededor de los mismos.

Adicionalmente, en las etapas iniciales de desarrollo del método SELEX el mismo tuvo una celosa protección de la propiedad intelectual y esto puede haber colaborado al retraso en la adopción por parte de la comunidad científica^{52 53 54}. La propiedad intelectual no es parte del análisis sectorial que se realiza en la presente tesis pero debe ser algo a ser tenido en cuenta por una start-up buscando desarrollarse.

Finalmente, la investigación en mAbs lleva varias décadas de ventaja respecto a los aptámeros.

A pesar del poco desarrollo de la industria de aptámeros, en particular para agentes terapéuticos, como fue expuesto anteriormente tienen propiedades únicas que podrían ser explotadas comercialmente.

Respecto al proceso de selección que se está desarrollando se observa que tiene una ventaja excepcional respecto a todos los demás, que es la detección de una alteración eléctrica

⁵² "Aptamers as targeted therapeutics: current potential and ... - NCBI - NIH." <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5700751/>. Acceso 9 Feb. 2019.

⁵³ "Aptamers as therapeutics" <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592747>. Acceso 14 Mar. 2019.

⁵⁴ "Protecting intellectual property rights in SELEX and aptamers" <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S017221900300067X>. Acceso 14 Mar. 2019.

durante la unión del aptámero con el blanco y esto convierte a los aptámeros encontrados en candidatos ideales para el desarrollo de biosensores. La otra ventaja es no tener proceso de amplificación que es una fuente potencial de errores.

7 - Análisis de la Industria: Global, Regional y Local

En el presente apartado se describen las principales empresas de la incipiente industria de aptámeros, en que se especializan y cuál es su modelo de negocios. La información fue tomada de la Sociedad Internacional de Aptámeros⁵⁵, a partir de conocimiento propio del mercado y de la investigación realizada para esta tesis. Es importante destacar que no se realizará un análisis a nivel regional ni local debido a que no hay, o se desconoce, la existencia de empresas de este tipo actualmente en la región; sí existen algunos grupos de investigación asociados a universidades.

En la tabla a continuación se presenta un resumen de las principales empresas del mercado y luego se explicará el modelo de negocios de algunas en particular:

Tabla 6 – Principales empresas del mercado de aptámeros

Compañía	Fundación / País	Foco	Productos / Servicio ofrecido	Estado
Noxxon Pharma	1997 / Alemania	Desarrollo de agentes terapéuticos para cáncer, inflamación, obesidad, otros	Realizando ensayos clínicos para drogas contra el cáncer	IPO. Cotización en Euronext Growth
Ophthothech	2007 / EE.UU.	Desarrollo de agentes terapéuticos para enfermedades oftalmológicas	Realizando ensayos clínicos para drogas contra degeneración de la mácula, enfermedades huérfanas, etc	Cotización en NASDAQ
Nexstar	1999 / EE.UU.	Desarrollo de agentes terapéuticos basados en ARN modificado o aptámeros	-	Adquirida por Gilead - valuación estimada en 550 Mln. USD (Tenía otras drogas en el pipeline no derivadas de aptámeros)
Apterna	2011 / Reino Unido	Drug delivery vía aptámeros	Delivery de ARN, toxinas, encimas, agentes de quimioterapia, etc	Privada
Somalogic	1999 / EE.UU.	Diagnóstico	Ver apartado de Somalogic	Privada. Rondas de VC superiores a los 600 Mln. USD

⁵⁵ "Aptamer Companies | International Society on Aptamers." <http://aptamersociety.org/aptamer-companies/>. Acceso 9 Feb. 2019.

Neoventures	2002 / Canada	I+D para la identificación y desarrollo de aptámeros, test de diagnóstico, etc	Detección de toxinas en vinos, Cerveza, trigo, etc / Servicios de I+D	Privada
Aptamatrix	2003 / EE.UU.	I+D para la identificación y desarrollo de aptámeros	Allowswitch: Biosensor óptico para detección en tiempo real / Venta de servicios asociado a esto	Privada
Aptamer Group	2008 / Reino Unido	I+D para la identificación y desarrollo de aptámeros para diagnóstico, agente terapéutico, etc	Venta de servicios asociado a esto	Privada. Fundada vía subvención (Grant) y actualmente trabaja vía partnerships (~3 Mln. USD)
Aptus Biotech	2010 / España	I+D para la identificación y desarrollo de aptámeros	Venta de aptámeros ya desarrollados / Venta de servicio de selección	Privada. Ronda de inversión por 2.7 Mln. € para desarrollo de un aptámero terapéutico
Aptagen	2004 / EE.UU.	I+D para la identificación y desarrollo de aptámeros para diagnóstico, agente terapéutico, etc. Venta de aptámeros	Venta de aptámeros ya desarrollados / Venta de servicio de selección con foco en selección In Vivo	Privada
Base Pair Bio	2012 / EE.UU.	I+D para la identificación y desarrollo de aptámeros para diagnóstico, agente terapéutico, etc. Modificación de aptámeros	Venta de aptámeros ya desarrollados / Venta de servicio de selección	Privada. Serie A 3.2 Mln. USD 2017
Aptamer Sciences	2011 / Corea del Sur	I+D para la identificación y desarrollo de aptámeros para diagnóstico, agente terapéutico, etc. Modificación de aptámeros	Venta de aptámeros ya desarrollados / Venta de servicio de selección / Desarrollando IVD para Cáncer - Influenza – Norovirus	Privada
AM Biotechnologies	2006 / EE.UU.	I+D para la identificación y desarrollo de aptámeros. Especialización en X-Aptamer (aptámeros con grupos funcionales)	Venta de aptámeros ya desarrollados / Venta de servicio de selección	Privada. Recibió subsidios de múltiples organismos
Trilink	1996 / EE.UU.	I+D para la identificación y desarrollo de aptámeros. Desarrollo y venta de oligonucleótidos en general	Venta de aptámeros ya desarrollados / Venta de servicio de selección	Privada
Ribomic	2003 / Japón	Desarrollo de agentes terapéuticos basados en aptámeros	Realizando ensayos preclínicos y clínicos para varias enfermedades	Pública. Acuerdos de colaboración con múltiples farmacéuticas

Durante la investigación se encontraron más empresas pero todas repetían el modelo de negocio de proveer soporte a la I+D, su forma de financiación mediante subsidios y en general eran de un tamaño menor a las mencionadas. Se considera las mencionadas arriba las más representativas y muestra suficiente para entender el estado de la industria. El mismo en comparación con la industria de anticuerpos monoclonales se encuentra en una etapa embrionaria.

7.1 - Somalogic

Somalogic es la principal empresa del mercado, probablemente la que más inversiones haya recibido - 600 MMUSD al 2018⁵⁶ - y fue fundada por Larry Gold que es uno de los principales investigadores en este campo e inventor del proceso SELEX. Somalogic desde hace una década está trabajando en el desarrollo de un test proteómico. En su modelo de negocios establece partnerships con farmacéuticas, centros de investigación/universidades y gobiernos con el fin de ayudarlos en sus investigaciones. Algunos ejemplos de sus éxitos son:

- Estudio en conjunto con Pfizer, Instituto Karolinska, Universidad de California y San Francisco para la identificación de proteínas que se pudieran asociar a eventos cardiovasculares durante el desarrollo de una nueva droga.
- Nestlé en conjunto con Somalogic realizaron estudios proteómicos para identificar biomarcadores que puedan ayudar a mejorar la calidad de vida de personas con obesidad.

En referencia a la descripción dada en el “Futuro de la Industria de las Ciencias de la Salud”, Somalogic es una empresa de diagnóstico tratando de dar valor en toda la cadena de I+D mediante medicina de precisión y cuya tecnología se basa en Aptámeros. Debido a los éxitos que tuvieron para desarrollar estos tests se explica el porqué de las inversiones que recibe en comparación con otras empresas del sector.

⁵⁶ "Roy Smythe, M.D. Chief Executive Officer." 9 Jan. 2019, http://12tksl28b87d3fw47i3ndu3e-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2019/01/SomaLogic_JPM_Pres_010919.pdf. Acceso 9 Feb. 2019.

7.2 - Aptagen

Aptagen trabaja bajo un modelo de negocios B2B dando servicio de selección de aptámeros a terceros para el desarrollo de biomarcadores, targeting de células, e investigación de drogas. Dentro del modelo de negocios propuesto el cliente conserva el 100% de los derechos de propiedad intelectual desarrollados durante el proceso. Existe una segunda opción donde Aptagen mantiene un porcentaje de la propiedad intelectual desarrollada a cambio de un menor costo de desarrollo del estudio. Finalmente, por un mayor costo del estudio, Aptagen puede comprometerse a no trabajar para otros en encontrar aptámeros para ese blanco en particular.

Una de las principales ventajas del proceso desarrollado por Aptagen es que permite, según ellos, la selección *In Vivo* que reduce los tiempos de I+D para el desarrollo de nuevas drogas en hasta tres años. Adicionalmente, con su tecnología de selección puede utilizar aptámeros con grupos funcionales modificados que permite una mayor afinidad y especificidad.

7.3 - Otras Empresas de Aptámeros

En la investigación se encontraron otras empresas dentro de este sector como pueden ser: BasePair Technologies, Aptamer Group, etc. Todas ellas proponen modelos de negocios similares al de Aptagen pero no se detallan porque no tienen ventajas para destacar que sean significativas respecto a Aptagen.

Como se pudo observar en la Tabla 6, se destaca que en general reciben subsidios de algún organismo para el desarrollo de estudios específicos. Desafortunadamente no existe más información pública de estas empresas pero se entiende que, en general, son empresas muy pequeñas, buscando encontrar un éxito y que se mantienen mediante asociaciones con empresas de ciencias de la salud y subsidios públicos.

7.4 - Diagnóstico/Terapias

En la investigación de mercado no se encontraron empresas relevantes especializadas en diagnóstico excepto Somalogic. Sí se encontró que, en general, todas las empresas mencionadas anteriormente buscan desarrollar algún kit de diagnóstico, siendo Somalogic la que está desarrollando el kit proteómico más completo.

Respecto a agentes terapéuticos las únicas relevantes son Noxxon, Ophthotech y Nexstar (actualmente Gilead).

- Noxxon: Noxxon se encuentra realizando ensayos clínicos en drogas contra el cáncer en combinación con tratamientos ya existentes pero todavía no comercializa ningún producto. Entre sus inversores VC se destacan Sofinnova y Andera Partners.
- Ophthotech es una empresa dedicada al desarrollo de terapias para enfermedades retinales y drogas huérfanas. Todas sus drogas están en etapa de aprobación clínica, algunas son derivadas de aptámeros.

Respecto a estas dos empresas se destaca que ambas están trabajando hace más de una década en el desarrollo de drogas y todavía no tienen ninguna aprobada para comercialización, esto evidencia la dificultad para el desarrollo de terapias y el difícil camino que tiene una compañía nueva que quiera desarrollar agentes terapéuticos.

7.4.1 - Empresas de Biochips⁵⁷

En este apartado se incluye a empresas que desarrollan, o han desarrollado tecnologías asociadas a biochips. Un biochip es un arreglo miniaturizado sobre un sustrato sólido que permiten realizar múltiples tests en simultáneo. Se decidió incorporar este apartado por las siguientes razones:

- La start-up está desarrollando tecnología aplicable a biochips y muchas de las compañías que se mencionarán son comparables con esta.
- Algunas de las empresas mencionadas a continuación terminaron siendo compradas por las grandes empresas de instrumental y diagnóstico, por ejemplo, Thermo Fischer,

⁵⁷ "Biochips Based In vitro Diagnostics: Market Trends and Research"
<https://www.omicsonline.org/biochips-based-in-vitro-diagnostics-market-trends-and-research-2153-0777.1000e124.php?aid=21005>. Acceso 17 Feb. 2019.

Danaher y Perkin Elmer. Esto es relevante como una potencial estrategia de salida para los inversores la start-up.

- Las empresas en la categoría start-up que se van mostrar todavía no tienen un claro modelo de negocio, de hecho muchas no están vendiendo ningún producto o servicio, pero por tratarse de tecnologías de alto potencial reciben rondas de inversión para seguir desarrollándose y esto es importante para la etapa en la que se encuentra la start-up para la que se desarrolla esta tesis.

En la Tabla 7 se pueden observar algunas compañías que comenzaron siendo pequeños emprendimientos, tuvieron grandes éxitos tanto desde el punto de vista científico como comercial, y finalmente fueron adquiridas por algunas de las grandes compañías de instrumentación y diagnóstico.

Tabla 7 – Ejemplos de compañías adquiridas por empresas de IVD

Adquiridas por compañías de Instrumental		
Compañía	Características	Estado
Affymetrix	Microarrays de ADN, entre otros	Adquirida por ThermoFischer en el 2016 por 1.3 Bln. USD
Applied Biosystem	Integración de sistemas para análisis genéticos	Desde el 2014 es parte de ThermoFischer
Caliper Technologies	Lab on a chip	Adquirida por PelkinElmer en 2011 por 0,6 Bln. USD
Cepheid	Diagnóstico PCR en tiempo real	Adquirida por Danaher

En la tabla a continuación, a modo de ejemplo, se citan empresas que actualmente son start-ups – en etapa de capital semilla o Series A – y que están desarrollando tecnologías que pueden tener puntos en común con la tecnología desarrollada. Como se mencionó al principio, se destaca esto para mostrar que en la etapa inicial de un emprendimiento de estas características tener un modelo de negocios definido no es algo fundamental pero si se debe contar con una tecnología de características exponenciales que pueda resolver necesidades no satisfechas. Respecto a una exploración más detallada de los modelos negocios no será parte de esta tesis.

Tabla 8 – Ejemplos de compañías de biosensores en etapa de start-up

Actualmente Start-ups		
Compañía	Características	Estado
Veredus Laboratories	Desarrolló varios biochips para detección de agentes patógenos	Adquirida por Seksui Chemicals en 2018. Comercializa kits de diagnóstico y está ampliando el pipeline.
Fluid-Screen	Detección de bacterias con un biochip	Grant por aceleradora MassChallenge
Enlisenze	Desarrollo de wearables para diagnóstico por medición de analitos en sudor	Sin productos conocidos. Sin VC conocido.
1Drop Diagnostics	Desarrollo de diagnóstico portátil basado en análisis de sangre	Sucesivos grants por 3.8 MMUSD. Luego de 4 años realizó serie A por 4.3 MMUSD. Todavía no comercializa ningún producto o servicio
InSilixa	Biosensores de ADN sobre un chip	Recibió VC por 13 MMUSD
Xsensio	Lab on a Skin wearable para diagnóstico	Recibió grant por 2,6 MMUSD. Todavía no comercializa ningún producto o servicio
Eccrine Systems	Wearables no invasivos para medición de analitos en sudor	Recibió VC por 14,5 MMUSD. Todavía no comercializa ningún producto o servicio.
Now Diagnostics	Desarrollo de test rápidos basados en muestra de sangre	Recibió al menos 24 MM USD de VC. Comenzando a comercializar diagnósticos

Se puede inferir que una empresa que pueda desarrollar una tecnología para identificar aptámeros con aplicaciones para biosensores, o desarrollar tecnología para biosensores, tiene un potencial interés desde un punto de vista comercial, a pesar de que estar un incipiente estado de desarrollo.

7.5 - Análisis de la Industria

En este apartado se realizará un análisis de ciclo de vida de la industria y de fuerzas de Porter. Es importante destacar que los análisis no son iguales según que la utilización de los aptámeros sea como agente terapéutico, para diagnóstico, etc; por este motivo, se focalizará en la selección de aptámeros para biosensores y dentro del desarrollo de biosensores será enfocado a un mercado B2B.

7.5.1 - Análisis de Fuerzas de Porter

Para la determinación de las fuerzas se utilizará el método sugerido por Robert Grant en Contemporary Strategy Analysis. Este análisis fue realizado para start-ups de la industria biotecnológica, y como fue mencionado anteriormente, en particular con un foco para el desarrollo de tecnología para aplicación en biosensores. En la tabla a continuación se resumen las fuerzas:

Tabla 9 – Análisis de fuerzas de Porter

Fuerza	Factores que aumentan la intensidad	Fuerza	Tendencia
Rivalidad Competitiva	<p>Número y tamaño de competidores → Alta, muchos competidores pequeños buscando encontrar soluciones a problemas similares (9)</p> <p>Barreras de salida → Pocas (2)</p> <p>Costos fijos / costo total → Alto (8)</p> <p>Madurez → Etapa Embrionaria (2)</p> <p>Diferenciación → Existe posibilidad de diferenciación por las diferentes tecnologías disponibles (3)</p>	5 Alta	Estable
Potenciales Entrantes	<p>Economía de escala → No existe concepto de worldscale pero si existe economía de escala (4)</p> <p>Diferenciación de producto → Existe posibilidad de diferenciación por las diferentes tecnologías disponibles (3)</p> <p>Capital Requerido → 1 - 10 MMUSD para etapas iniciales (5). Muchas compañías compitiendo por el mismo capital, alta incertidumbre, largos períodos de cash flow negativo</p> <p>Acceso a canales de distribución → Modelo B2B (3)</p> <p>Regulación gubernamental → Existen agencias regulatorias (1)</p> <p>Madurez → Etapa embrionaria (8)</p>	4 Intermedia	Estable

Clientes	<p>Concentración de compradores (B2B) → Intermedio (4)</p> <p>Importancia del producto para el comprador → Alta (2)</p> <p>Amenaza de integración hacia atrás de los clientes (B2B) → Es normal que se compre a la empresa proveedora, no que desarrolle el producto (8)</p> <p>Amenaza de integración hacia adelante por la industria → Poco probable, implica cambiar el modelo de negocio a B2C (3)</p> <p>Rentabilidad de compradores → Intermedia por presión del B2C sobre el comprador (3)</p>	4 Intermedia	Creciente
Proveedores	<p>Concentración de proveedores → Para algunos componentes son pocos, esto particularmente afecta a una start-up (4)</p> <p>Importancia del comprador → Para algunos componentes el comprador no tiene importancia (5)</p> <p>Potencial integración hacia delante de proveedores → No (1)</p> <p>Potencial integración hacia atrás por la industria → No es posible para algunos componentes (8)</p> <p>Costo de cambio de proveedores → Intermedio (3)</p> <p>Rentabilidad de proveedores → Intermedia (3)</p>	4 Intermedia	Estable
Productos Sustitutos	<p>Investigación continua para el desarrollo de nuevas tecnologías que sean más convenientes</p> <p>Reducción de costos de tecnologías existentes</p>	8 Alta	Estable
Escala de Fuerza: Baja (1-2) Media (2 -4) Alta (4-9)			

En este punto es importante destacar que donde puede existir una mayor rivalidad entre competidores no es por el acceso a los clientes sino por el acceso al capital de riesgo para el desarrollo de la compañía, siendo que este es limitado y existen una numerosa cantidad de emprendimientos⁵⁸. Se resumen las fuerzas de Porter en el gráfico a continuación:

⁵⁸ Dessain S (2017). Presserving the Promise: Improving the Culture of Biotech Investment. Elsevier

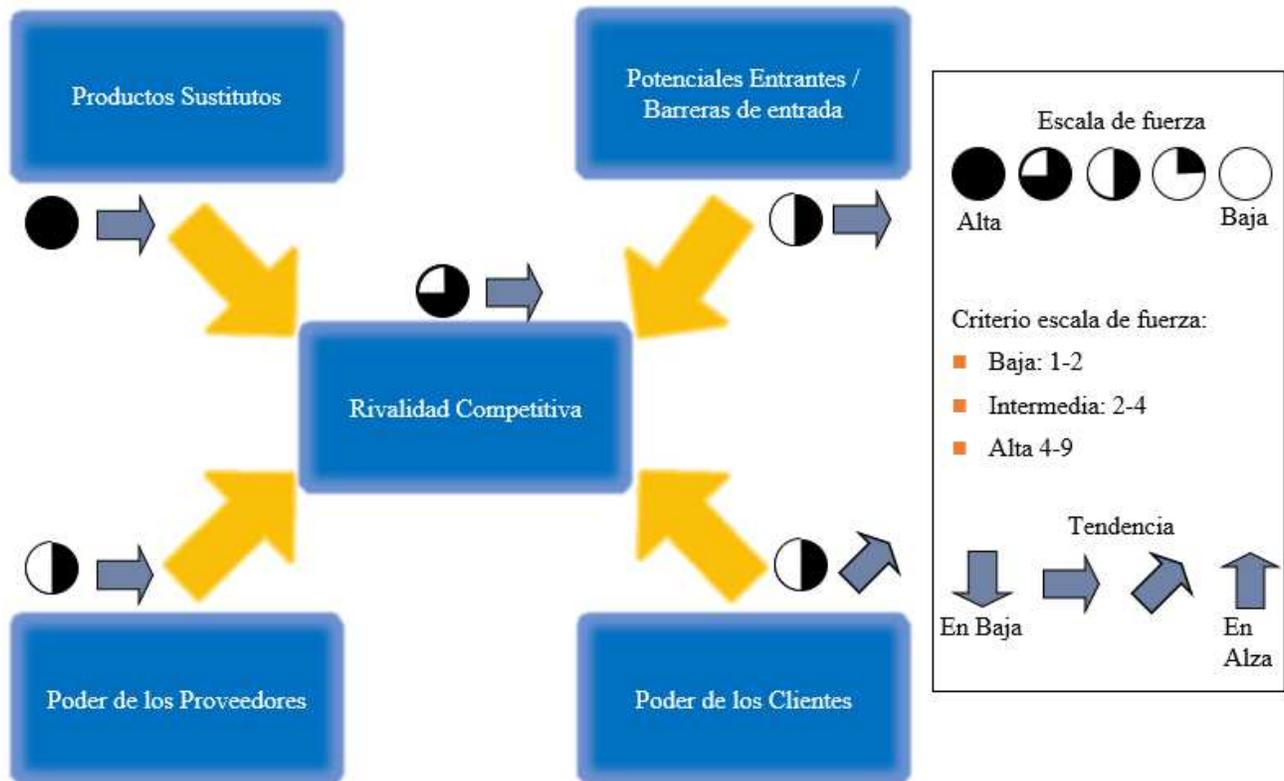


Figura 15 – Diagrama de fuerzas de Porter

Se destacan como las fuerzas con mayor intensidad a los productos sustitutos y la rivalidad competitiva. La primera se debe que los ciclos de desarrollo de productos son largos en una industria que invierte en innovación en forma continua y siempre pueden aparecer nuevas tecnologías que reemplacen a la que todavía se está desarrollando. Respecto a la rivalidad competitiva, es una industria embrionaria con muchos jugadores pequeños intentando encontrar un éxito comercial y compitiendo por capital de riesgo para el desarrollo de sus productos. En la etapa inicial de esta start-up en particular, el poder de los proveedores puede resultar en una fuerza de mayor intensidad pero para una empresa desarrollada no será importante.

7.5.2 - Ciclo de Vida de la Industria

Este análisis depende de que sector de la industria se tome para el análisis ya que no todas las partes se encuentran en la misma etapa de desarrollo, para el análisis se adoptó:

- Biotecnología: Está categoría es muy amplia pero se lo mantendrá como referencia para realizar la comparación respecto a las demás categorías que son las de interés.
- mAbs terapéuticos
- Aptámeros terapéuticos
- Aptasensores

El análisis es de tipo cualitativo y se basó en las características proporcionadas por Peter Doyle en Marketing Management and Strategy. Las mismas se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 10 – Ciclo de vida de la industria

Etapas	Características
Embrionaria / Desarrollo	Comunidad pequeña, informal, foco en innovación. Estrategia: Sobrevivir / Entrada al mercado Sin, o con pocas, ventas / cash flow negativo La ventaja diferencial es la performance del producto
Crecimiento	Oportunidades de aprendizaje y desarrollo como organización Estrategia: Ganar market share Crecimiento alto Reconocimiento en el mercado de VCs, compañías mayores, instituciones financieras y gubernamentales Foco en generación de caja para continuar las operaciones y el crecimiento. Se comienza a consolidar la marca
Madurez	Organización madura Crecimiento más lento Menor margen de productos pero alta rentabilidad Estrategia: Mantener el market share, mejorar beneficio

Declinación

Falla en anticiparse y adelantarse al mercado externo
Se debe adaptar al nuevo entorno
Comienza a decrecer
Menores márgenes. Estrategia de reducción de costos

Ciclo de vida de la industria

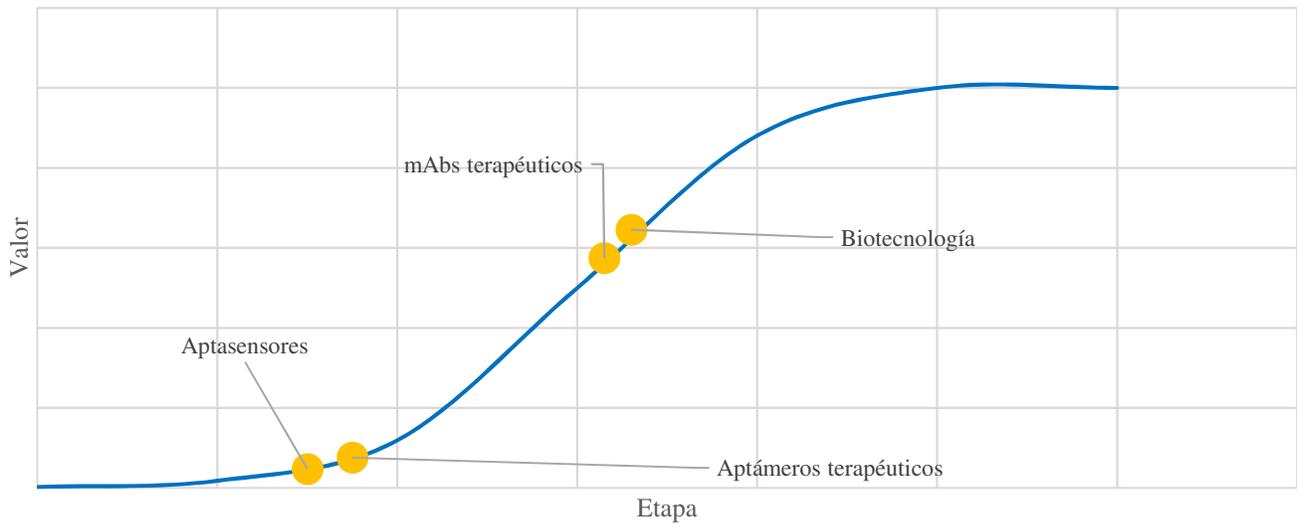


Figura 16 – Ciclo de vida de la industria biotecnológica

El análisis realizado es de tipo cualitativo y se concluye que la industria biotecnológica se encuentra en una etapa de crecimiento, donde puede haber estadios de madurez, incluso declinación, para algunos productos/tecnologías y en estado embrionario para otras. En el caso de los aptasensores y los aptámeros como agente terapéuticos, que son los de interés, se encuentran en un estado embrionario.

8 - Dimensiones del Mercado

En el presente apartado se trata de dimensionar la industria farmacéutica global, de anticuerpos monoclonales, que será utilizado como un mercado proxy, y de biosensores por ser una de las aplicaciones de interés para esta tecnología. Finalmente, se explora sobre la inversión en I+D y VC para entender la posibilidad real que tiene este emprendimiento de continuar atrayendo inversiones para seguir desarrollándose.

Es importante mencionar que al presente el mercado de aptámeros es pequeño y al 2020 se estima en menos de 2 Bln. USD. En los siguientes puntos se concluirá que en caso de poder replicarse el éxito de los anticuerpos con aptámeros en las áreas de terapia o diagnóstico los mismos tienen un gran potencial.

En los casos que se dispuso de más de una fuente de información se citaron todas debido a la dificultad para conseguir datos precisos, confiables y actuales sobre el tamaño de los mercados, de esta forma se podía validar la información disponible en forma cruzada.

8.1 - Industria Farmacéutica

El mercado de la industria farmacéutica se estima en 1200 Bln. USD con un crecimiento anual del 4 al 7%. Los principales drivers del crecimiento de este son los mercados emergentes, nuevos tratamientos para diferentes tipos de cáncer y enfermedades raras^{3 4 59}.

⁵⁹ "The Future of the Global Pharmaceutical Industry - Torreya." https://torreya.com/publications/torreya_global_pharma_industry_study_october2017.pdf. Acceso 8 Feb. 2019.

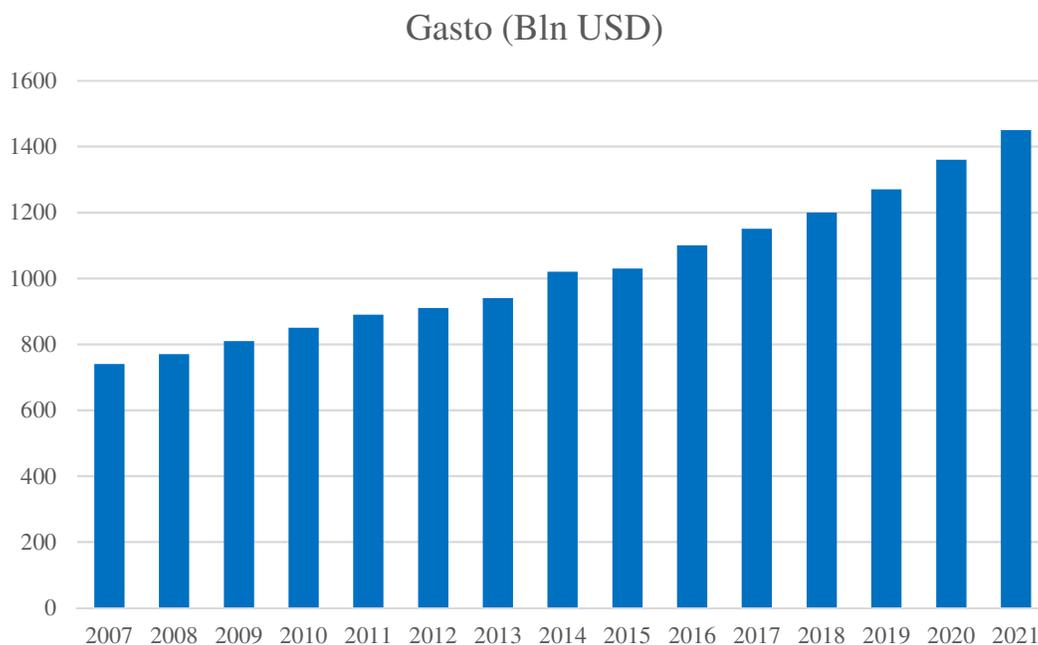


Figura 17 – Evolución del gasto en farmacia

En las Tabla 11 y Tabla 12 se detallan las terapias claves y su tamaño de mercado. Se destaca que la categoría Oncología es la de mayor tamaño, esto se relaciona en alguna forma con el éxito comercial de los anticuerpos monoclonales donde han provocado grandes avances en la lucha contra esta enfermedad.

Tabla 11 – Potencial de crecimiento según dolencia

Área Terapéutica	Gasto 2016	CAGR 2011-2016	Gasto 2021	CAGR 2016-2021
Oncología	75,3	10,9	120 – 135	9 – 12
Diabetes	66,2	16,4	95 – 110	8 – 11
Autoinmunes	45,1	18,2	75 – 90	11 – 14
Dolor	67,9	7,1	75 – 90	2 – 5
Cardiovascular	70,5	-2,5	70 – 80	0 – 3
Respiratorias	54,4	3,4	60 – 70	2 – 5
Antibióticos y Vacunas	54,4	2,5	60 – 70	2 – 5
Salud Mental	36,8	-5	35 – 40	(-1) – 2
HIV	24,6	11,5	35 – 40	6 – 9
Antivirales Sin HIV	33,2	38,1	35 – 40	0 – 3
Otros	230,2	5,5	360 – 415	4 – 7

También se destaca el tamaño de cada mercado geográfico y de que mercados provendrá el crecimiento:

Tabla 12 – Potencial de crecimiento por área geográfica

Región	Gasto 2016 (Bln. USD)	CAGR 2011-2016	Gasto 2021 (Bln. USD)	CAGR 2016-2021
Global	1104,6	6,2	1455 - 1485	4 - 7
Países Desarrollados	749,3	5,4	975 - 1005	4 - 7
Estados Unidos	461,7	6,9	645 - 675	6 - 9
EU5	151,7	3,9	170 - 200	1 - 4
Alemania	43,1	4,4	49 - 59	2 - 5
Reino Unido	27	6,7	34 - 38	4 - 7
Italia	28,8	5,2	34 - 38	1 - 4
Francia	32,1	0,7	33 - 37	(-1) - 2
España	20,7	3,2	23 - 27	1 - 4
Japón	90,1	2	90 - 94	(-1) - 2
Canada	19,3	3	27 - 31	2 - 5
Corea del Sur	13	2,9	14 - 18	3 - 6
Australia	13,5	6,3	13 - 16	0 - 3
Emergentes	242,9	10,3	315 - 345	6 - 9
China	116,7	12,4	140 - 170	5 - 8
Tier2	55,9	11,4	75 - 85	8 - 11
Brasil	26,9	11,3	32 - 36	7 - 10
India	17,4	12,1	26 - 30	10 - 13
Rusia	11,6	10,5	14 - 18	5 - 8
Tier3	61,5	6,5	82 - 86	6 - 9
Resto del mundo	112,4	3,5	130 - 160	3 - 6

Como fue mencionado en el apartado 5, es de esperar que a medida que los países se desarrollen económicamente demanden más gasto en salud, esto se ve en mayores tasas de crecimiento en países emergentes que en países desarrollados.

8.2 - Anticuerpos Monoclonales^{60 61 62}

En este apartado se explora en detalle el mercado de anticuerpos monoclonales como un proxy del potencial del mercado de aptámeros como agente terapéutico.

El primer anticuerpo monoclonal aprobado data de 1986 y desde esa fecha se aprobaron más de 40 mAbs - algunos se lanzaron y retiraron posteriormente - y actualmente hay más de 300 en las distintas fases de desarrollo. A continuación, se presenta la evolución de productos aprobados año tras año:

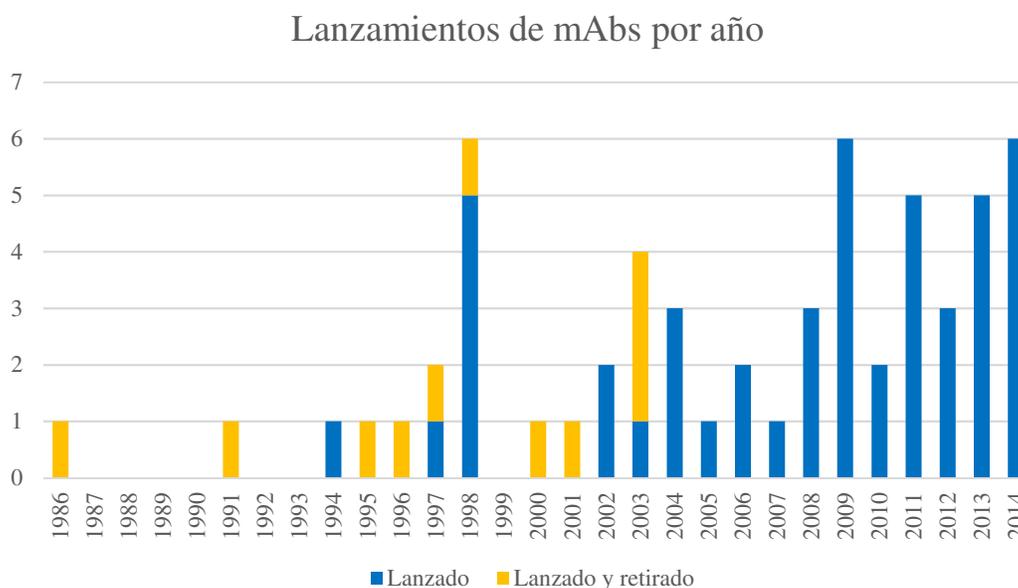


Figura 18 – Historial de lanzamientos de mAbs

En los últimos años se obtuvo un promedio de 3 - 4 aprobaciones de mAbs por año.

⁶⁰ "The therapeutic monoclonal antibody market: mAbs: Vol 7, No 1." 20 Dec. 2014, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/19420862.2015.989042>. Acceso 6 Feb. 2019.

⁶¹ "Antibodies to watch in 2018: mAbs: Vol 10, No 2 - Taylor & Francis" <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19420862.2018.1415671>. Acceso 6 Feb. 2019.

⁶² "The Increasingly Human and Profitable Monoclonal Antibody Market.." 23 Jun. 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29945725>. Acceso 16 Feb. 2019.

Al 2018 el mercado ya era superior a 98 Bln. USD creciendo entre el 7% y el 18% desde el 2013. Actualmente, se estima un mercado con un tamaño de entre 137 y 200 Bln. USD para el 2022.

El mercado de mAbs actualmente está dominado por 7 compañías farmacéuticas. Esto no significa que estas compañías desarrollen todos los mAbs, muchas veces son desarrollados por otras compañías que funcionan bajo la modalidad de partnering o asset creation & out licensing. Las compañías que se informan a continuación desarrollan y/o adquieren/comercializan las drogas desarrolladas por los otros y trabajan bajo la modalidad product development & commercialisation – para esto se requiere una gran capacidad financiera, legal, etc -.

Market Share Anticuerpos Monoclonales

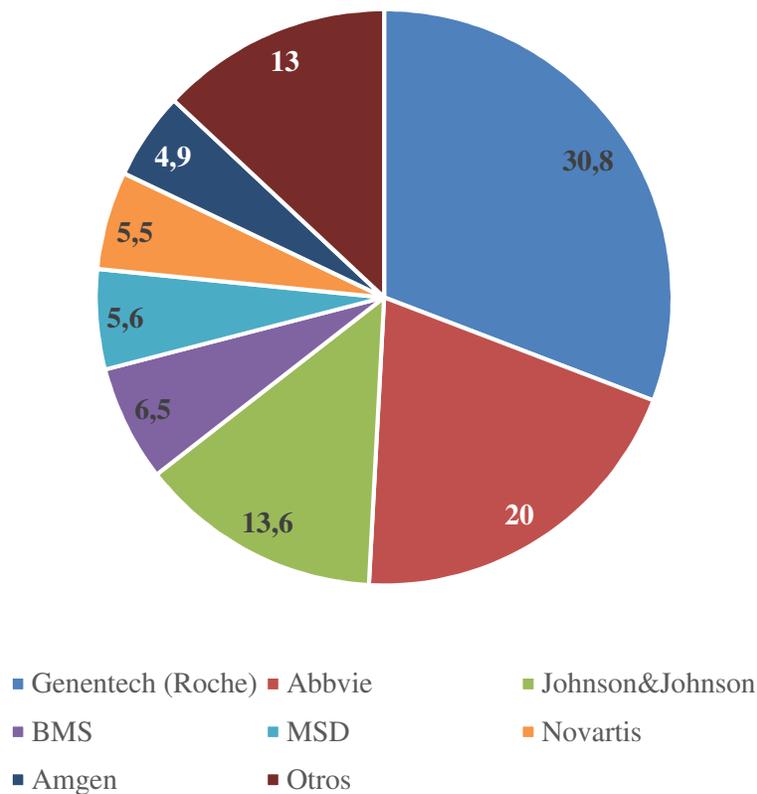


Figura 19 – Market Share mAbs

Al presente, de los 47 mAbs aprobados como agente terapéutico 18 tienen ventas superiores al billón de dólares anuales, lo que se considera un éxito para la industria farmacéutica. En la Tabla 13 se presentan la posición de los anticuerpos monoclonales dentro del top 50 de drogas farmacéuticas, en la misma se observa que 18 de las 50 drogas más vendidas son mAbs. Se destaca la variabilidad del crecimiento estimado para cada droga, eso no solo tiene que ver con la terapia que ataca cada una sino también con la etapa del ciclo de vida del producto – Por ejemplo para Humira se estima un bajo crecimiento por la entrada de biosimilares-.

Tabla 13 – Ranking de ventas de mAbs EE.UU.

Ranking	Producto Comercial	Compañía	Ventas EE.UU. (Bln. USD/Año)		CAGR (%)
			2017	2024	
1	Humira	AbbVie	12361	12201	0
3	Keytruda	Merck	2309	6821	17
6	Dupixent	Sanofi	244	5370	56
8	Opdivo	BMS	3102	5265	8
9	Ocrevus	Roche	874	4453	26
10	Stelara	Johnson & Johnson	2767	4405	7
14	Tecentriq	Roche	463	4099	37
15	Prolia	Amgen	2429	3967	7
16	Darzalex	Johnson & Johnson	884	3822	23
18	Cosentyx	Novartis	1275	3233	14
20	Perjeta	Roche	1029	3149	17
25	Tremfya	Johnson & Johnson	39	2727	84
26	Repatha	Amgen	225	2571	42
30	Soliris	Alexion	1235	2457	10
32	Entyvio	Takeda	1236	2278	9
38	Imfinzi	AstraZeneca + Celgene	19	2072	95
39	Hemlibra	Roche	3	2042	153
46	Xolair	Roche	1770	1809	0

Las proyecciones indican que las drogas biotecnológicas, que incluyen los mAbs, continuarán incrementando su penetración de ventas:

Ventas de drogas a nivel mundial

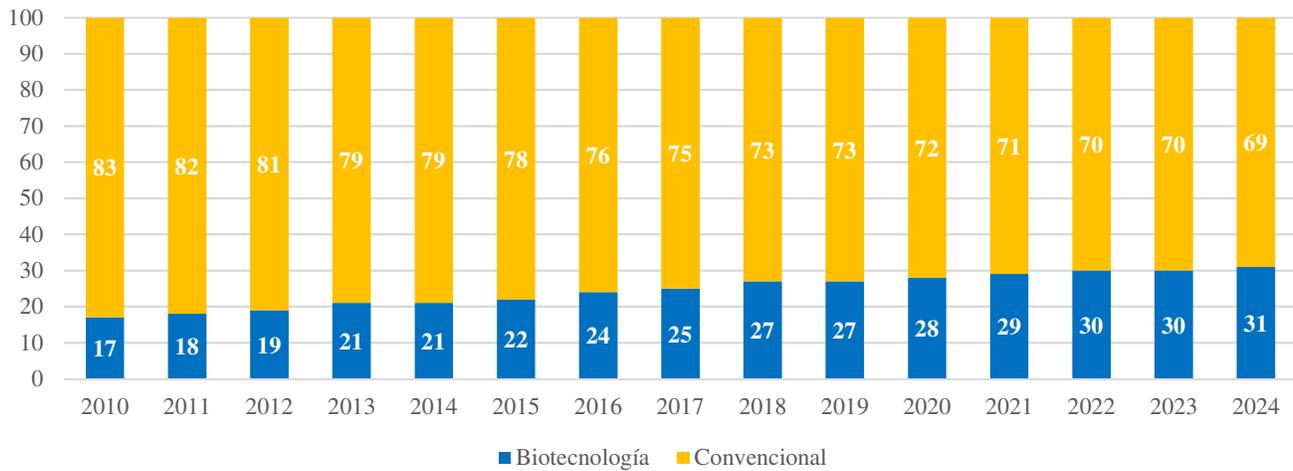


Figura 20 – Evolución venta de drogas convencionales

Las principales claves que se identificaron para el crecimiento del mercado de anticuerpos son:

- Flexibilidad para utilizarlos tanto en diagnóstico como en tratamiento de enfermedades.
- Alta especificidad que permite reaccionar frente a un blanco descartando otros potenciales blancos y alta afinidad. En el caso de la afinidad, algunos anticuerpos tienen mayor afinidad que los aptámeros y viceversa, esto depende del blanco.
- Posibilidad de conjugarlos dando nuevas funcionalidades al anticuerpo, por ejemplo tener la especificidad de un anticuerpo sumado a la potencia de una droga terapéutica.
- Menor tasa de atrición durante las fases clínicas por comparación con las terapias de moléculas pequeñas.
- Inmunogenicidad limitada y que con el desarrollo de los mAbs completamente humanizados se espera seguir reduciendo los efectos colaterales. En el caso de los aptámeros estos son superiores desde este punto de vista ya que la inmunogenicidad es aún menor.

Estas mismas razones podrían ser algunas claves para el éxito de los aptámeros en el futuro. Adicionalmente, se suma como ventaja que los aptámeros son fácilmente producidos por síntesis química lo que les confiere un menor costo de producción y una mayor reproducibilidad entre lotes de producción.

8.3 - Diagnóstico Clínico / Biosensores

En este punto en particular se profundizará dentro de la industria del diagnóstico clínico y de biosensores en particular. Algunos datos generales de la industria son:

- El 70% de las decisiones tomadas por médicos se basan en diagnósticos clínicos, sin embargo, representa sólo el 2% del gasto total en cuidado de la salud.
- El mercado de diagnóstico *In Vitro* crece a una tasa de ~6% anual, siendo de 45.5 Bln. USD en el 2012⁶³ ⁶⁴ y alcanzó los 65 Bln. USD en 2017. Dentro de esta categoría el mercado de diagnóstico molecular crece al 12% anual y tiene un potencial de crecimiento aún mayor⁶⁵ ⁴.

Tamaño Mercado (Bln. USD)	2012	2013	2014	2015	2016	2017	CAGR (%)
Total Diagnóstico In Vitro	45,7	48,7	52,2	55,9	60,1	64,7	7,2
Diagnóstico Molecular	5	5,6	6,3	7,2	8,1	9,1	12,6

Tabla 14 – Evolución del tamaño de mercado de diagnóstico in vitro

- El mercado de IVD tiene una gran cantidad de participantes, pero una gran parte del mismo se concentra en pocos jugadores. Respecto al total del mercado una tecnología en particular tiene una gran proporción del mismo, que es el medidor personal de

⁶³ "Introduction to Molecular Diagnostics - AdvaMedDX." https://dx.advamed.org/sites/dx.advamed.org/files/resource/advameddx_dxinsights_pdf.pdf. Acceso 7 Feb. 2019.

⁶⁴ "The Future of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine - IFCC." <http://www.ifcc.org/media/211749/19.%202012%2011%2018%20P%20Yin.pdf>. Acceso 7 Feb. 2019.

⁶⁵ "Ensuring innovation in diagnostics for bacterial infection - NCBI." <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28806042>. Acceso 7 Feb. 2019.

glucosa. Se destaca esto último porque el medidor de glucosa permitió acercar la salud al hogar y esto es algo que se busca replicar en el futuro para otras dolencias.

- Al igual que con el desarrollo de mAbs, muchas veces la innovación proviene de start-ups que luego son compradas por algunas de las grandes empresas de Instrumentación, Reactivos y Diagnóstico In Vitro. Esto se ve reflejado en la gran concentración de jugadores en el mercado de IVD⁶⁶.

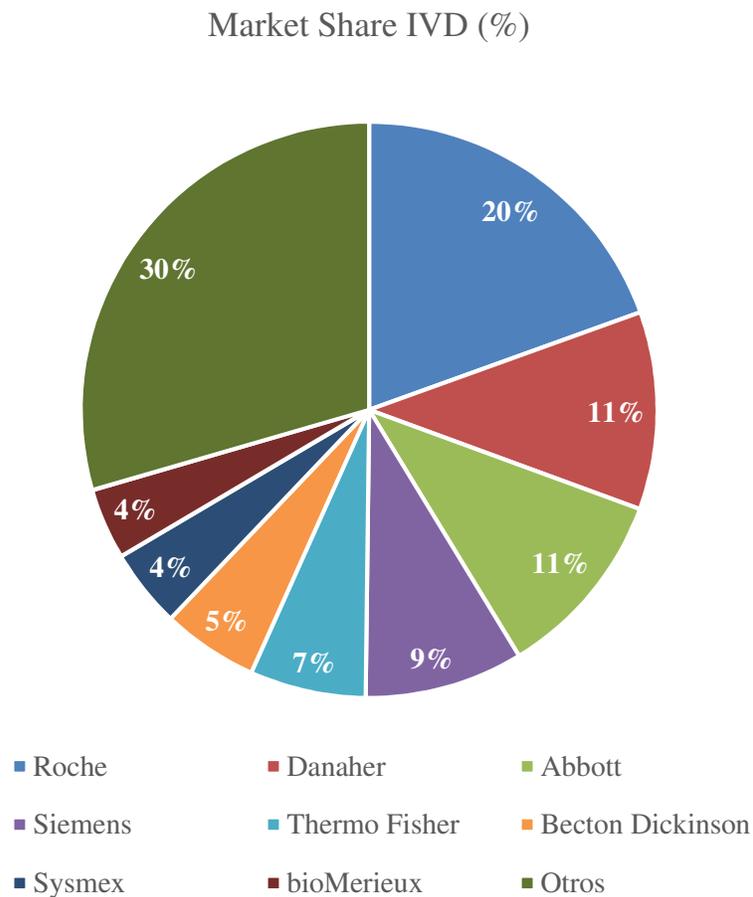


Figura 21 – Market Share diagnóstico in vitro

A largo plazo se identifican las siguientes fuerzas y amenazas que podrían cambiar el tamaño del mercado de IVD⁶⁷:

⁶⁶ "Evaluate Medtech World Preview 2018, Outlook to 2024". Acceso 13 Mar. 2019.

Tabla 15 – Drivers para el crecimiento del diagnóstico in vitro

Driver	Impacto
Incremento del gasto en salud promueve la mayor demanda de IVD	Mediano
Alta demanda de diagnósticos genéticos promueve el mercado de MDs	Mediano
Actualización de los productos actuales promueve la mayor demanda	Mediano
Mayor foco en diagnóstico de amenazas a la salud promueve el mercado de POCT	Alto
Enfoques no tradicionales para el cuidado de la salud promueve la demanda de POCT	Alto
Mayor demanda de automatización y mejores procesos asociados a IVD	Alto
Aumento de necesidades de testeo promueve la demanda de IVD	Bajo
Éxito de compañías de diagnóstico promueve mayores testeos	Mediano

Tabla 16 – Restricciones para el crecimiento del diagnóstico in vitro

Restricciones	Impacto
Presupuestos de laboratorio restringido	Alto
Reducción del presupuesto público	Alto
Comoditización de productos	Mediano
Consolidación de la industria	Alto
Mayores restricciones regulatorias	Mediano

Estos drivers y restricciones tienen algunos puntos en común con el emprendimiento para el que se realizó este análisis pero no se detallarán por no ser parte de esta tesis.

Los gráficos a continuación⁶⁷ destacan que los mercados de POCT y Diagnóstico Molecular actualmente se encuentran en etapa embrionaria. Esto es importante debido a que son segmentos donde potencialmente la start-up para la que se realiza este estudio podría vender servicios y productos.

⁶⁷ Reporte de Mercado IVD – Frost and Sullivan

Ciclo de vida del diagnóstico por segmento

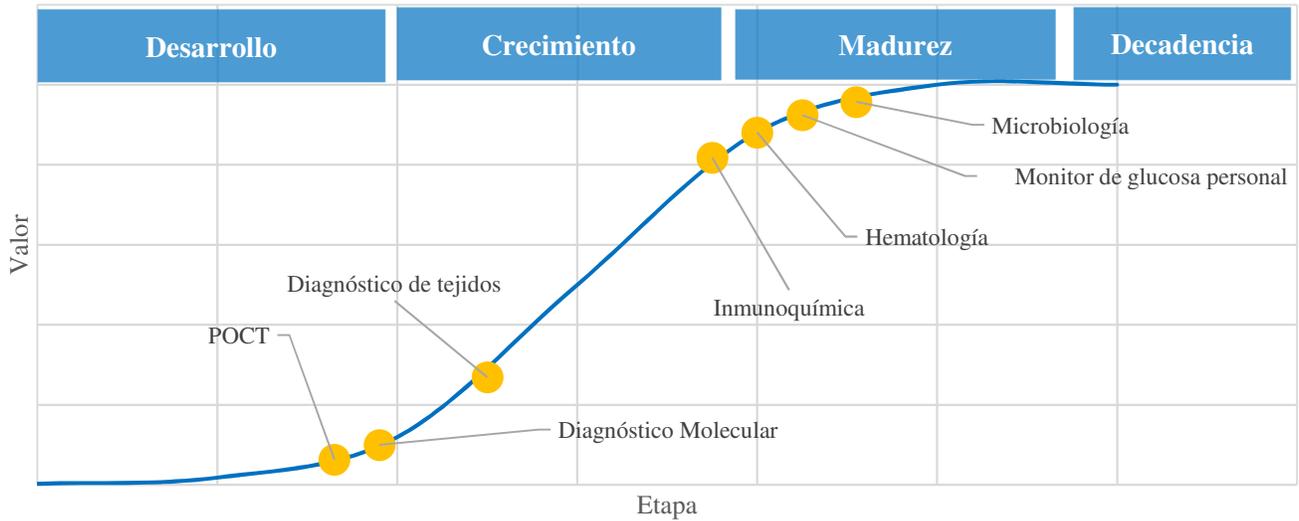


Figura 22 – Ciclo de vida del diagnóstico in vitro por segmento

Diagnóstico In Vitro por segmento

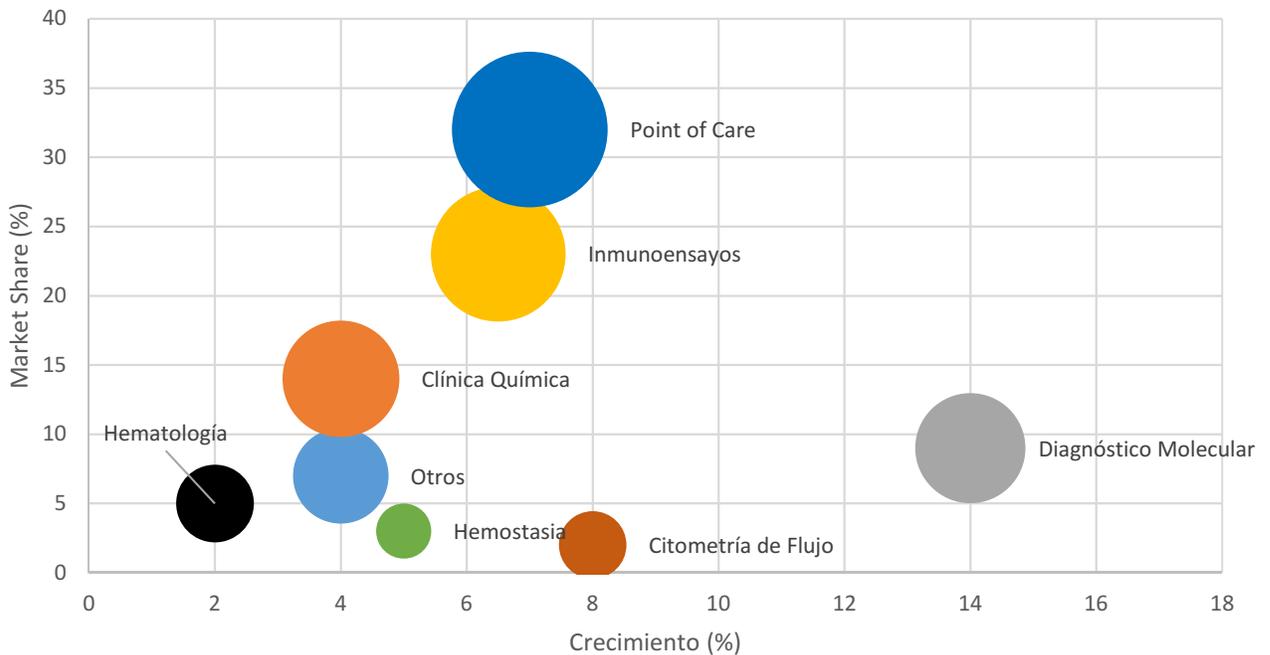


Figura 23 – Potencial del diagnóstico in vitro por segmento

- El mercado de Point Of Care fue de 15 Bln. USD al 2011 con un CAGR de 7%, siendo actualmente de 28 Bln. USD. Aproximadamente el 70% del mercado es OTC

de medidores de glucosa y pruebas de embarazo, el resto son POCT para uso profesional. Cabe destacar que por diferentes razones el mercado POCT para uso profesional siempre tuvo un crecimiento bajo; sin embargo, como fue explicado en el apartado 5 es de esperar que el mercado de POCT crezca y todavía se acerque más al paciente convirtiéndose en NPT -Near Patient Testing-. A continuación se presenta la evolución y pronóstico del mercado POCT:

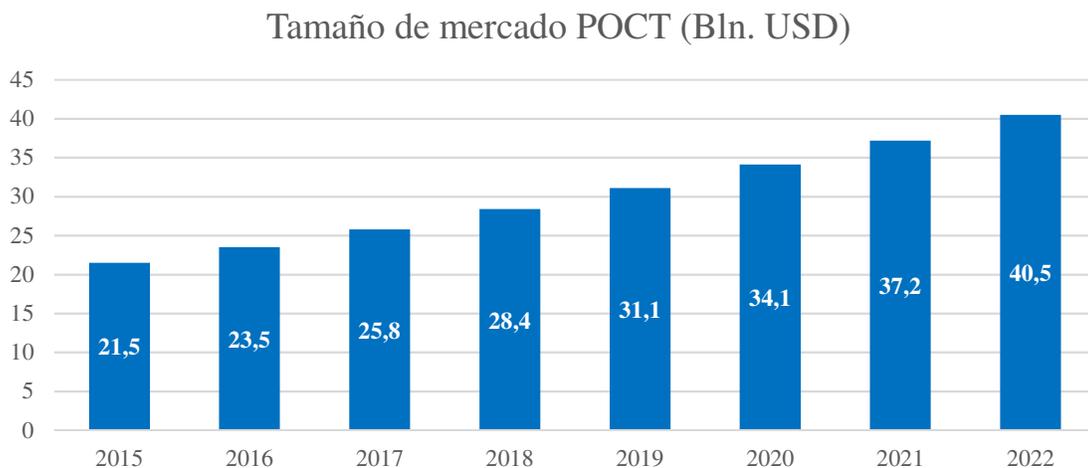


Figura 24 – Tamaño del mercado POCT

- El mercado de diagnóstico molecular se estimó que en el 2018 fue superior a los 8 Bln. USD y que alcanzará los 10 Bln. USD en 2024⁶⁸. En el caso de kits de diagnóstico de cáncer se destaca un CAGR superior al 42%⁶⁹
- Finalmente, se destaca una nueva categoría que son los Wearable Medical Devices. Actualmente, solo están desarrollados para seguimiento de signos vitales, monitoreo de sueño, medición de glucosa pero existen diferentes campos donde se está trabajando. Al 2018 representa un mercado de 7.4 Bln. USD con un CAGR de 19%⁷⁰

⁶⁸ Market Considerations and Segmentation – Becton Dickinson Molecular Diagnostics

⁶⁹ “The market trend analysis and prospects of cancer molecular diagnostics kits” https://www.researchgate.net/publication/322507149_The_market_trend_analysis_and_prospects_of_cancer_molecular_diagnostics_kits. Acceso 24 Mar. 2019.

⁷⁰ “Market and Patent Analyses of Wearables in Medicine”. [https://www.cell.com/trends/biotechnology/fulltext/S0167-7799\(19\)30024-1](https://www.cell.com/trends/biotechnology/fulltext/S0167-7799(19)30024-1). Acceso 23 Mar. 2019

⁷¹. Los mismos están creando un nuevo mercado potencial para el diagnóstico en tiempo real de diferentes signos vitales y dolencias.

Las compañías de diagnóstico y las de desarrollo de tecnología médica tienen oportunidades únicas dentro de la medicina personalizada pudiendo insertarse en diferentes etapas de la cadena de valor, desde el desarrollo hasta el lanzamiento de drogas, o el control de la progresión de una enfermedad y eficacia de medicamentos a largo plazo. También se observan como segmentos de alto potencial el Near Patient Testing, la telemedicina y los wearables médicos.

8.4 - Inversión en I+D y VC

En este apartado se dimensiona las inversiones que se realizan en la industria de las ciencias de la salud en términos de I+D y capital de riesgo. Este ítem se considera de fundamental importancia para que está start-up pueda continuar desarrollándose debido a que requerirá nuevas inversiones para seguir desarrollando su tecnología.

La industria de ciencias de la salud, en particular la categoría farmacéutica, se caracteriza por su elevada inversión en I+D como fue mencionado al principio de este estudio, esto se debe a que se requiere innovación continua⁷²:

⁷¹ "Wearables in Medicine". <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/adma.201706910>. Acceso 23 Mar. 2019

⁷² "EvaluatePharma WorldPreview2018, Outlook to 2024" <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/WP2018.pdf> Acceso 12 Feb. 2019.

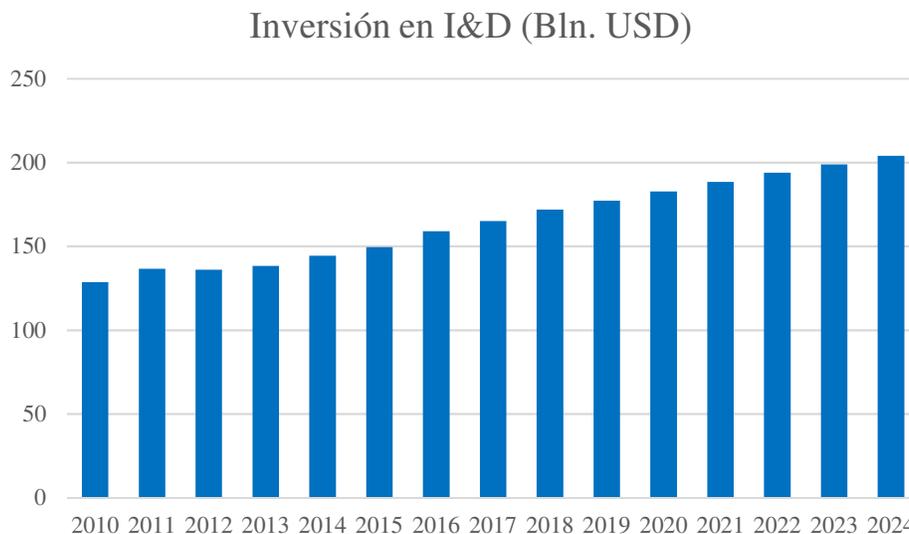


Figura 25 – Proyección de la inversión en I+D

Por otro lado, como fue mencionado en el apartado de tendencias de la industria una de las características del sector son los retornos decrecientes del capital invertido en I+D. Una de las formas que se encontró para hacer frente a la problemática de requerir inversión en I+D con un retorno bajo fue mediante la inversión vía Venture Capital en start-ups o compañías en etapas desarrollo temprano que aporten innovación.

En los Estados Unidos se destaca la fuerte inversión proveniente de Corporate Venture Capital^{73 74}, esto es inversión en VC proveniente de grandes compañías farmacéuticas o tecnología médica; y por otro lado, de Venture Capital especializado en ciencias de la salud⁷⁵. Se destacó el mercado de los Estados Unidos por ser el de mayor tamaño, sin embargo es importante mencionar que estas tendencias respecto al VC se replican en otros países de Europa⁷⁶, y los países denominados “Pharmerging”, por ejemplo China e India.

⁷³ "Corporate Venture Capital | PhRMA." <https://www.phrma.org/advocacy/research-development/corporate-venture-capital>. Acceso 10 Feb. 2019.

⁷⁴ "Investment, Innovation and Job Creation in a Growing U.S. Bioscience" https://www.bio.org/sites/default/files/TEconomy_BIO_2018_Report.pdf. Acceso 10 Feb. 2019.

⁷⁵ "Bringing up baby. Nature Biotechnology" <https://www.nature.com/articles/nbt.4135>. Acceso 11 Mar. 2019.

⁷⁶ "The rise of Corporate Venture Capital investment in UK biotech." <https://www.abpi.org.uk/media/4573/the-rise-of-corporate-venture-capital-investment-in-uk-biotech.pdf>. Acceso 10 Feb. 2019.

Los tipos de inversores mencionados anteriormente traen beneficios que no pueden aportar los inversores tradicionales y que si no fuera por ellos resultaría muy difícil desarrollar emprendimientos de características biotecnológicas. El CVC trae como beneficios:

- Para la compañía inversora: Mejora de resultados financieros, mejora en el retorno de I+D, modificación en el portfolio de soluciones con mayor agilidad (fit), entendimiento de campos emergentes en ciencias de la salud, etc.
- Para la start-up: Acceso a capital, acceso a conocimiento del sector, recursos del sector. El VC tradicional, salvo que esté especializado en ciencias de la salud, no aporta soporte en asuntos regulatorios, protección de la propiedad intelectual, acceso a canales de venta, etc.

A continuación, se presentan algunas dimensiones del VC total, especializado y corporativo en la industria:

- En la Figura 26 se muestra la evolución de VC para la industria biotecnológica a nivel mundial, se observa un fuerte incremento en los últimos años.

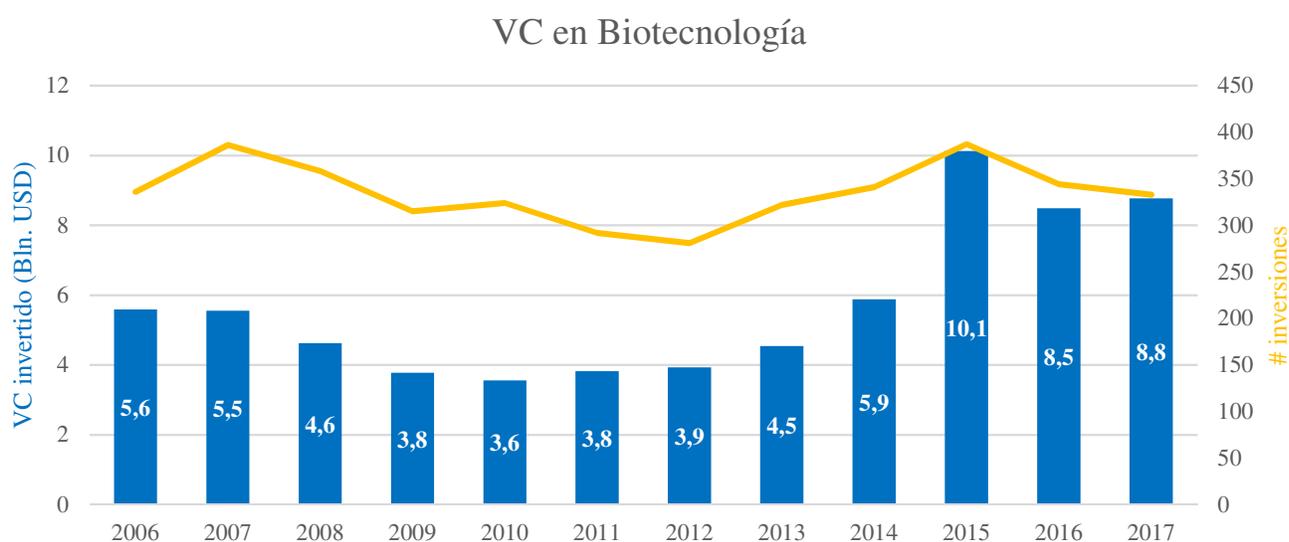


Figura 26 – Evolución venture capital para biotecnología

- Se observa una tendencia creciente de los VCs, en particular los especializados en ciencias de la salud, a involucrarse en etapas tempranas del desarrollo; lo que resulta ideal para start-ups. Esto puede evidenciarse en la cantidad y el volumen de las Series A.

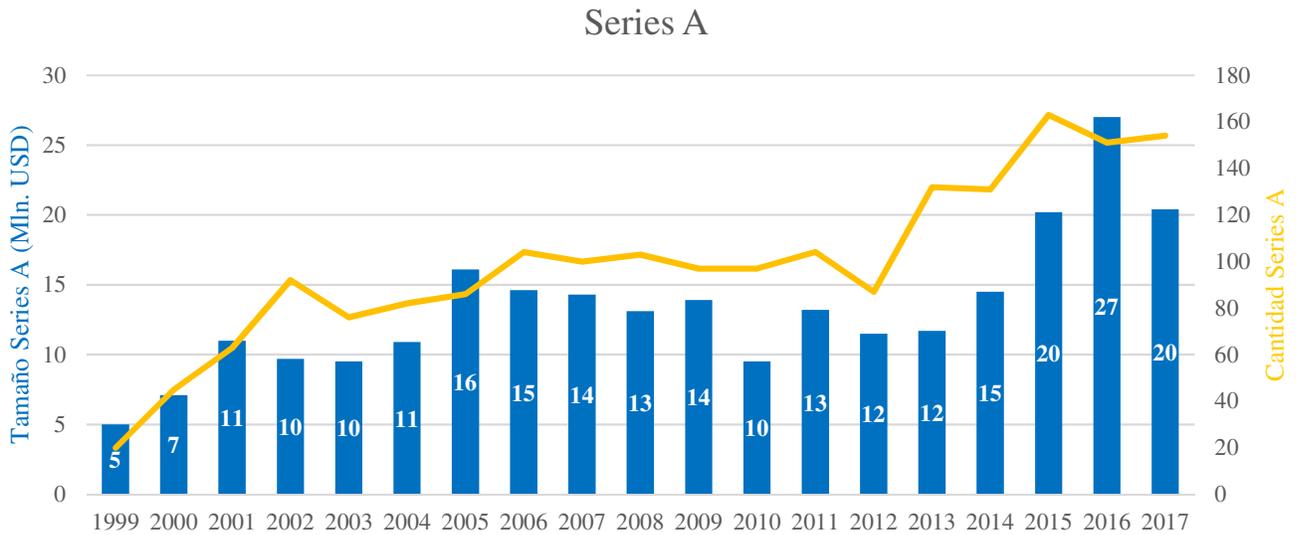


Figura 27 – Evolución Series A para biotecnología

- El VC Corporativo para todas las industrias se incrementó en un 90% pero en el caso de la industria farmacéutica fue de 664% en el mismo período de tiempo (Ver figura 28).

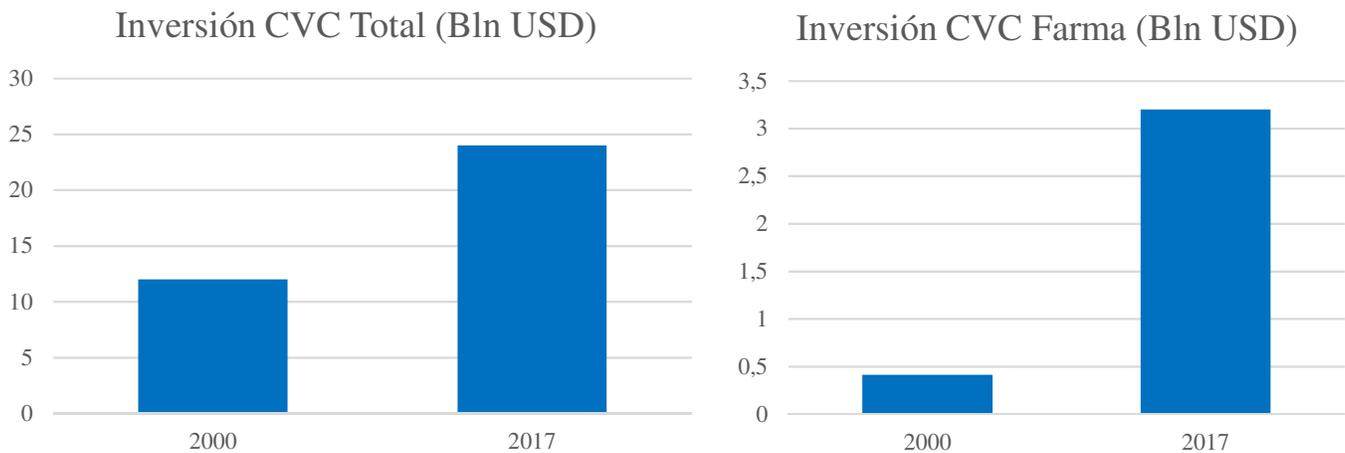


Figura 28 – Evolución de la inversión CVC

- Adicionalmente, el VC corporativo para biotecnología fue el de mayor crecimiento entre todos los tipos de inversores. Esto se evidenció en el volumen de las inversiones pero también en la cantidad de inversiones realizadas.

Tabla 17 – Crecimiento VC total / VC biotecnología / CVC biotecnología

Tipo de inversor	Crecimiento (%)	
	2000 - 2017	2010 – 2017
Todos	454	166
VC biotecnología	506	217
CVC biotecnología	688	397

La start-up para la que se realizó este análisis recibió fondos del Ministerio de Producción – FONDCE - y de un VC local especializado en biotecnología, es de esperar que, en caso de continuar avanzando con el desarrollo de la tecnología, la siguiente ronda de capital deba realizarla en el exterior. Por este motivo, se incorporó como parte del estudio de mercado una investigación sobre potenciales inversores para la siguiente etapa. Los potenciales tipos de inversores se los categorizó como:

- Corporate Venture Capital
- Life Science/Biotech Venture Capital
- Venture Capital Tradicional: No se realizó investigación sobre estos ya que no es lo que se requiere en esta etapa del emprendimiento.

En la investigación se remarcan algunas características que pueden ser de interés para los emprendedores.

Tabla 18 – Fondos de CVC

Corporate Venture Capital			
Nombre	Fortalezas	Geografía	Sectores
SR ONE (Glaxo SmithKline)	Aporta I+D y Marketing de GSK	-	Tecnologías innovadoras en múltiples sectores de biotecnología
Pfizer Ventures	Aporta I+D y Marketing de Pfizer	Principalmente EE.UU. (80%)	Principalmente invierte en las áreas núcleo de Pfizer pero puede invertir en plataformas, diagnóstico, etc

Novo Ventures	-	EE.UU. / Europa	Ciencias de la salud en general
Merck Ventures	Aporta I+D y Marketing de Merck	Global	Ciencias de la salud en general y nuevos negocios
Takeda Ventures	-	Global	Solo invierte en terapias
Sanofi Ventures	Aporta I+D y Marketing de Sanofi. Portfolio muy amplio	Global	Etapas inicial con foco en biotecnología y salud digital
MP Healthcare Ventures	Experiencia de Mitsubishi Pharma	EE.UU. / Europa	Tecnologías innovadoras en múltiples sectores de biotecnología
Lilly Ventures	Aporta I+D y Marketing de Lilly	EE.UU. / Europa	Ciencias de la salud en general
Boehringer Ingelheim Venture Fund	Aporta I+D y Marketing de Boehringer. Asociaciones estratégicas con la compañía	-	Ciencias de la salud en general
Baxter Ventures	-	-	Ciencias de la salud en general
Amgen Ventures	Aporta I+D y Marketing de Amgen	EE.UU. / Europa	Ciencias de la salud en general pero en línea con estrategia de Amgen
Medimmune Ventures (AstraZeneca)	-	-	Ciencias de la salud en general
Roche Venture Fund	Aporta I+D y Marketing de Roche		Ciencias de la salud en general. Se destaca diagnóstico
Novartis Venture Fund			
Celgene Ventures	-	-	Principalmente foco en drogas terapéuticas
Johnson & Johnson Ventures	-	-	Ciencias de la salud en general

Tabla 19 – VC ciencias de la salud/biotecnología (EE.UU)

Venture Capital - Life Sciences - EE.UU.			
Nombre	Fortalezas	Geografía	Sectores
Domain Associates	Antecedentes / Partners	-	Farma, diagnóstico y tecnología médica
Atlas Ventures	Antecedentes / Partners	-	Foco en plataformas
Alexandria Ventures	Inversor de gran tamaño en biofarma	-	Biofarma

The Column Group	Antecedentes / Partners / Consejeros Científicos	-	Principalmente Farma. Invierte en plataformas
RA Capital Management	-	-	Inversión en ciencias de la salud, en general en todas las etapas
F Prime Capital Partners	Consejeros Científicos	EE.UU., Europa, Asia	Inversión en ciencias de la salud, en general en todas las etapas
Third Rock Ventures	Antecedentes / Partners	EE.UU.	Principalmente Farma
Foresite Capital Management	-	-	Inversión en todas las áreas de la salud
Health Care Ventures	Inversión en etapa temprana / Partners	-	Drogas terapéuticas y tecnología médica
Polaris Partners	Antecedentes / Partners	-	Principalmente Farma. Invierte en plataformas
MPM Capital	Partners	EE.UU., Europa, Asia	Drogas terapéuticas con foco en oncología
Arch Venture Partners	Antecedentes / Partners	-	Ciencias de la salud en general. Inversión en etapa temprana. Inversión en tecnología disruptiva
Alta Partners	-	-	Inversión en etapa temprana. Invirtió en Affymetrix y algunas plataformas
Flagship Ventures	Colabora con el desarrollo de un modelo de negocios para la compañía, armado del equipo.	-	Ciencias de la salud en general. Inversión en etapa temprana
SV Life Sciences	Antecedentes / Partners	EE.UU., Europa	Inversión en desarrollo de ciencia "nueva", tecnología para solucionar problemas no resueltos
Sanderling Ventures	Antecedentes / Partners	-	Inversión en etapa temprana. Biomedicina en general incluyendo diagnóstico, plataformas, etc
KPCB	Antecedentes	-	Foco en tecnología en general y no ciencias de la salud
Interwest Partners	-	-	Inversión en etapa temprana. También invierte en IT. Actualmente buscando invertir en medicina personalizada
Sofinnova Ventures	-	-	Invierte principalmente en drogas terapéuticas. También invierte en IT
Burrill & Company	-	EE.UU., Europa	Ciencias de la salud en general. Inversión en etapa temprana
New Enterprise Associates	Tamaño del fondo	-	Invierte en tecnología y ciencias de la salud

OrbiMed Advisors	Fondo de mayor tamaño en salud	-	Inversión en todas las etapas y áreas de la salud
Quaker Bio Ventures	-	EE.UU.	Inversión en todas las etapas y áreas de la salud
Venrock Associates	-	-	Inversión en todas las etapas y áreas de la salud
Essex Healthcare Partners	-	Global	Inversión en todas las áreas de la salud. Foco en compañías con EBITDA positivo o próximo a ser positivo

Tabla 20 – VC ciencias de la salud/biotecnología (resto del mundo)

Venture Capital - Life Sciences/Biotech - Resto del mundo			
Nombre	Fortalezas	Geografía	Sectores
Andera Partners	Fondo comparable en tamaño y experiencia a los de EE.UU.	Europa, EE.UU.	Todas las áreas de la salud y etapas
LifeScience Partners	Fondo comparable en tamaño y experiencia a los de EE.UU.	Europa, EE.UU.	Focalizándose en tecnología médica: Dispositivos médicos, diagnóstico y IT para medicina
Forbion	-	Europa	Desarrollo de drogas terapéuticas, dispositivos médicos y diagnóstico
Abignworth LLP	Fondo comparable en tamaño y experiencia a los de EE.UU.	Europa, EE.UU.	Desarrollo de drogas terapéuticas, dispositivos médicos y diagnóstico
Ysios Capital	-	Principalmente España pero también otros países	Foco en compañías con una plataforma capaz de desarrollar nuevos productos
Qiming Venture Partners	-	Principalmente China	VC general. Comenzó a invertir en salud
Legend Capital	-	Principalmente China	VC general. Comenzó a invertir en salud
IDG Capital	-	Principalmente China	VC general. Comenzó a invertir en salud

8.5 - Conclusiones Preliminares

En este punto se concluye que existen una gran cantidad de VCs dispuestos a invertir en el desarrollo de tecnologías prometedoras que puedan dar soluciones de carácter exponencial.

Desafortunadamente muchos de los VCs no tienen foco en la región y esto puede ser una limitación para esta start-up.

Respecto al tamaño del mercado, el de agentes terapéuticos, en particular utilizando los mAbs como proxy, es el campo más promisorio pero como fue expuesto a lo largo del documento desarrollar un agente terapéutico requiere una gran inversión y mucho tiempo. El mercado de biosensores es mucho más pequeño pero tiene un excelente potencial de crecimiento asociado a todas las subcategorías del diagnóstico clínico, requiere una menor inversión, menores tiempos de desarrollo, tiene un marco regulatorio más simple en comparación con las drogas y la tecnología propuesta es aplicable, y tiene ventajas, para el desarrollo de los mismos.

9 – Conclusiones

En el presente trabajo se ha tratado de cubrir todos los aspectos relacionados a la industria de aptámeros, desde su selección hasta sus aplicaciones, intentándose dimensionar el mercado para cada segmento y el potencial del mismo.

En la primera parte se comenzó analizando la industria de ciencias de la salud y biotecnología, que características tienen y hacia dónde se direccionan a futuro para entender como se puede aportar valor a las mismas, tanto desde un punto de vista científico como desde un punto de vista económico. Se puso foco en particular a las áreas que tienen relación con el potencial desarrollo de la start-up y se observa que este emprendimiento se alinea con la dirección que la industria tiene a futuro y podría crear valor en forma concreta.

En segundo lugar, se describió la incipiente industria de aptámeros y la posición que podría tener esta empresa dentro de la misma. Se identifica a los aptámeros como una industria de bajo desarrollo en la actualidad pero con un potencial muy alto, en particular si se lo compara con los anticuerpos monoclonales, una industria superior a los cien billones de dólares al año. Se concluye que la tecnología de selección que está proponiendo es realmente novedosa y podría ser ideal para el desarrollo de nuevos biosensores que aporten soluciones a las problemáticas y desafíos mencionados en la primera parte.

En tercer lugar, se realiza un análisis global, regional y local de la industria pero por las características de esta solo se investiga a nivel global. Se identificaron los jugadores líderes de la misma, áreas de trabajo, algunos modelos de negocio asociados a los mismos y la forma en que se financiaron - cuando se dispuso de la información -. Adicionalmente, se realizó un análisis de fuerzas de Porter y ciclo de vida para la industria con el objetivo de ayudar a direccionar la estrategia del emprendimiento en el futuro. En esta parte se concluyó que si bien hay algunas empresas trabajando en el desarrollo de aptámeros terapéuticos este es un camino desafiante, y en particular, donde la tecnología que se está desarrollando no aporta ventajas. Para el desarrollo debe apalancarse donde están sus fortalezas y donde las tendencias de la industria indican que hay un potencial fuerte, esto es en el desarrollo de biosensores. Este mercado desde el punto de vista económico tal vez no parece el más

atractivo actualmente pero si desde el punto de vista de probabilidad de desarrollarse exitosamente, tal vez en una etapa inicial como una empresa de selección de aptámeros y luego como un socio para el desarrollo de biosensores.

Finalmente, se investiga el tamaño del mercado potencial que podría tener la industria y con el objetivo de dimensionar al mismo se utiliza como proxy al mercado de anticuerpos monoclonales y al de diagnóstico in vitro. En todos los casos se muestra que son mercados suficientemente grandes, en crecimiento y con las características necesarias como para el desarrollo de una nueva start-up buscando crear una tecnología disruptiva. Como complemento a la investigación se exploró el mercado de venture capital indagando sobre los tipos de fondos, aportes que pueden realizar y disponibilidad de fondeo para emprendimientos en el mundo. Se concluyó que la necesidad de fondeo que requiere este emprendimiento es realista y hay numerosos antecedentes de empresas que han conseguido inversiones en estadios similares pero para ello deberá seguir desarrollando su modelo de negocios, su equipo de trabajo y aún más importante, finalizar el desarrollo del prototipo inicial de la plataforma.

Se define como un “moonshot” a una solución que pueda encontrar mejoras significativas, de varios ordenes de magnitud, y no solo un pequeño cambio incremental; que busque una solución a un problema global, como puede ser reducir los costos de la salud y hacerla más accesible y cercana para la población. Finalmente, que tiene un riesgo aparejado, como puede ser el desarrollo de una tecnología nueva, con incertidumbre y en un entorno muy competitivo. Todas estas características tienen el desarrollo de tecnología para aptasensores y en la investigación se encontró que la industria de ciencias de la salud necesita de emprendimientos de estas características y que hay socios dispuestos a financiarlos.

10 - Acrónimos

ALISA: Aptamer-linked immobilized sorbent assay

BIO: Biotechnology Innovation Organization

B2B: Business to Business

B2C: Business to Clients

CAGR: Compound Annual Growth Rate

CVC: Corporate Venture Capital

EFPIA: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

FDA: Food and Drugs Administration

I+D: Investigación y Desarrollo

IFPMA: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations

IVD: Diagnóstico In Vitro

mAb: Anticuerpo Monoclonal

MD: Diagnóstico Molecular

NGS: Next-Generation Sequencing

LFA: Lateral Flow Assay

ONT: Oligonucleótido Terapéutico

OTC: Over the Counter

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

PGM: Personal Glucose Meter

PhRMA: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

POCT: Point of Care Testing

R&D: Research and Development

VC: Venture Capital

11 - Referencias

- ABPI** (2017). The rise of Corporate Venture Capital investment in U.K. biotech.
- AdvaMedDX** (2013). Introduction to Molecular Diagnostics
- BIO Biomedtracker AMPLION** (2016). Clinical Development Success Rates 2006-2015.
- BIO** (2018). Investment, Innovation and Job Creation in a Growing U.S. Bioscience Industry.
- Baryeh K., Et Al** (2017). Introduction to medical biosensors for point of care applications. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-08-100072-4.00001-0>
- Bayat P., Et Al** (2018). SELEX methods on the road to protein targeting with nucleic acid aptamers. DOI: 10.1016/j.biochi.2018.09.001
- Blind M. & Blank M.** (2015). Aptamer Selection Technology and Recent Advances. DOI: 10.1038/mtna.2014.74
- Bruno J., Et Al** (2017). Aptamer-based point-of-care diagnostic platforms. DOI: 10.1016/j.snb.2017.02.060
- Bruno J., Et Al** (2018). Aptamers in the Therapeutics and Diagnostics Pipelines. DOI: 10.7150/thno.25958
- Cruz- Toledo J., Et Al** (2012). Aptamer base: a collaborative knowledge base to describe aptamers and SELEX experiments. DOI: 10.1093/database/bas006
- Deloitte** (2017). A new future for R&D?: Measuring the return from pharmaceutical innovation.
- Deloitte** (2017). Out of the valley of death. How can entrepreneurs, corporations and investors reinvigorate early-stage medtech innovation?
- Deloitte** (2017). Partnering for progress: How collaboration are fueling biomedical advances
- Deloitte** (2018). Global Healthcare Outlook. The evolution of smart health care.
- Deloitte** (2018). Global Life sciences Outlook. Innovating life sciences in the fourth industrial revolution: Embrace, build, grow.
- Deloitte** (2019). Global Healthcare Outlook.
- Dessain** (2017). Preserving the Promise: Improving the Culture of Biotech Investment
- Dincer C. Et Al** (2017). Multiplexed Point of Care Testing -xPOCT. DOI: 10.1016/j.tibtech.2017.03.013

Dixit CK (2013). Biochips Based In vitro Diagnostics: Market Trends and Research. DOI: 10.4172/2153-0777.1000e124

Dhar S., Et Al (2008). Targeted delivery of cisplatin to prostate cancer cells by aptamer functionalized Pt(IV) prodrug-PLGA-PEG nanoparticles. DOI: 10.1073/pnas.0809154105

Doyle P. (2006). Marketing Management and Strategy. Prentice Hall.

Ecker D., Et Al (2014). The therapeutic monoclonal antibody market. DOI: 10.4161/19420862.2015.989042

EFPIA (2017). The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data 2017.

Ernst & Young (2017). Biotechnology Report Beyond Borders. Staying the course.

Evaluate (2018). Medtech WorldPreview 2018, Outlook to 2024.

Evaluate (2018). Pharma WorldPreview 2018, Outlook to 2024.

Gopinath SC., Et Al (2016). Aptamer based point of care testing. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2016.02.003

Grant, R. (2013). Contemporary Strategy Analysis. Wiley

Grilo A. & Mantalaris A. (2019). The Increasingly Human and Profitable Monoclonal Antibody Market. DOI: 10.1016/j.tibtech.2018.05.014

Huggett B. (2018). Bringing up baby. DOI: 10.1038/nbt.4135

Hwan Seo J., Et Al (2018). The market trend analysis and prospects of cancer molecular diagnostics kits. DOI: 10.1186/s40824-017-0111-9

IFPMA (2017). The Pharmaceutical Industry and Global Health. Facts and Figures 2017

IMS Quintiles (2016). Outlook for Global Medicines through 2021. Balancing Cost and Value.

IQVIA (2017). Lifetime Trends in Biopharmaceutical Innovation. Recent Evidence and Implications

IQVIA (2017). Disruption and maturity: The next generation of biologics.

Kant K., Et Al (2018). Microfluidic devices for sample preparation and rapid detection of foodborne pathogens. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.03.002

Kaplon H. & Reichert J. (2018). Antibodies to watch in 2018. DOI: 10.1080/19420862.2018.1415671

Keefe A., Et Al (2010). Aptamers as therapeutics. DOI: 10.1038/nrd3141

KPMG (2017). Pharma outlook 2030: From evolution to revolution.

Kovasevic K., Et Al (2018). Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of aptamers. DOI: 10.1016/j.addr.2018.10.008

Kruspe S. & Giangrande P. (2017). Aptamer-siRNA Chimeras: Discovery, Progress, and Future Prospects. DOI: 10.3390/biomedicines5030045

Kyung- Mi S., Et Al (2012). Aptamers and Their Biological Applications. DOI: 10.3390/s120100612

Liangfang Z., Et Al (2007). Co-Delivery of Hydrophobic and Hydrophilic Drugs from Nanoparticle–Aptamer Bioconjugates. DOI: 10.1002/cmdc.200700121

Lee J., Et Al (2004). Aptamer Database. DOI: 10.1093/nar/gkh094

McKeague M., Et Al (2011). Advances in Aptamer-Based Biosensors for Food Safety. DOI: 10.5772/22350

Mc Kinsey (2013). Personalized Medicine. The path forward.

Mc Kinsey (2010). The microeconomics of personalized medicine.

Masatoshi M., Et Al (2018). Recent Microdevice-Based Aptamer Sensors. DOI: <https://doi.org/10.3390/mi9050202>

Muck J., Et Al (2019). Market and Patent Analyses of Wearables in Medicine. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2019.02.001>

Nongnoot Wongkaew, M, Et Al (2018). Functional Nanomaterials and Nanostructures Enhancing Electrochemical Biosensors and Lab On a Chip Performances: Recent Progress, Applications, and Future Perspectives. DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00172

Lieberman J. (2018). Tapping the RNA world for therapeutics. DOI: 10.1038/s41594-018-0054-4

Redekop K. & Deirdre M. (2013). The faces of Personalized Medicine: A Framework for Understanding Its Meaning and Scope.

Taghsidi S., Et Al (2010). Targeted delivery of daunorubicin to T-cell acute lymphoblastic leukemia by aptamer. DOI: 10.3109/10611860903434050

Torreya (2017). The Future of the Global Pharmaceutical Industry.

OECD (2011). Policy Issues for the Development and Use of Biomarkers in Health.

Phrma (2015). Innovation in the Biopharmaceutical R&D Process: Adapting to a Changing Environment.

Phrma (2018). Biopharmaceutical in Perspective, Summer 2018.

- Pharma** (2018). Corporate Venture Capital Report.
- PwC**. From Vision to Decision – Pharma 2020
- Quesada-Gonzalez D.** (2017). Mobile phone-based biosensing: An emerging "diagnostic and communication" technology. DOI: 10.1016/j.bios.2016.10.062
- Sampson T.** (2003). Protecting intellectual property rights in SELEX and aptamers. DOI: 10.1016/S0172-2190(03)00067-X
- Xiayu X., Et Al** (2015). Advances in Smartphone-Based Point-of-Care Diagnostics. DOI: 10.1109/JPROC.2014.2378776
- Yetisen Al., Et Al** (2018). Wearables in Medicine. DOI: 10.1002/adma.201706910
- Zhou J. & Rossi J.** (2016). Aptamers as targeted therapeutics: current potential and challenges. DOI: 10.1038/nrd.2016.199
- Zhuo Z., Et Al** (2017). Recent Advances in SELEX Technology and Aptamer Applications in Biomedicine. DOI: 10.3390/ijms18102142