



Anexo 1 – Formato de Ficha Tecnológica

TÍTULO DEL PROYECTO

Diagnóstico específico de cáncer de mama basado en nanopartículas luminiscentes.

NOMBRE (S) DEL (LOS) PROPONENTE (S)

Dra. Patricia Juárez Camacho

Dr. Gustavo Alonso Hirata Flores

M. en C. Claudia Alcira Espinoza González

INSTITUCIÓN / ORGANIZACIÓN / EMPRESA

Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, Baja California, CICESE.

PARTE DE LA COMUNIDAD LIF, GENERACIÓN: 1

ÁREAS: Salud

I. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer entre mujeres y representa el 6.6% de muertes a nivel mundial. (Global Cancer Statistics 2018). Esta enfermedad es uno de los mayores desafíos en salud pública, afecta tanto a los países desarrollados como a los países en vías de desarrollo. Su origen es multifactorial, lo cuál hace difícil su tratamiento que es menos eficiente cuando se trata de tumores avanzados que se diseminan a otros sitios del organismo, metastatizando y siendo la principal causa de muerte.

El método de diagnóstico estándar para el tumor es por medio de mamografía, que a menudo se relaciona con resultados falsos negativos provocando retrasos en el tratamiento y contribuyendo indirectamente al desarrollo de metástasis. Es absolutamente importante, el tener nuevos métodos de detección o mejorar los ya existentes para poder evitar la mortandad asociada al cáncer de mama. Así también, se vuelve primordial para evitar la progresión del tumor, tener mayor sensibilidad y especificidad de los métodos de detección, para evaluar cómo el tumor está respondiendo al tratamiento.

En nuestro laboratorio en el Departamento de Innovación Biomédica en CICESE, en colaboración con el Centro de Nanociencias y Nanotecnología, hemos desarrollado y caracterizado nanopartículas luminiscentes funcionalizadas con receptores de folatos con el objetivo de utilizarlas como biomarcadores específicos de células cancerosas en el cuerpo solas y en combinación con otros métodos de diagnóstico como la tomografía computarizada.

El uso de biomarcadores moleculares que mejoren la detección temprana del cáncer es una metodología esencial para evitar la gran mortandad asociada al cáncer de mama. Previamente, se ha descrito la utilización de nanopartículas para la obtención de imágenes para el diagnóstico de cáncer, sin embargo, varios de estos materiales fallan en su funcionamiento cuando son evaluados *in vivo*. Además, algunos de ellos, presentan alta toxicidad asociada a su naturaleza y origen químico limitando sus aplicaciones clínicas (Eggeling, C. 1998. doi: 10.1021/ac980027p) (Liu, T. 2014. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.12.007). En contraste, las nanopartículas constituidas por tierras raras, presentan grandes ventajas para el análisis de imágenes *in vivo* como son: alta luminiscencia/fluorescencia, baja citotoxicidad, vida útil más amplia, y estabilidad química (Shen, J. 2008. doi: 10.1039/b805306e) (Bouzigues, C. 2011. doi: 10.1021/nn202378b). Constituyendo así, una herramienta de diagnóstico con un potencial enorme para la detección temprana del cáncer de mama.

II. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Este proyecto consiste en el desarrollo, uso y comercialización de nanopartículas luminiscentes que solas o en combinación con métodos de diagnóstico actuales mejoren la detección temprana y específica del cáncer de mama.

Nuestro grupo de investigación se enfocó en desarrollar nanopartículas constituidas por tierras raras luminiscentes funcionalizadas con folatos para que reconocieran específicamente a las células cancerosas y mejorar el diagnóstico de cáncer de mama. Las nanopartículas generadas presentaron propiedades fisicoquímicas únicas que mejoraron su distribución y estabilidad. En estudios *in vitro* mostraron que podían ser internalizadas en las células cancerosas y que presentaban baja toxicidad. Los estudios *in vivo* mostraron que las nanopartículas generadas fueron capaces de distribuirse en el sistema sanguíneo, acumularse en los tumores de mama, mejorando la detección solas o en combinación con la técnica de tomografía computarizada CT. Las nanopartículas se depuran de circulación a las 24 horas y no se observaron reacciones adversas en los animales que fueron administradas.

Nuestros resultados demuestran como estas nanopartículas podrían ser un excelente biomarcador que al utilizarse en combinación con CT mejorarían el diagnóstico del cáncer de mama. Los resultados obtenidos con estas nanopartículas se plasmaron en el artículo doi: [10.1186/s12951-018-0359-9](https://doi.org/10.1186/s12951-018-0359-9). y en la solicitud de la patente con número de registro MX/a/2019/003785.

La producción de estas nanopartículas es simple y no depende de otras tecnologías para su síntesis, y podrían utilizarse con equipos de detección con los que usualmente cuentan los hospitales. Además, este tipo de diseño podría aplicarse para conjugar a las nanopartículas tratamientos del cáncer como quimioterapia, haciendo más específica la detección y el tratamiento, influenciando la reducción de los efectos secundarios como los tratamientos actuales. Como se mencionó el método de diagnóstico estándar para el tumor es por medio de mamografía, que a menudo se relaciona con resultados falsos negativos que provoca retrasos terapéuticos y contribuyen indirectamente al desarrollo de metástasis. El uso de este nuevo diagnóstico contribuirá a que el médico realice un mejor diagnóstico de la enfermedad y un mejor tratamiento para la paciente, contribuyendo así a la reducción de mortalidad en mujeres por esta enfermedad.

Existen diversos productos/servicios en los que puede derivar el desarrollo de esta actividad: el inmediato es la posibilidad de licenciamiento de la tecnología para que puedan realizarse estudios en humanos que demuestren su beneficio en la clínica y pueda llegar pronto a los pacientes. Debido al bajo costo del material con el que se hacen las nanopartículas, este tipo de tecnología podría ser parte de cualquier hospital y clínica de imagenología en nuestro país, aumentando las posibilidades de un diagnóstico correcto del cáncer de mama en los pacientes. A nivel educativo, promovería el aumento de investigación multidisciplinaria, ya que este desarrollo es un ejemplo de ello, cuando varios investigadores con diferentes expertises aplican sus conocimientos en beneficio de la sociedad, se logran grandes avances. A nivel del sector salud, el beneficio es económico ya que los pacientes al recibir un diagnóstico a tiempo pueden detener el desarrollo del cáncer y tratarlo a tiempo, aumentando su supervivencia y los gastos económicos implicados para las familias, y los sistemas públicos de salud al tratar pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad.

Los desarrolladores de esta tecnología son la Dra. Patricia Juárez Camacho (CICESE), el Dr. Gustavo Hirata (CNyN-UNAM), el Dr. Akhil Jain y la M en C. Claudia Alcira, ambos estudiantes de CICESE, de doctorado y maestría, respectivamente, el primero estuvo involucrado en las primeras caracterizaciones, y la segunda continúa los estudios.

La **Dra. Patricia Juárez Camacho**, SNI-1, es investigadora titular B en el departamento de Innovación Biomédica en el Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada (CICESE). Realizó su maestría y doctorado en Ciencias

Bioquímicas en la UNAM, y su entrenamiento postdoctoral en la Universidad de Virginia y en la Universidad de Indiana en el área de cáncer y metástasis ósea. Con más de 15 años en el área, es una experta en cáncer y en modelos *in vitro* e *in vivo* de cáncer primario, metastásico y óseo. Su investigación es reconocida, tiene más de 700 citas en sus trabajos y ha sido merecedora de varios reconocimientos internacionales. En su laboratorio se diseñaron los experimentos y llevaron a cabo las pruebas *in vitro* e *in vivo* para evaluar los materiales.

El **Dr. Gustavo Alonso Hirata Flores**, SNI-3, es investigador titular C del Departamento de Fisicoquímica de Nanomateriales del Centro de Nanociencias y Nanotecnología de la UNAM. Su área de especialidad es el Desarrollo de nuevos materiales luminiscentes nanoestructurados mediante métodos químicos (Síntesis por Combustión, Microwave Assisted, Sol-Gel, Hidrotermal, MOCVD, Spray Pirólisis, etc.) y técnicas de depósito de películas delgadas (ablación láser, erosión iónica, depósito por vapor químico). Así como el estudio de las propiedades fisicoquímicas con técnicas espectroscópicas (luminiscencia, radioluminiscencia, Termoluminiscencia, XPS, Raman, EDS, catodoluminiscencia, electroluminiscencia, etc.).

La **M en C Claudia Alcira**, es licenciada en Ingeniería en Nanotecnología, egresada de la Universidad Autónoma de Baja California Campus Ensenada (UABC), y maestra en Nanociencias en CICESE. Realizó su tesis caracterizando las propiedades fotoluminiscentes de nanoesferas de YAG:RE³⁺ fabricadas por microondas. Ha sido acreedora de diversos premios en la Expo ciencias Emprendedores-Inovateen UABC/Ensenada. Actualmente, es estudiante de doctorado del programa de nanociencias Cnyn-CICESE.

Nuestra fortaleza como grupo es la multidisciplinaridad de ambos profesores, nuestros grupos de investigación se complementan sumando y creciendo sus expertises, para lograr el desarrollo de una investigación/desarrollo muy completa que aborda múltiples aspectos incluyendo síntesis, caracterización físico-química, toxicológica, a nivel celular y con modelos *in vivo* que parecen lo que ocurre en los pacientes. La suma del Dr. Hirata, experto en síntesis y materiales, más la Dra. Juárez, experta en modelos *in vitro* e *in vivo* ha dado a lugar una colaboración fructífera y próspera no solo en el número de estudiantes que en ambos grupos se han formado, publicaciones y desarrollo tecnológico. Ambos investigadores tienen un compromiso social muy alto, de contribuir con su investigación a resolver problemas fundamentales que atañen a la población de nuestro País primeramente, con aplicaciones para todos. La participación de estudiantes en el grupo de investigación ha sido fundamental, ya que son el motor de la investigación, y su deseo de contribuir y compromiso hacen avanzar nuestra investigación y desarrollos.

III. VENTAJAS COMPETITIVAS DE LA TECNOLOGÍA

Con respecto a las ventajas competitivas de nuestra tecnología, muchos de los métodos actuales que utilizan marcadores tumorales son únicamente locales y requieren de masas tumorales grandes para poder ser precisos, en nuestro caso se desarrollaron y probaron nanopartículas que son capaces de reconocer a las células tumorales aún cuando son administradas de manera sistémica, es decir, por vía intravenosa y entran a circulación. Además, el método no eleva la respuesta inmune indicando que el tratamiento es seguro, y muy importantemente, demostramos que este desarrollo para mejorar la detección del cáncer de mama, puede ser utilizado en combinación con una mamografía ó una tomografía computarizada aumentando así su sensibilidad y la capacidad de éstos aparatos para disminuir falsos negativos. Una ventaja más de esta tecnología es que aunque en la clínica existen ya sustancias que se utilizan como marcadores tumorales, muchos de ellos son de origen radioactivo ó se eliminan muy rápidamente de la circulación limitando el tiempo de análisis de imagenografía del paciente, y con esto elevando la posibilidad de un mal diagnóstico. Nuestra tecnología

puede evitar este problema ya que las nanopartículas desarrolladas pueden ser detectadas en circulación a partir de 30 minutos y su señal es estable hasta por 10 horas, dándose la eliminación completa alrededor de 24 horas.

El costo de producción de estas nanopartículas es relativamente bajo (aprox. 600 pesos/ 1gr) en los experimentos *in vivo*, demostramos que se requiere dosis de 10-50 microgramos para realizar la detección. Estos costos aunque estimados a groso modo, nos dan una idea de la accesibilidad de los costos de producción.

En resumen, las ventajas competitivas de la tecnología sustentadas por nuestros estudios experimentales, muestran que nuestra tecnología permite un mejor control de morfología, una mejor luminiscencia, una mayor especificidad para el reconocimiento de las células cancerosas al funcionalizarlas con ácido fólico. Mayor estabilidad, capacidad de depuración y biodistribución en el sistema sanguíneo y tejidos. Lo anterior, permite un diagnóstico específico para cáncer de mama y por ende, un mejor y más efectivo tratamiento para la paciente y esperadamente una recuperación en la enfermedad sin efectos secundarios.

IV. NIVEL DE DESARROLLO DE LA TECNOLOGÍA

Actualmente, la tecnología se encuentra en nivel TRL 3. Se ha realizado la prueba de concepto (TRL3), y se han integrado las diferentes pruebas de estudios celulares, toxicológicos, *in vitro* e *in vivo*, demostrando que la tecnología puede detectar tumores de cáncer de mama en un modelo murino. Se demostró que las nanopartículas podían ser internalizadas en las células cancerosas y que presentaban baja toxicidad. Los estudios *in vivo* mostraron que las nanopartículas generadas fueron capaces de distribuirse en el sistema sanguíneo, acumularse en los tumores de mama, mejorando la detección solas o en combinación con la técnica de tomografía computarizada CT. Las nanopartículas se depuran de circulación a las 24 horas y no se observaron reacciones adversas en los animales que fueron administradas. Nuestros resultados demuestran como estas nanopartículas podrían ser un excelente biomarcador que al utilizarse en combinación con CT mejorarían el diagnóstico del cáncer de mama.

V. PROPIEDAD INTELECTUAL

Se ha presentado la solicitud de patente. Actualmente, se encuentra en examen de fondo. El número de registro es MX/a/2019/003785.