

# Captación, retención y repatriación de capital humano, orientados a la investigación y productividad

Eduardo Osinaga

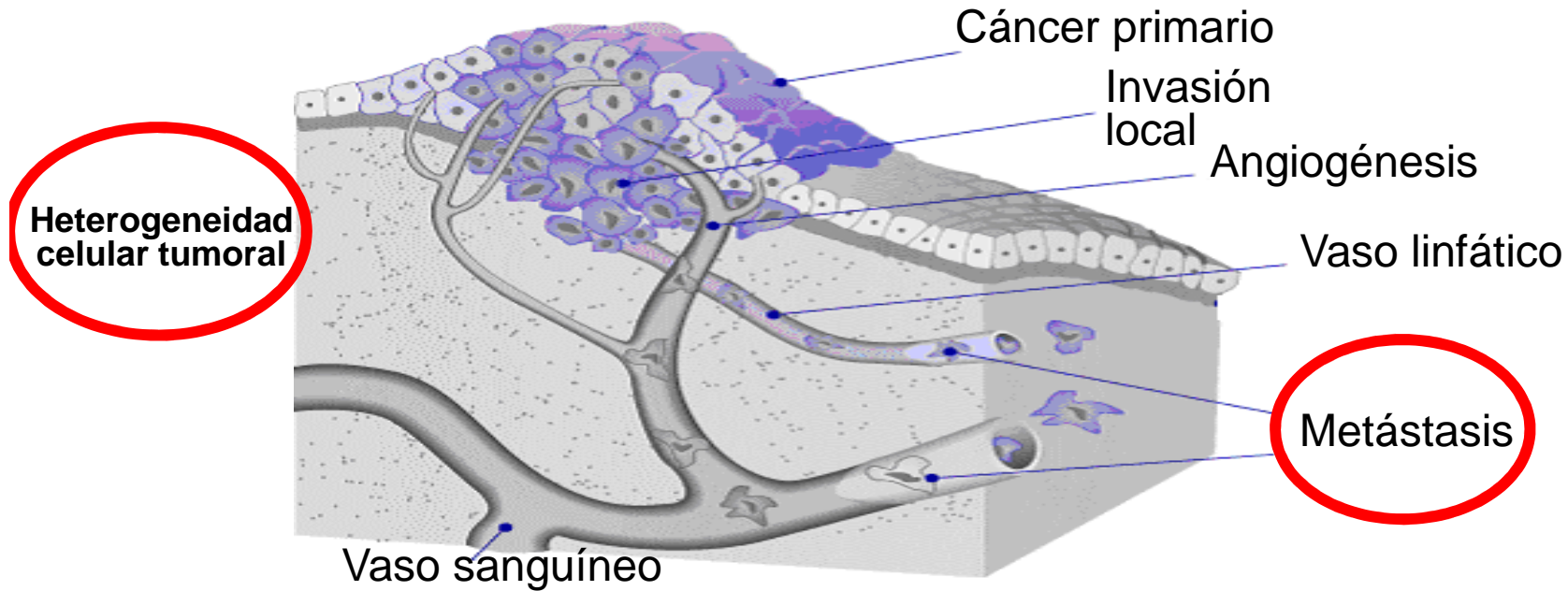
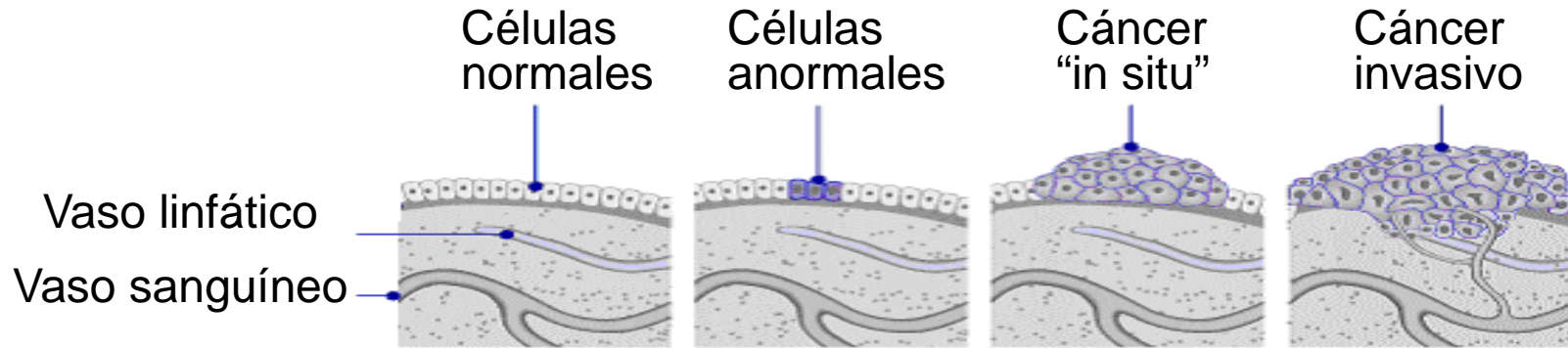
Dept. de Inmunobiología  
Facultad de Medicina  
Universidad de la República



Lab. de Glicobiología e  
Inmunología Tumoral  
Institut Pasteur de Montevideo

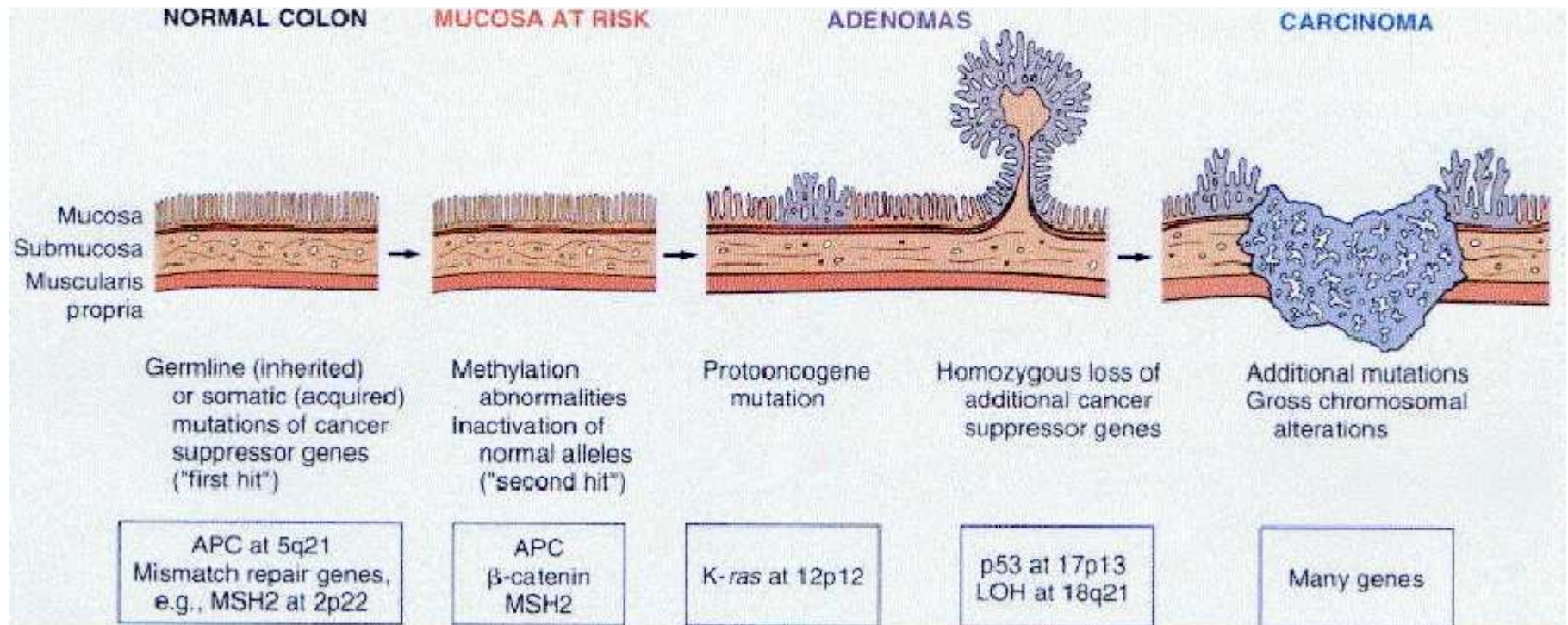


# HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER



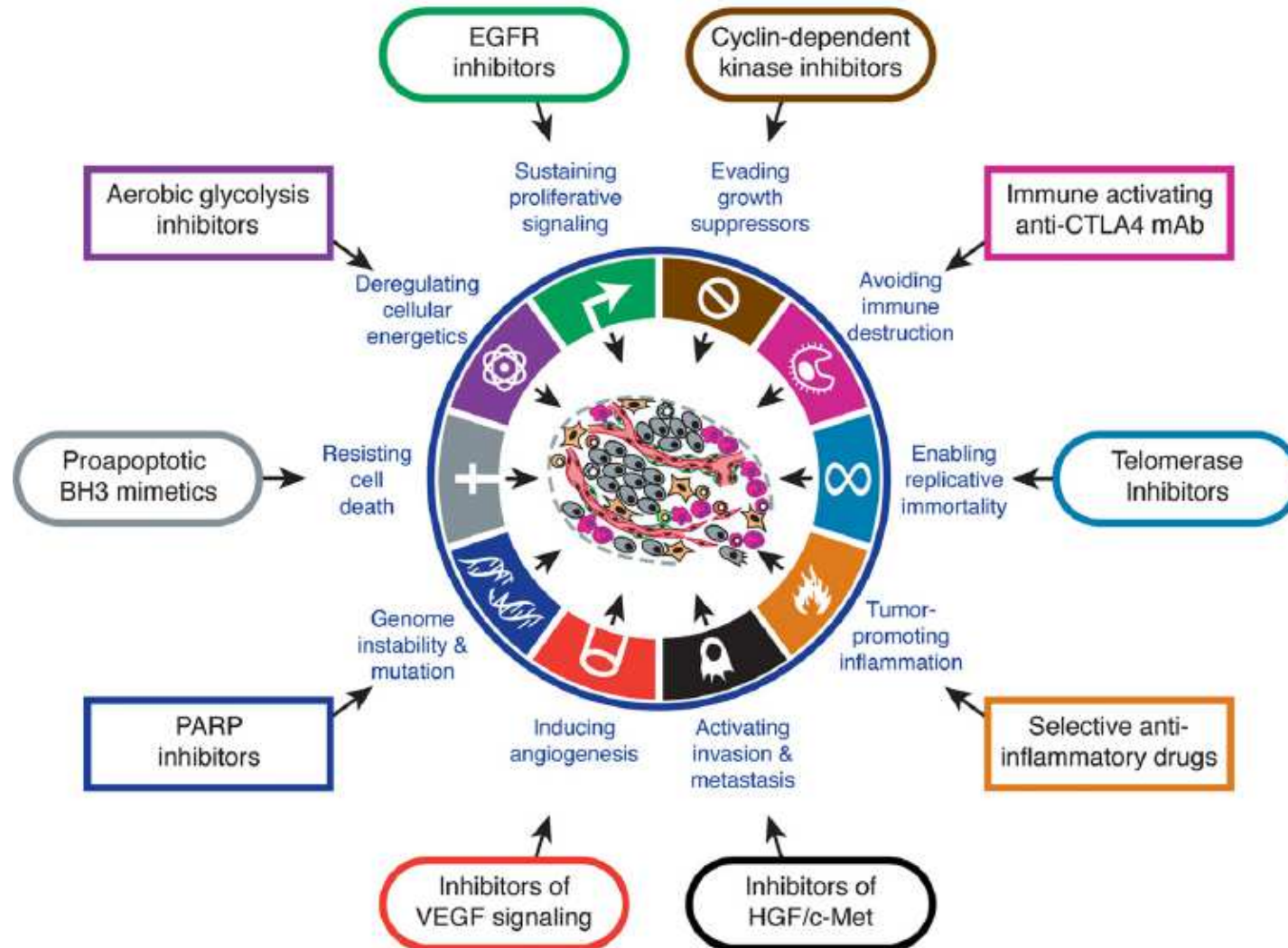
# Cáncer:

## enfermedad de etiopatogenia molecular



# Blancos moleculares en cáncer:

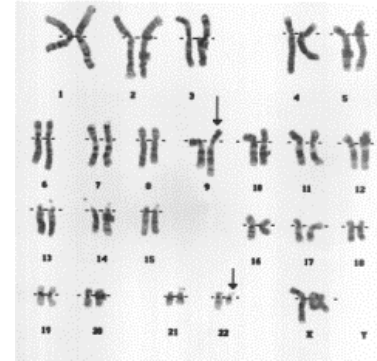
## Oportunidad para el desarrollo de nuevos tratamientos



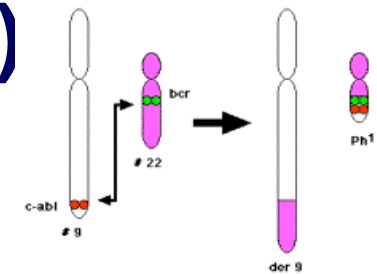
# Leucemia mieloide crónica

Modelo del impacto clínico de la investigación básica

## Cromosoma Philadelphia

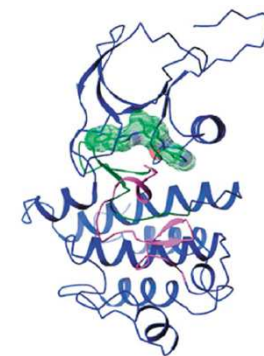
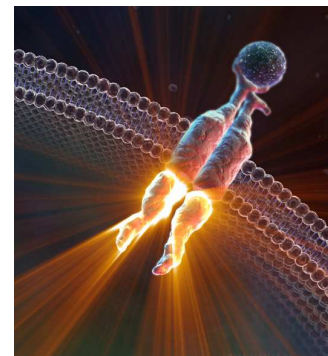


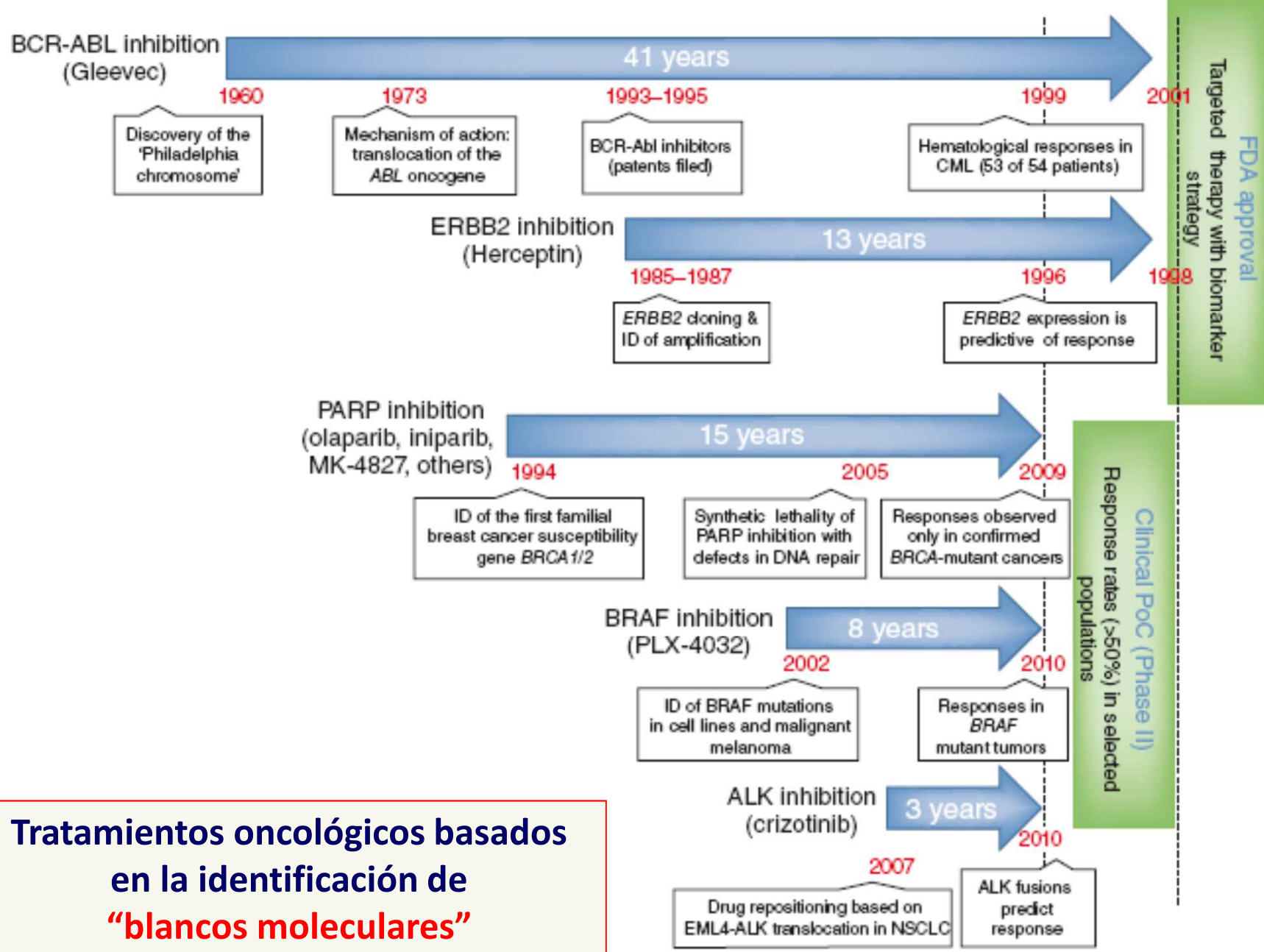
t9;22 (gen quimérico Bcr/Abl)



Actividad tirosina-quinasa

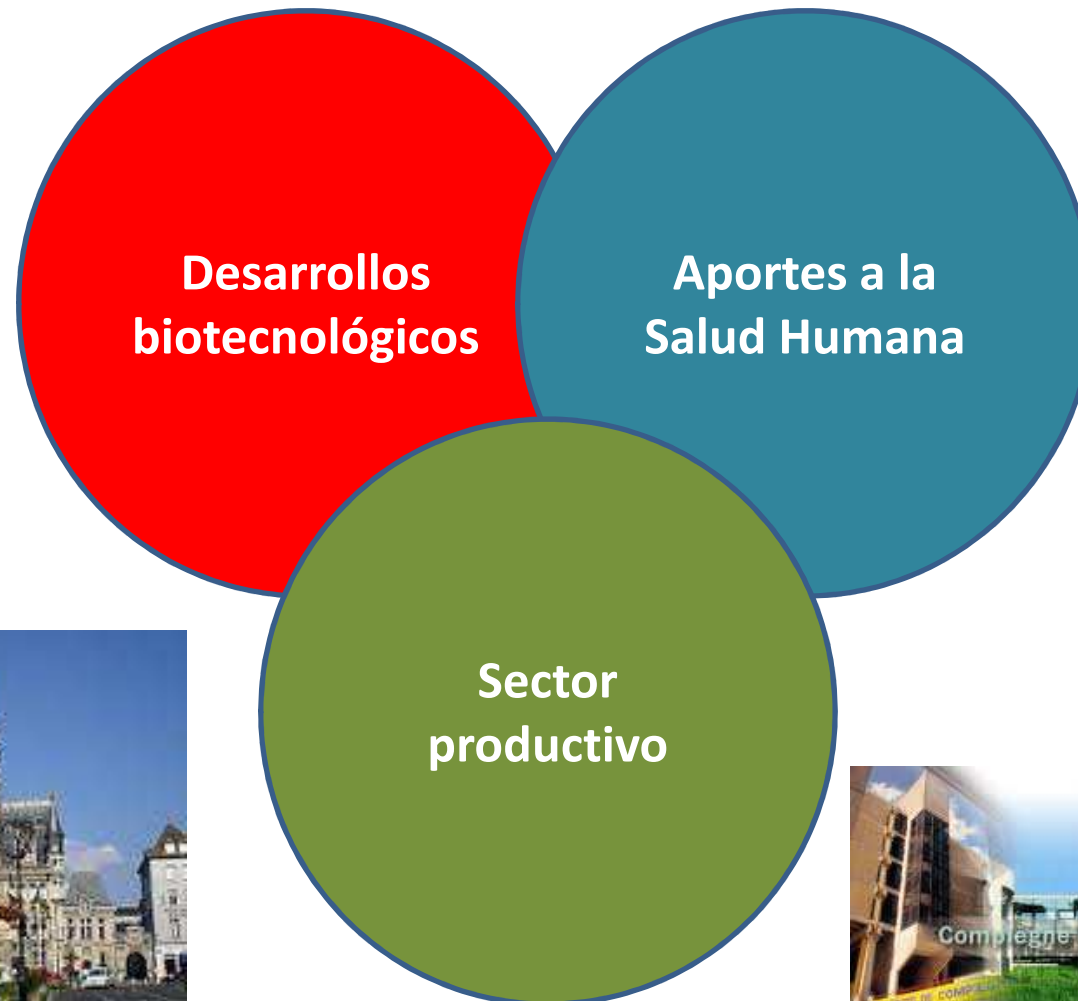
STI-571





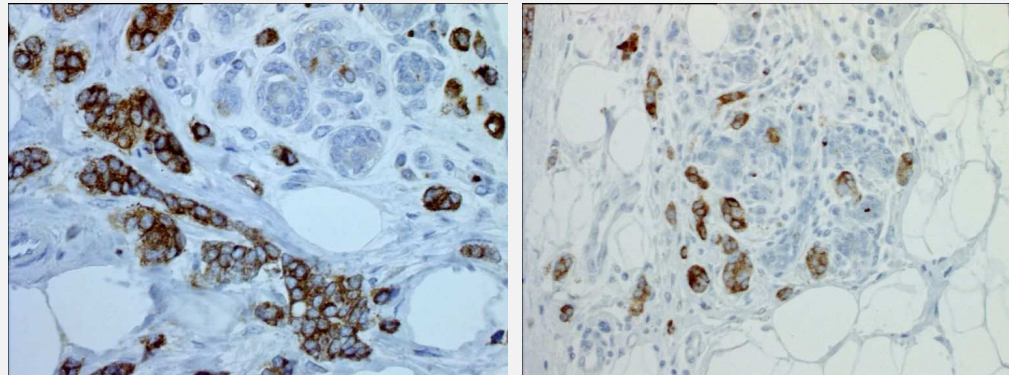
**Tratamientos oncológicos basados en la identificación de “blancos moleculares”**

# Desarrollos biotecnológicos que constituyen oportunidades a nivel empresarial



**Proyecto de retorno desde Francia (1994):**  
**Desarrollos biotecnológicos en diagnóstico y tratamiento del cáncer**

**Antígeno Tn: biomarcador de carcinomas**



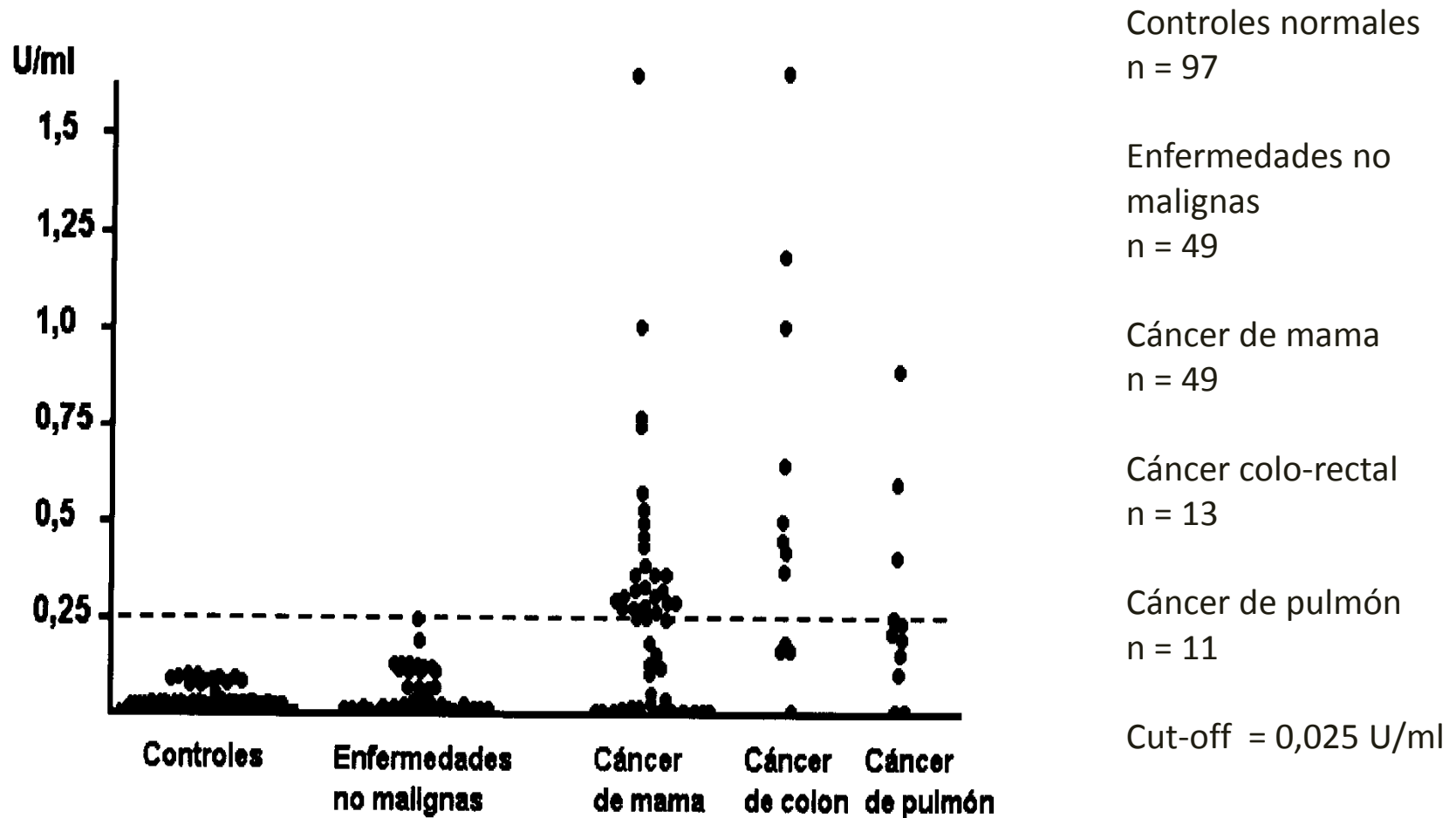
**Inmunohistoquímica de cáncer de mama con 83D4**

**Laboratorio de Oncología Básica y Biología Molecular**  
**Facultad de Medicina –UdelaR**

**Proyecto CONICYT-BID**



# Desarrollo del primer método de detección de glicoproteínas Tn en el suero sanguíneo



**¿Patentar?**

**No, ...Publicar.**

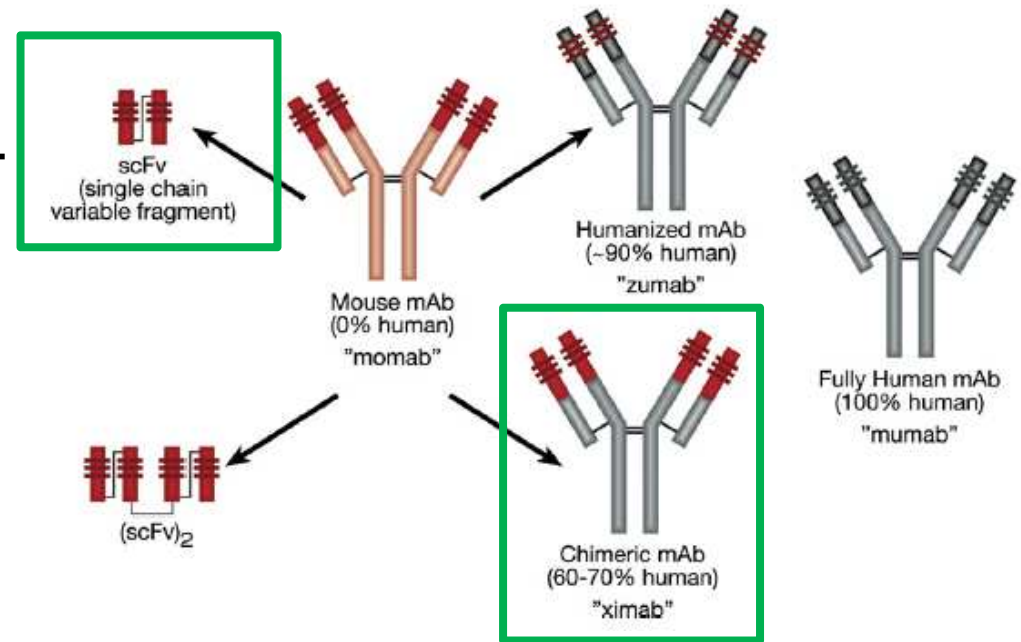
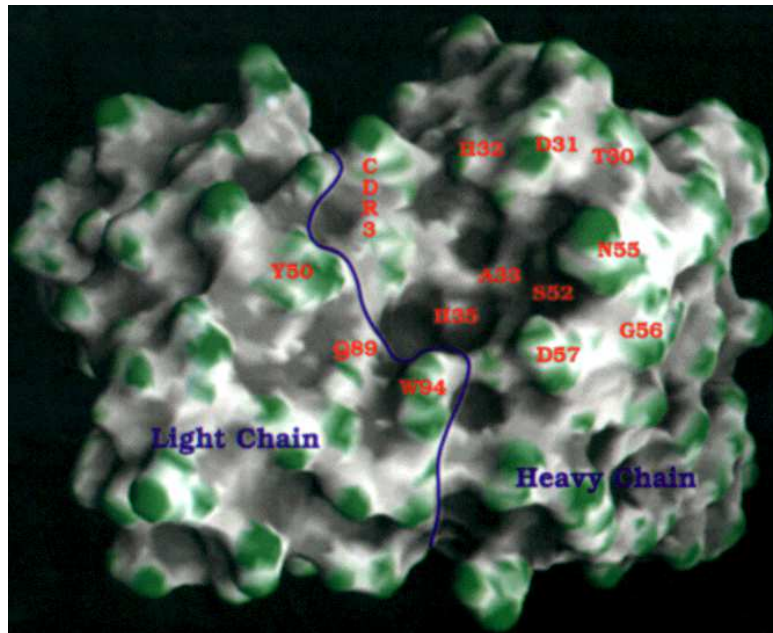
Osinaga y cols. Int. J. Oncol. 1996

# Caracterización del antígeno Tn como blanco anti-tumoral *in vivo*: producción de anticuerpos recombinantes derivados de 83D4

## scFv 83D4

Babino *et al.* Hybridoma 1997

Fragmento de anticuerpo para diagnóstico *in vivo*



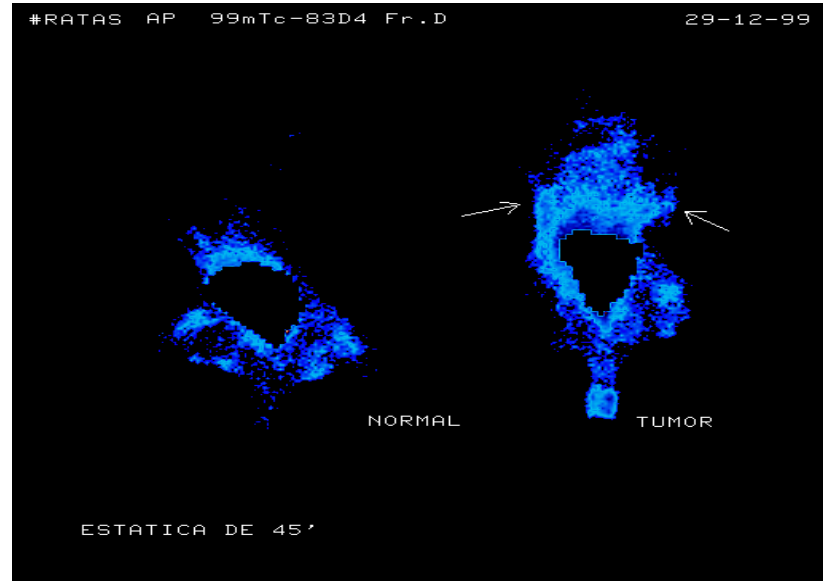
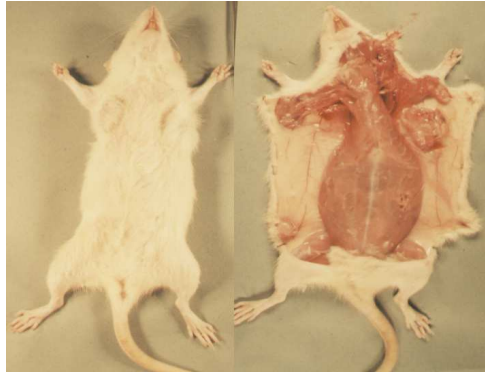
## 83D4 quimérico (Chi-Tn)

Oppezzo *et al.* Hybridoma 2000

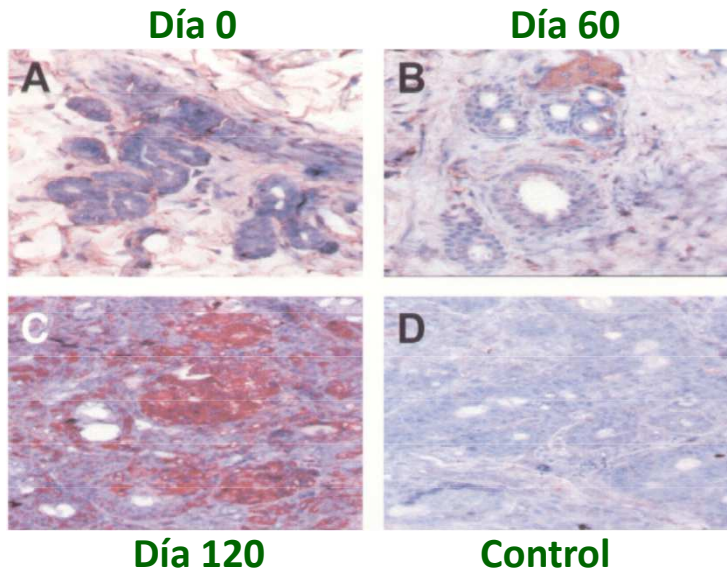
Anticuerpo para uso terapéutico

# Reconocimiento *in vivo* de tumores mamarios utilizando el scFv anti-Tn radiomarcado

Cáncer inducido por NMU

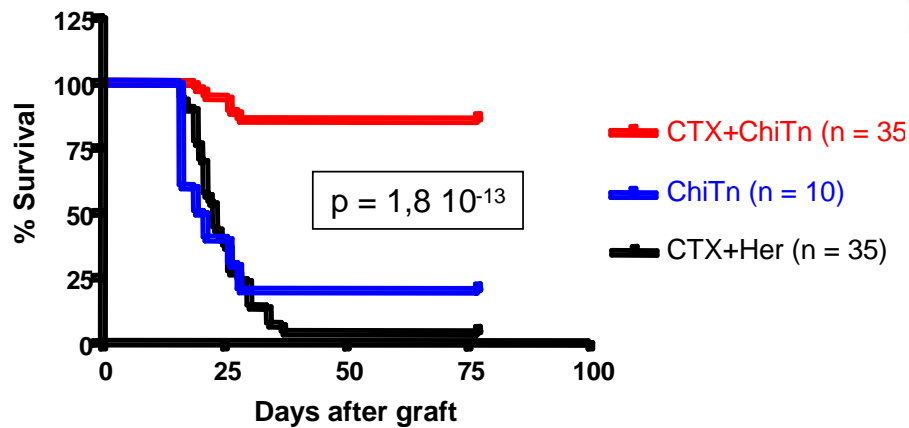


IHQ



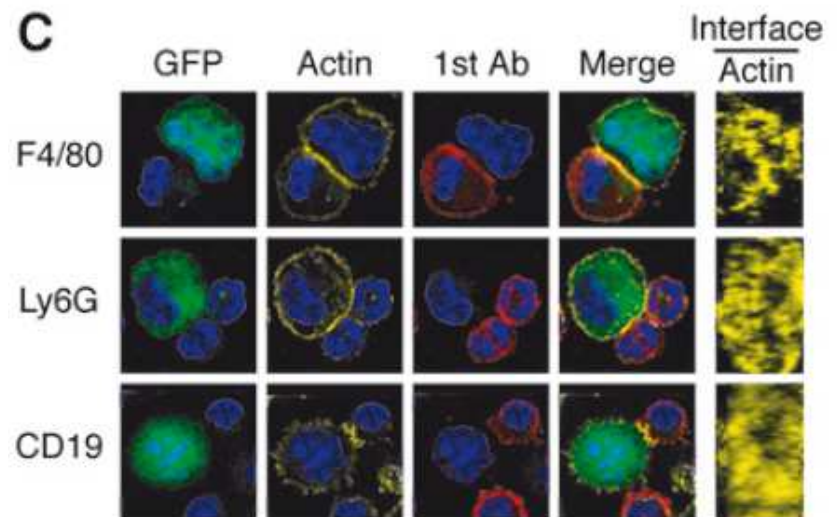
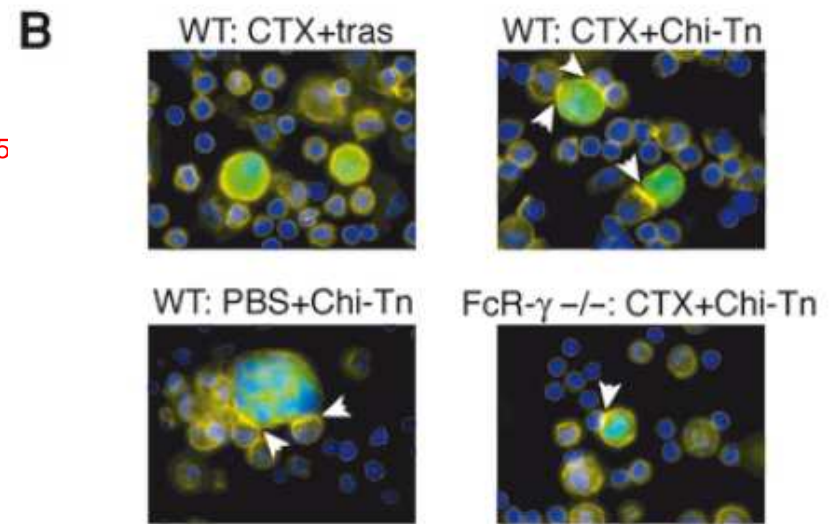
Compositions for detecting and surgically removing lymphoid tissue involved in tumor progression.  
Babino A, Osinaga E, Barbera-Guillem E.  
United States Patent 6,365,124 (2002)

# El Chi-Tn induce rechazo de tumores mamarios Murinos cuando se asocia con ciclofosfamida



Hubert *et al.*, *Cancer Res.* (2011)

En presencia de Chi-Tn las células tumorales y los macrófagos forman uniones estables que no se observan en animales tratados con anticuerpo control (trastuzumab)



**La colaboración con el Institut Curie de Paris abrió no sólo nuevos horizontes científicos ...**

**¿Patentar?**

**Si, ... y publicar después**

Cancer Res; 71(15) August 1, 2011

**Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity Synapses Form in Mice during Tumor-Specific Antibody Immunotherapy**

Pascale Hubert<sup>1,2</sup>, Adèle Heitzmann<sup>1,2</sup>, Sophie Viel<sup>1,2</sup>, André Nicolas<sup>3</sup>, Xavier Sastre-Garau<sup>3</sup>, Pablo Oppezco<sup>4,5</sup>, Otto Pritsch<sup>4,5</sup>, Eduardo Osinaga<sup>4,5</sup>, and Sebastian Amigorena<sup>1,2</sup>

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
15 January 2009 (15.01.2009)

(10) International Publication Number  
**WO 2009/007222 A1**

(51) International Patent Classification:

*A61K 39/395* (2006.01) *C07K 16/30* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01) *G01N 33/577* (2006.01)  
*C07K 16/28* (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/057821

(22) International Filing Date: 19 June 2008 (19.06.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

07290881.7 12 July 2007 (12.07.2007) EP

(71) Applicants (for all designated States except US): **INSTITUT CURIE** [FR/FR]; 26 rue d'Ulm, F-75248 Paris Cedex 05 (FR). **INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM)** [FR/FR]; 101, Rue de Tolbiac, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HUBERT-HAD-DAD, Pascale** [FR/FR]; 3 rue des Chêneaux, F-92330 Sceaux (FR). **AMIGORENA, Sebastian** [FR/FR]; 124, boulevard Auguste Blanqui, F-75013 Paris (FR). **SASTRE, Xavier** [FR/FR]; 54 avenue de Paris, F-94300 Vincennes (FR). **OSINAGA, Eduardo** [UY/UY]; Plaza de

los Olimpicos 4431, 11400 Montevideo (UY). **PRITSCH, Otto** [UY/UY]; Guana 1975, 11200 Montevideo (UY). **OPPEZZO, Pablo** [UY/UY]; Marejada S317-MI2 Lomas de Solimar, 15006 Montevideo (UY). **PEREZ, Franck** [FR/FR]; 17 rue Duméril, F-75013 Paris (FR). **MOUTEL, Sandrine** [FR/FR]; appt 835 69 rue Dunois, F-75013 Paris (FR).

(74) Agents: **JACOBSON, Claude** et al.; Cabinet Lavoix, 2 Place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

[Continued on next page]

# ¿Cuánto le corresponde a cada uno ante un eventual beneficio de la patente?

## Contribución científica:

- Inst. Curie/INSERM/CNRS = 70%
- UdelaR = 30%

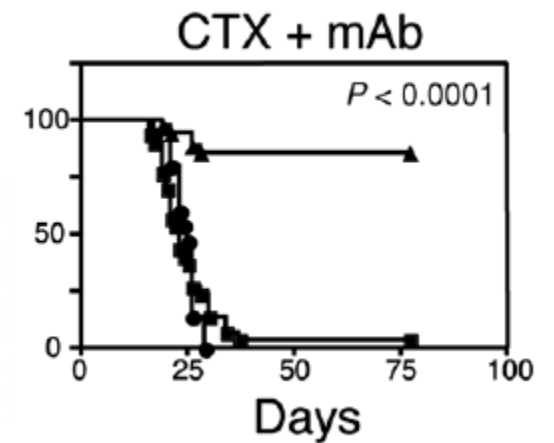
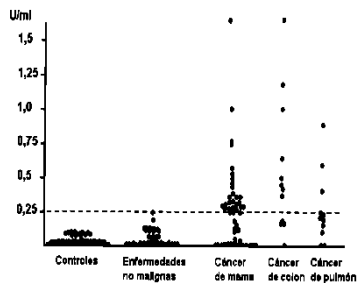
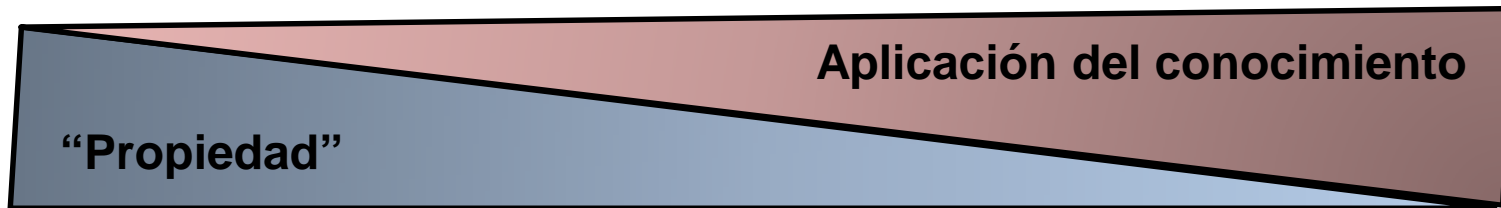
## Aportes financieros:

- Inst. Curie/INSERM/CNRS = OK
- UdelaR = no aportó

## Propiedad del Chi-Tn:

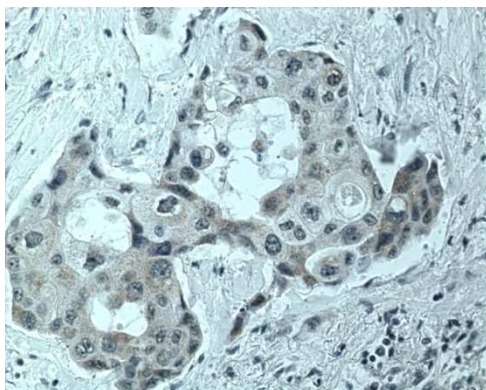
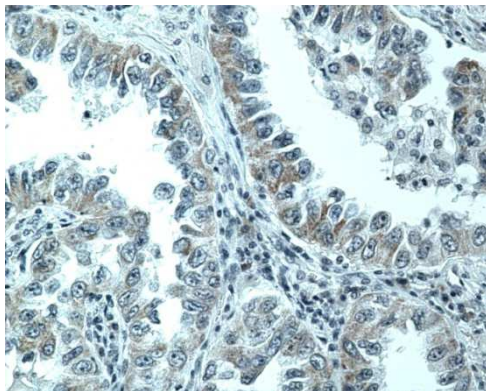
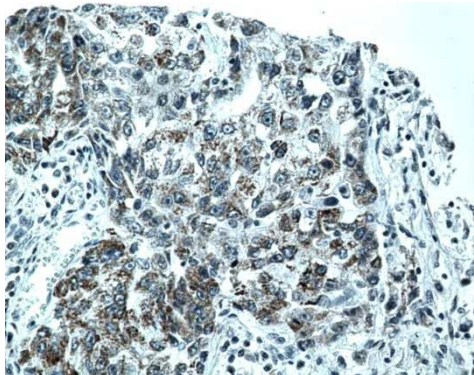
- Inst. Curie/INSERM/CNRS = 87%
- UdelaR = 13%

# ¿Qué balance hicimos de ese trabajo?





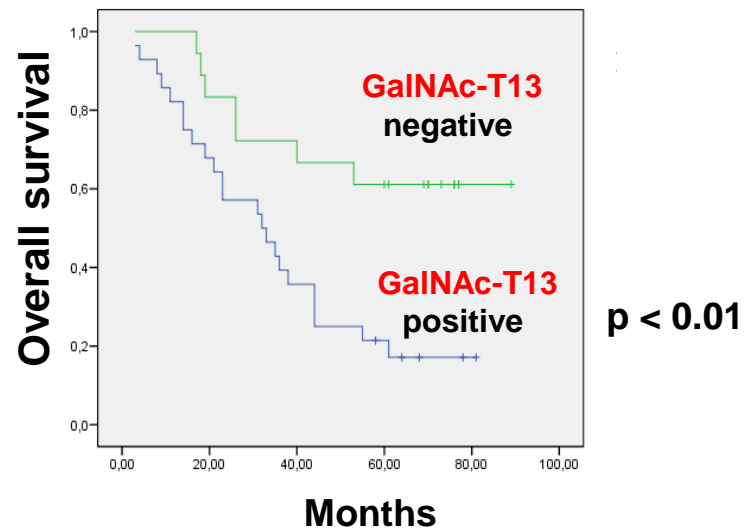
## Mediante inmunohistoquímica se comprobó la expresión de GaINAc-T13 en pacientes con cáncer de pulmón



### Análisis en 430 pacientes con NSCLC

Tiempo de seguimiento: 7 años

La alta expresión de GaINAc-T13 en **adenocarcinomas** se asoció significativamente con peor evolución clínica en pacientes que recibieron **quimioterapia neoadyuvante**



**A novel method to detect resistance to chemotherapy in patients with lung cancer**

Berois N, Touya D, Varangot M, Osinaga E.

PCT international application PCT/US2013/051904

# Acuerdos institucionales

## Gestión y financiamiento de patente:

Cedars Sinai Medical Center = 100%

## Distribución de eventuales beneficios:

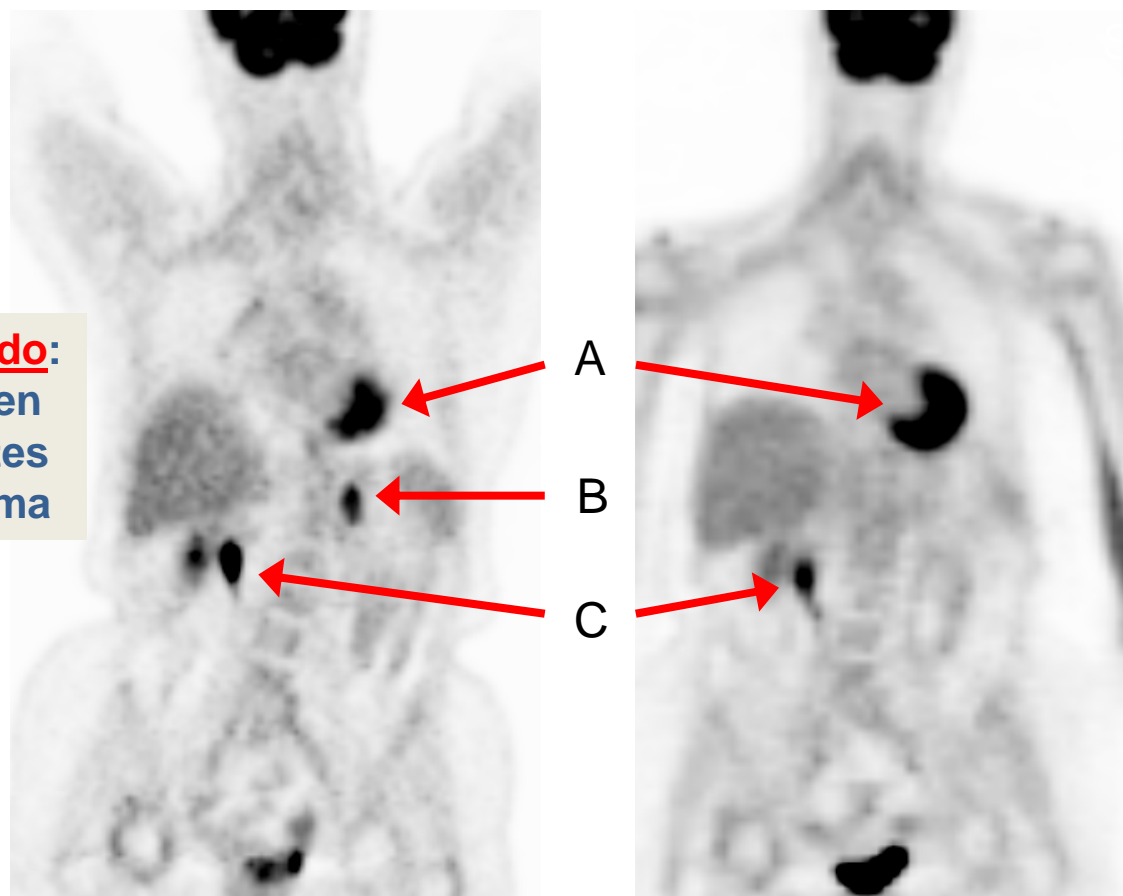
Inst. Pasteur Montevideo / Fac. Medicina = 60%

Cedars Sinai Medical Center = 40%

## Inmuno-PET en paciente con cáncer de mama metastásico utilizando $^{68}\text{Ga}$ -herceptin (anti-Her-2)

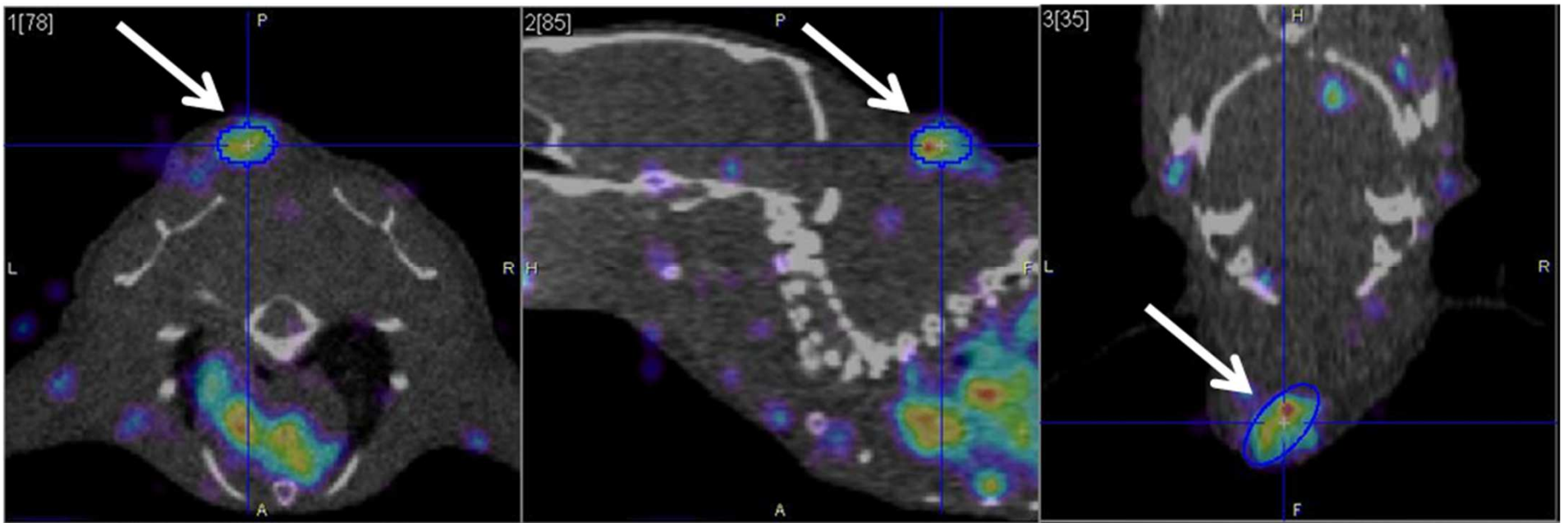
### Limitante del método:

Her-2 se expresa en 20-25% de pacientes con cáncer de mama



Imagenología no invasiva que brinda información inmunohistológica del tumor y sus diferentes localizaciones

## Detección de tumor mamario humano xenotrasplantado en ratón utilizando SPECT/CT con anticuerpo Chi-Tn



- Detección de tumor por células MCF-7 (5 mm) utilizando el anticuerpo Chi-Tn radiomarcado con Tecnecio 99m.
- Tumor no detectado por PET convencional.

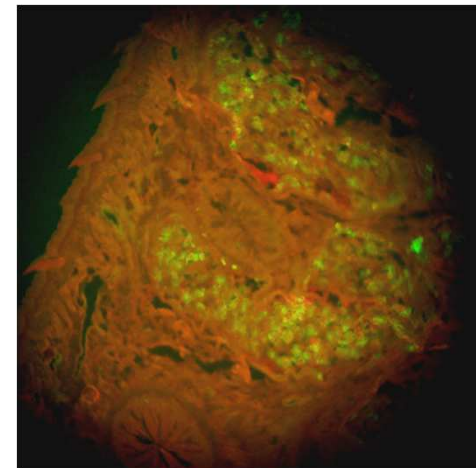
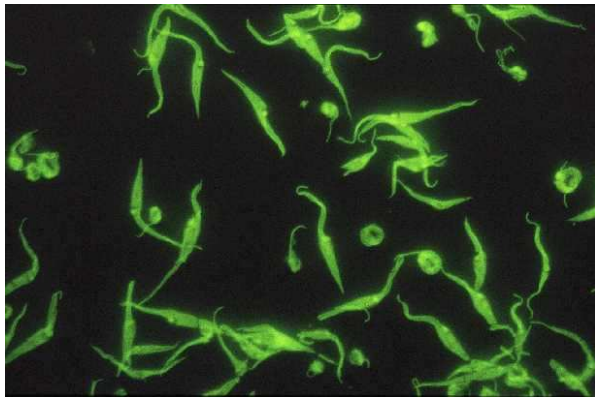
**Proyecto ANII I+D**  
**Osinaga/DeLarrobla y asoc.**  
**Oportunidad para el innovador**  
**y para el inversor**

# El antígeno Tn también se expresa en parásitos!!

International Journal for Parasitology 33 (2003) 47–56

Mucin-type *O*-glycosylation in *Fasciola hepatica*: characterisation of carcinoma-associated Tn and sialyl-Tn antigens and evaluation of UDP-GalNAc:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase activity

Teresa Freire<sup>a</sup>, Cecilia Casaravilla<sup>b</sup>, Carlos Carmona<sup>b</sup>, Eduardo Osinaga<sup>a,\*</sup>



Biochemical and Biophysical Research Communications 312 (2003) 1309–1316

**Sialyl-Tn antigen expression and *O*-linked GalNAc-Thr synthesis by *Trypanosoma cruzi***

Teresa Freire,<sup>a</sup> Carlos Robello,<sup>a</sup> Silvia Soulé,<sup>b</sup> Fernando Ferreira,<sup>b</sup> and Eduardo Osinaga<sup>a,\*</sup>

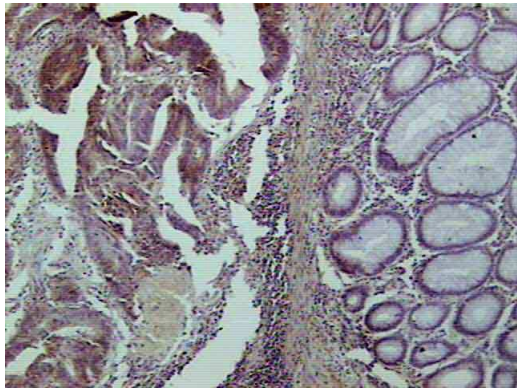
# *Trypanosoma cruzi* extracts elicit protective immune response against chemically induced colon and mammary cancers

Luis Ubillos<sup>1,2\*</sup>, Teresa Freire<sup>1\*</sup>, Edgardo Berriel<sup>3,4</sup>, María Laura Chiribao<sup>5,6</sup>, Carolina Chiale<sup>1</sup>, María Florencia Festari<sup>1,3</sup>, Andrea Medeiros<sup>5</sup>, Daniel Mazal<sup>7</sup>, Mariella Rondán<sup>7</sup>, Mariela Bollati-Fogolín<sup>8</sup>, Gabriel A. Rabinovich<sup>9</sup>, Carlos Robello<sup>5,6</sup> and Eduardo Osinaga<sup>1,3</sup>

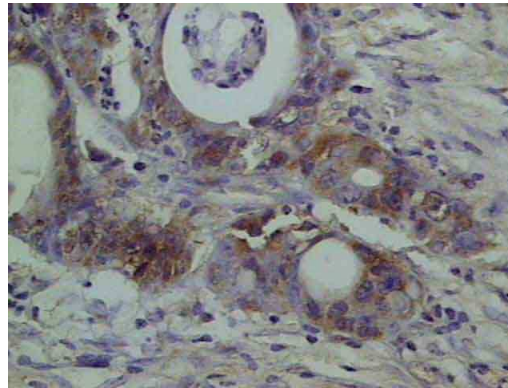
Group	Rat number	Tumors (n)	Grade of invasion	Histological type
	1	0		
	2	2	Muscle	MDA
	3	1	Muscle	MDA
	4	1	Muscle	MDA
	5	1	Muscle	MDA
	6	1	Muscle	PDA
	7	1	Muscle	PDA signet ring
Control group	8	1	Peritoneum	PDA ascitis
	9	1	Muscle	MDA
	10	1	Muscle	MDA
	11	2	Muscle	PDA + PDA
	12	0		
	13	1	Peritoneum	MDA
	14	0		
	15	1	Submucose	WDA

Group	Rat number	Tumors (n)	Grade of invasion	Histological type
	16	0		
	17	0		
	18	0		
	19	0		
	20	0		
	21	1	Submucose	WDA
	22	0		
Immunized group	23	1	Muscle	MDA
	24	0		
	25	1	Submucose	MDA
	26	0		
	27	0		
	28	1	Muscle	MDA
	29	0		
	30	1	Submucose	WDA

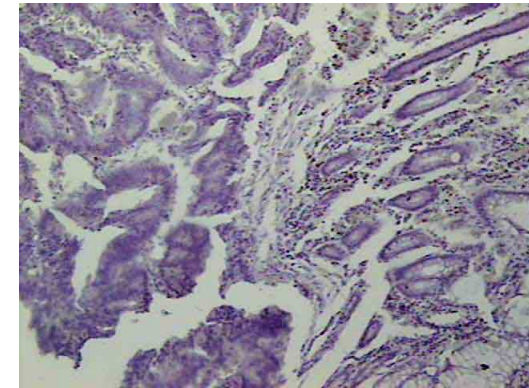
# Análisis inmunohistoquímico de colon humano utilizando anticuerpos anti-*T. cruzi*



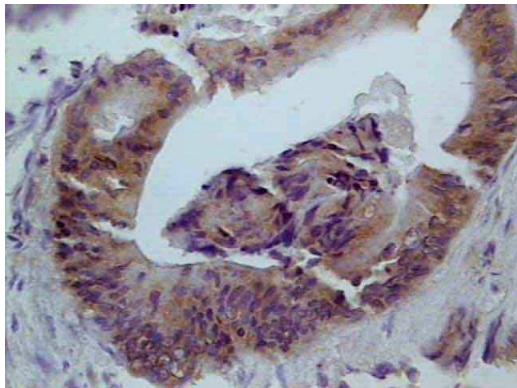
Colon cancer and adjacent normal mucosa



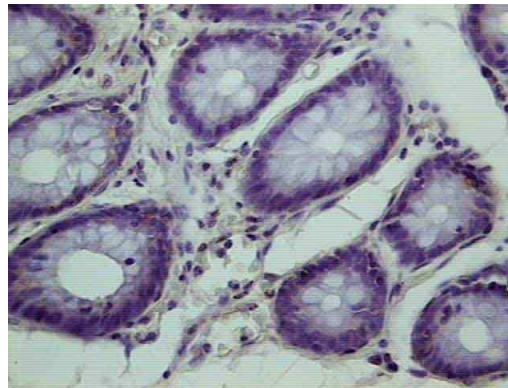
Colon cancer



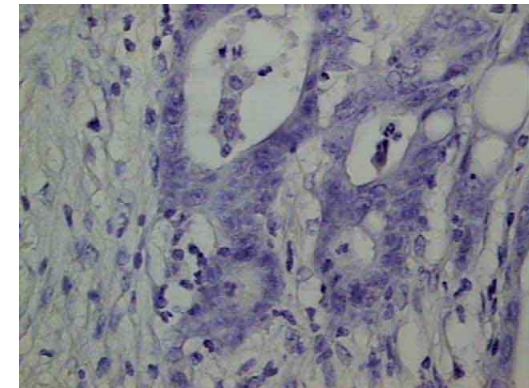
Cancer + Pre-immune serum



Colon cancer

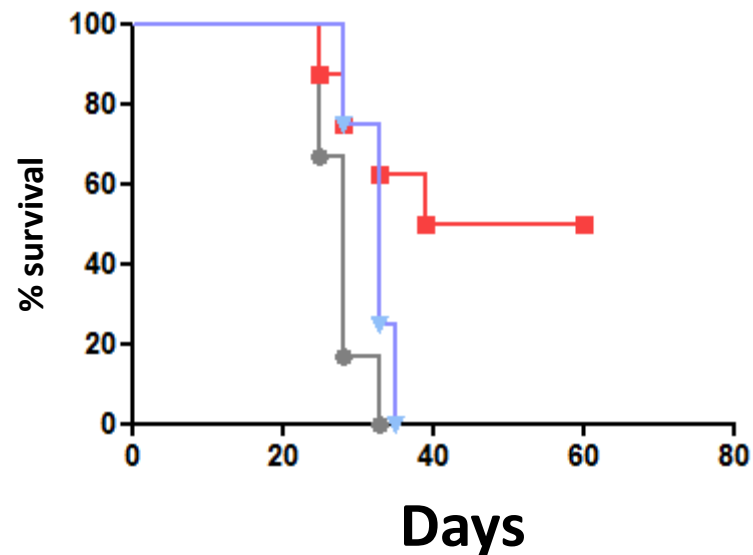
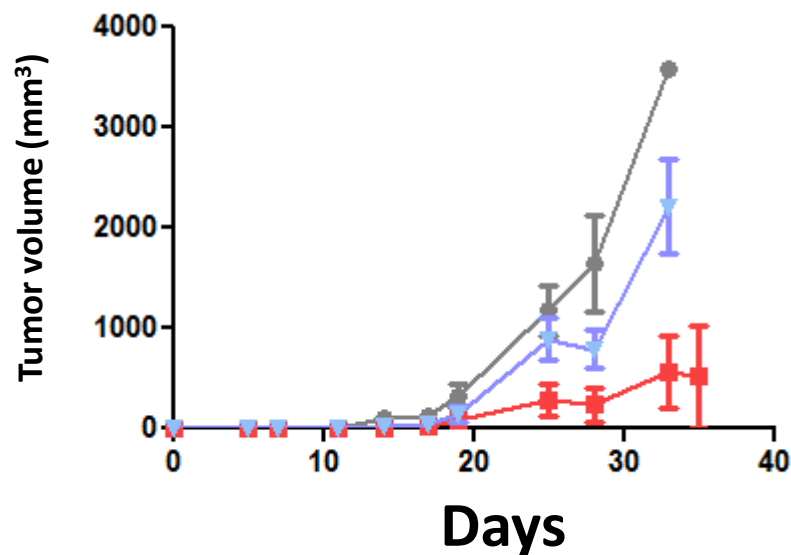


Normal colonic mucosa



Cancer + Pre-immune serum

## La inmunización con extractos de *T. cruzi* puede inducir respuestas terapéuticas efectivas contra algunos tumores



- Control group
- *T. cruzi*
- ▼ *T. cruzi* - deglycosylated

**Células LL/2 (cáncer de pulmón de ratón)**

*n* = 10 animales por grupo

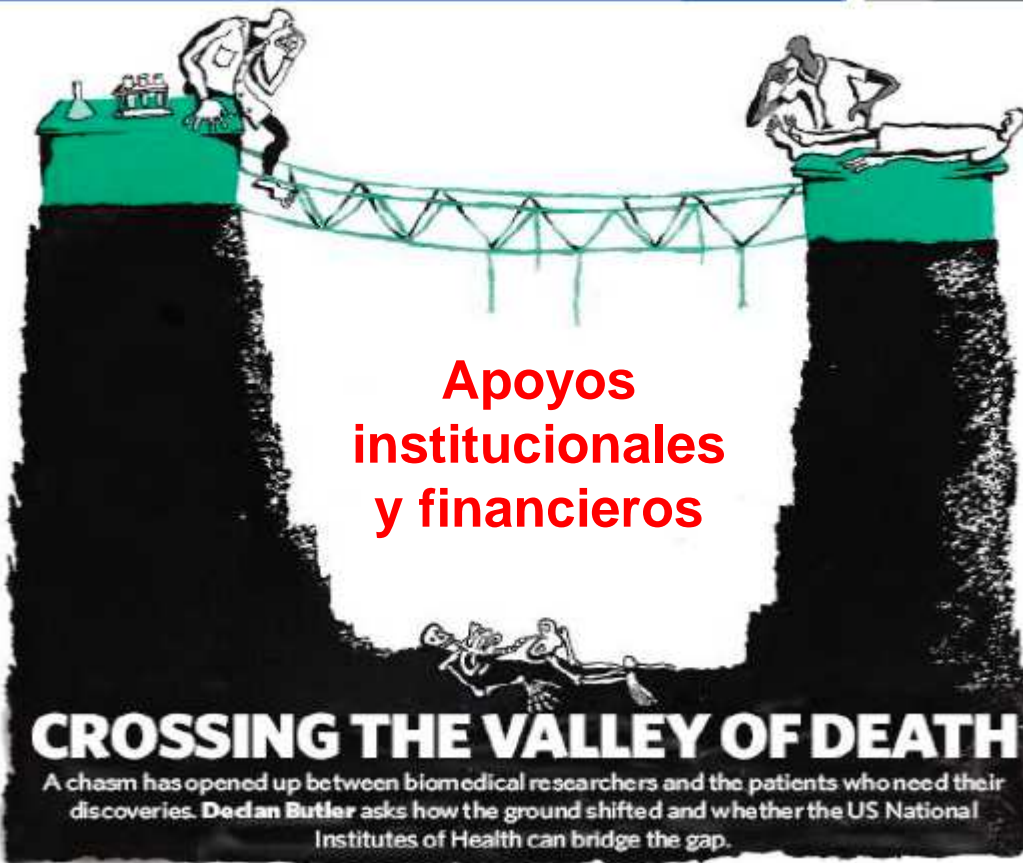
3 inmunizaciones luego de la inoculación tumoral  
(días 4, 7 y 11)



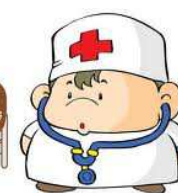
# TRANSLATIONAL MEDICINE



**Hipótesis  
Mecanismos**



**Apoyos  
institucionales  
y financieros**



**Población  
Efectos**

## CROSSING THE VALLEY OF DEATH

A chasm has opened up between biomedical researchers and the patients who need their discoveries. **Declan Butler** asks how the ground shifted and whether the US National Institutes of Health can bridge the gap.

# ¿Desarrollar Biotecnología en Uruguay?





## Colaboradores uruguayos (UdelaR – Institut Pasteur de Montevideo)



**Teresa Freire**  
**Daniel Mazal**  
**Mario Varangot**  
**Carlos Robello**  
**María Gabriela Krammer**

**Luis Ubillos**  
**Edgardo Berriel**  
**Pablo Oppezzo**  
**Otto Pritsch**  
**Alvaro Mombrú**



**Institut Curie, Paris**  
**Sebastián Amigorena**  
**Xavier Sastre-Garau**

**Institut Pasteur, Paris**  
**Claude Leclerc**  
**Sylvie Bay**



**Institut Gustave Roussy, Paris**  
**Jean Bénard**

**MD Anderson, Houston Texas**  
**Ignacio Wistuba**