

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

Eduardo Osinaga

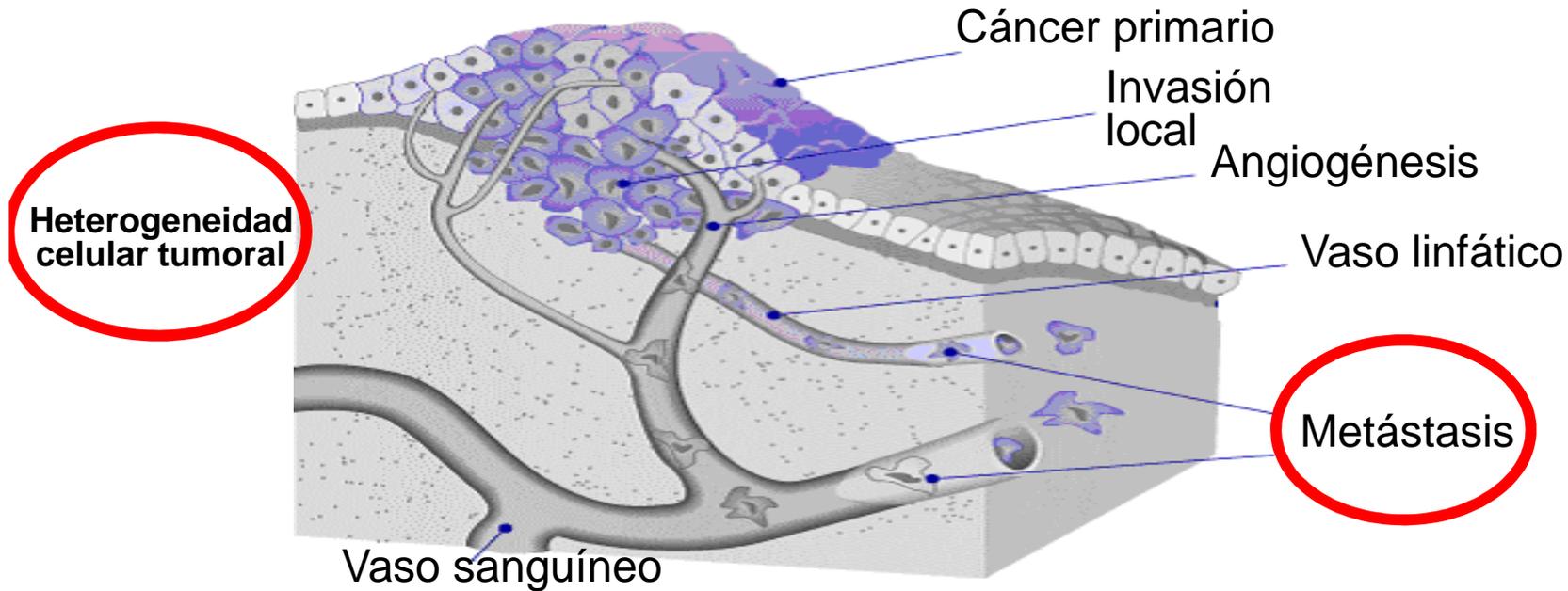
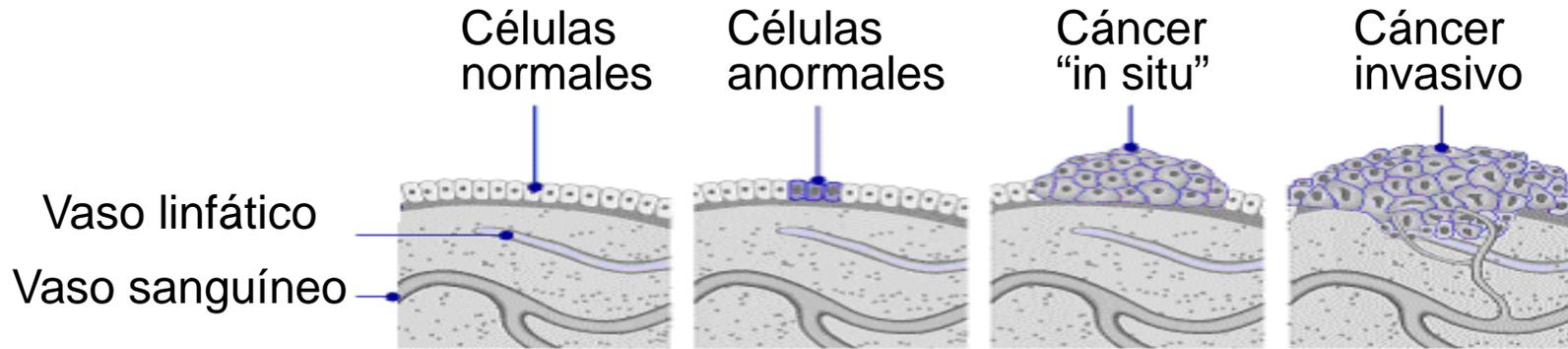
Dept. de Inmunobiología
Facultad de Medicina
Universidad de la República



Lab. de Glicobiología e
Inmunología Tumoral
Institut Pasteur de Montevideo

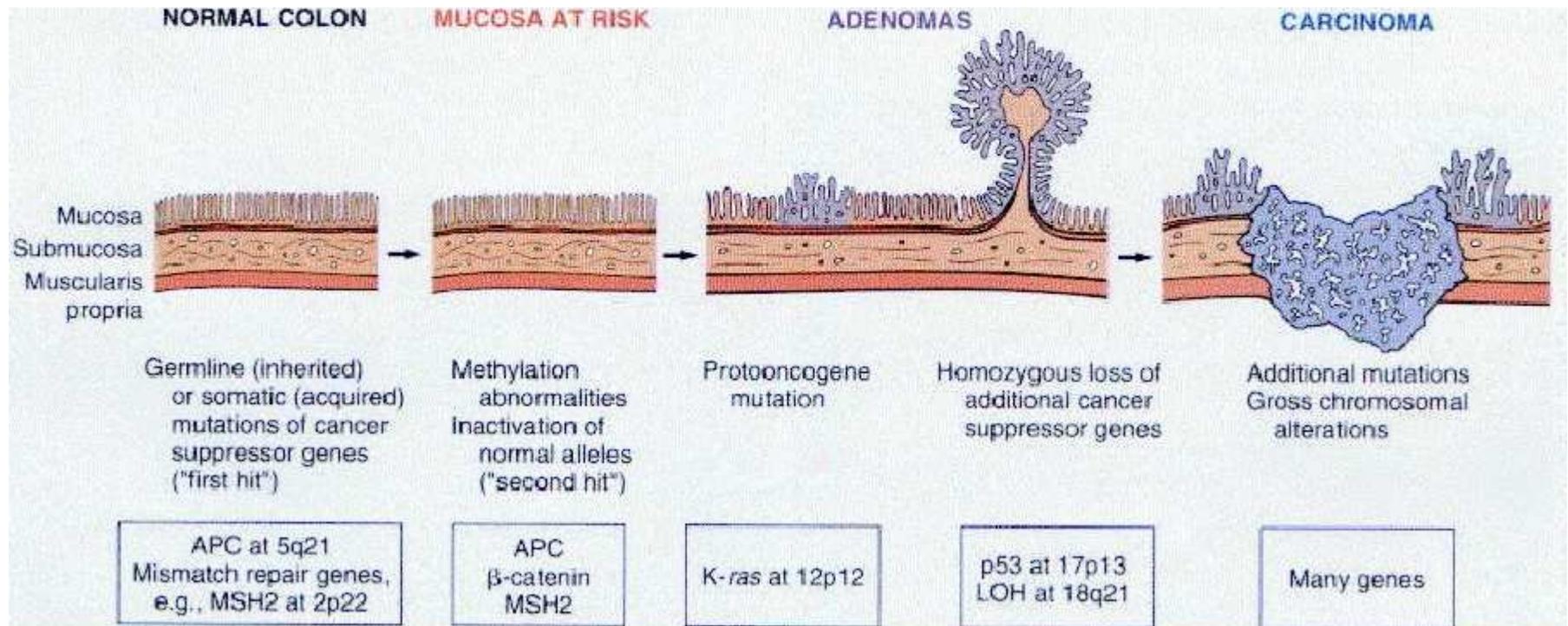


HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER



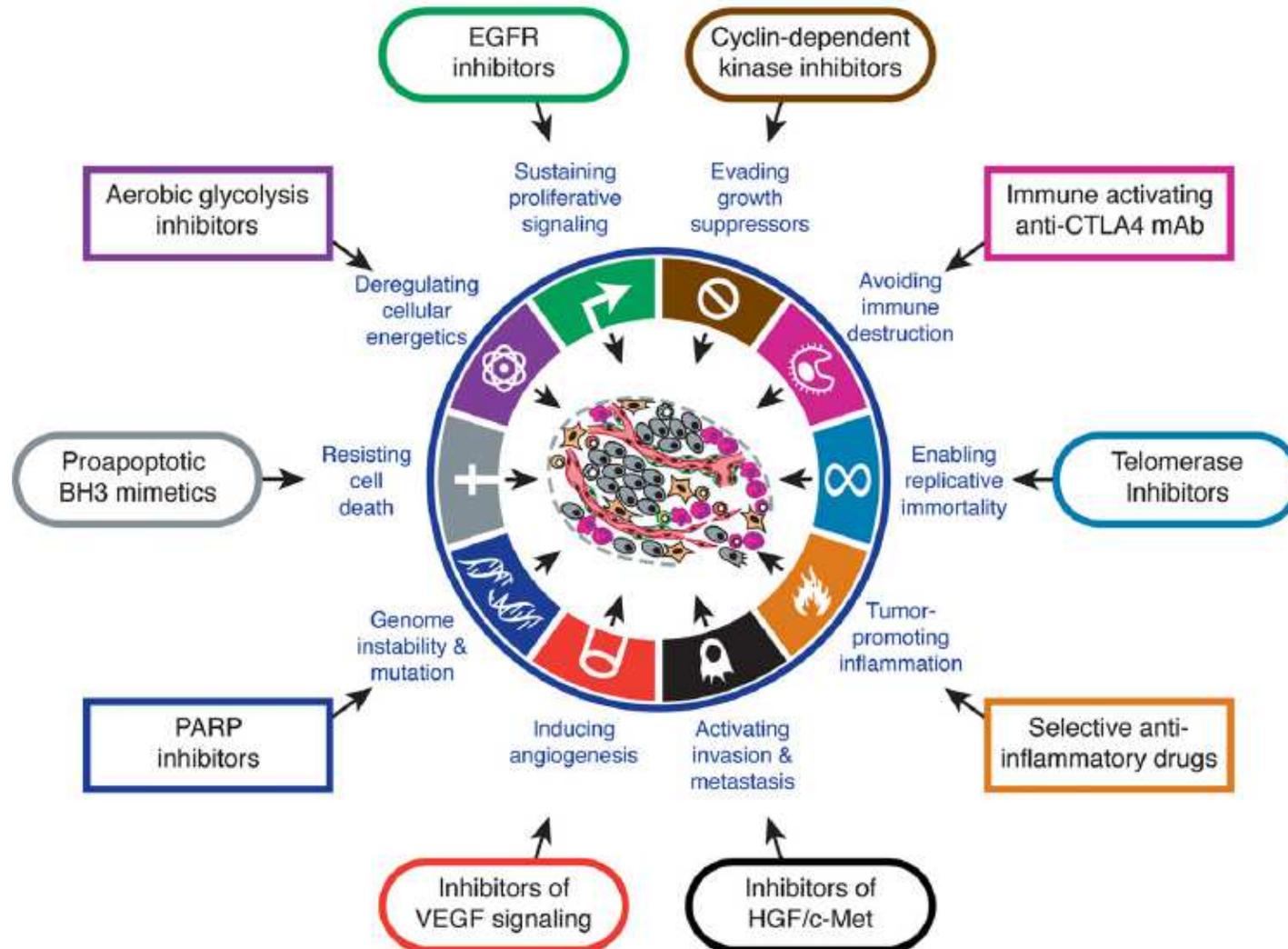
Cáncer:

enfermedad de etiopatogenia molecular



Blancos moleculares en cáncer:

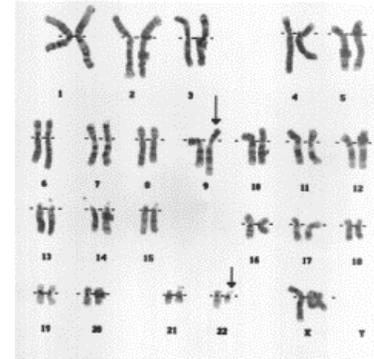
Oportunidad para el desarrollo de nuevos tratamientos



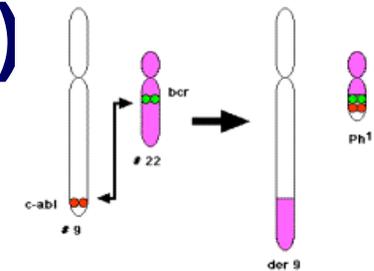
Leucemia mieloide crónica

Modelo del impacto clínico de la investigación básica

Cromosoma Philadelphia

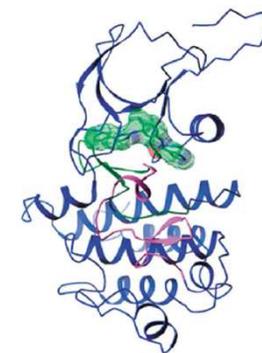
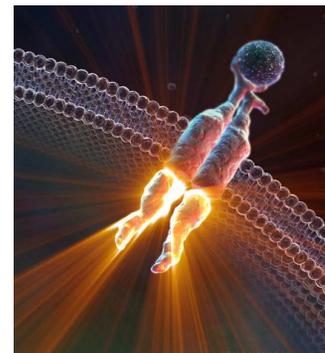


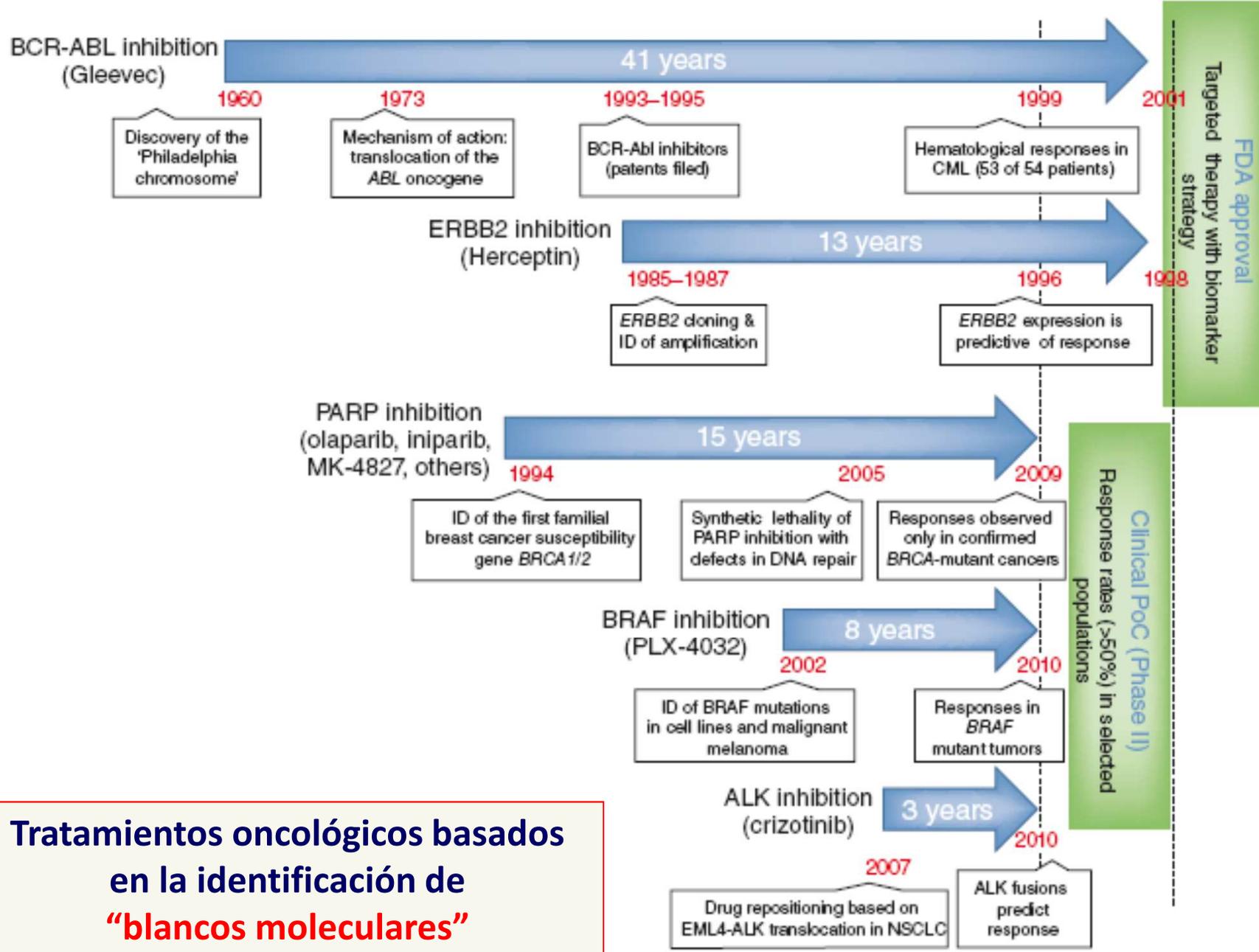
t9;22 (gen quimérico Bcr/Abl)



Actividad tirosina-quinasa

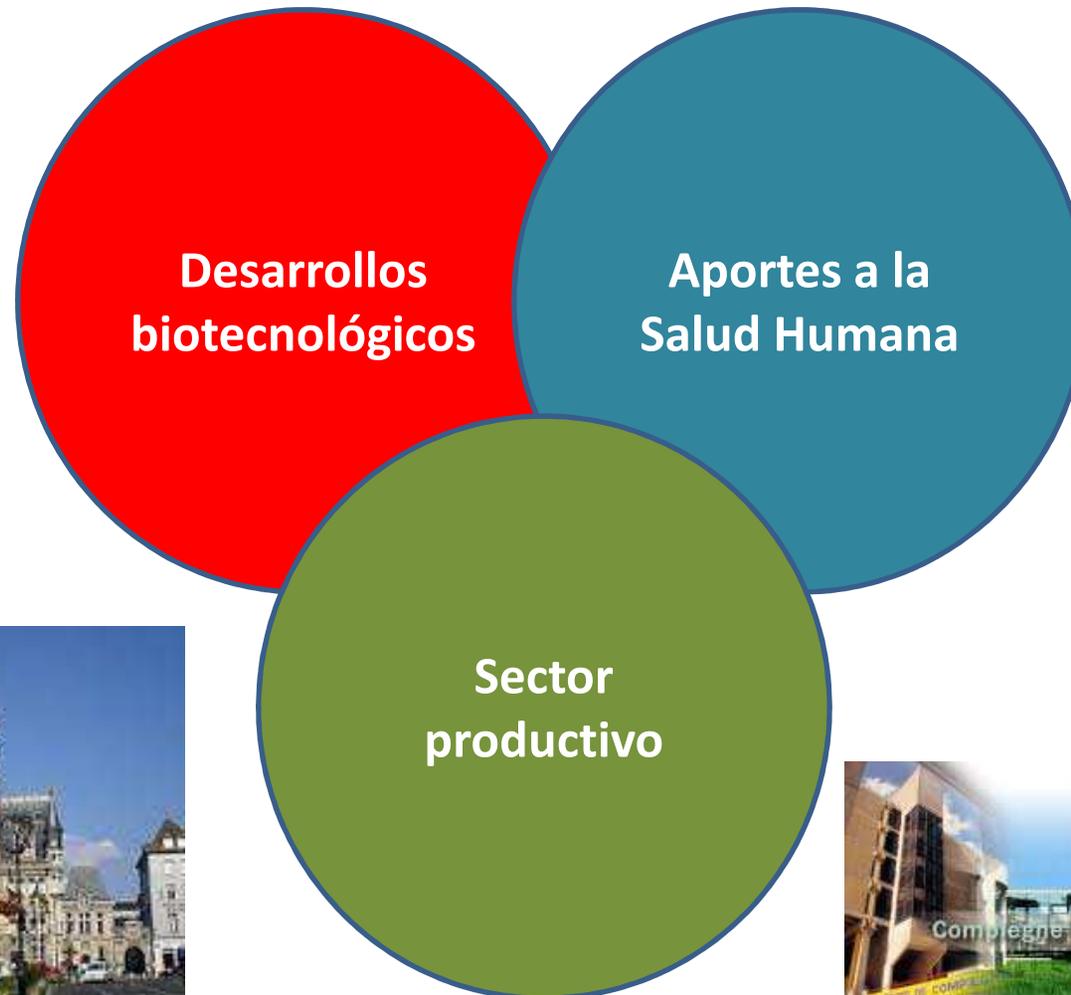
STI-571





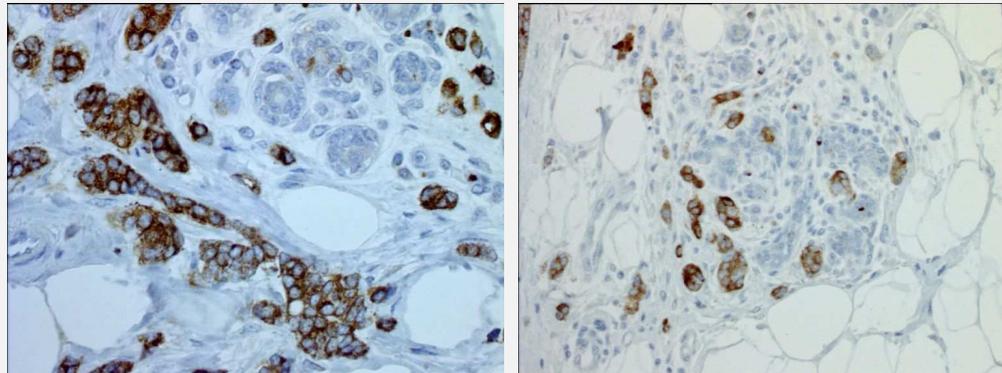
Tratamientos oncológicos basados en la identificación de “blancos moleculares”

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

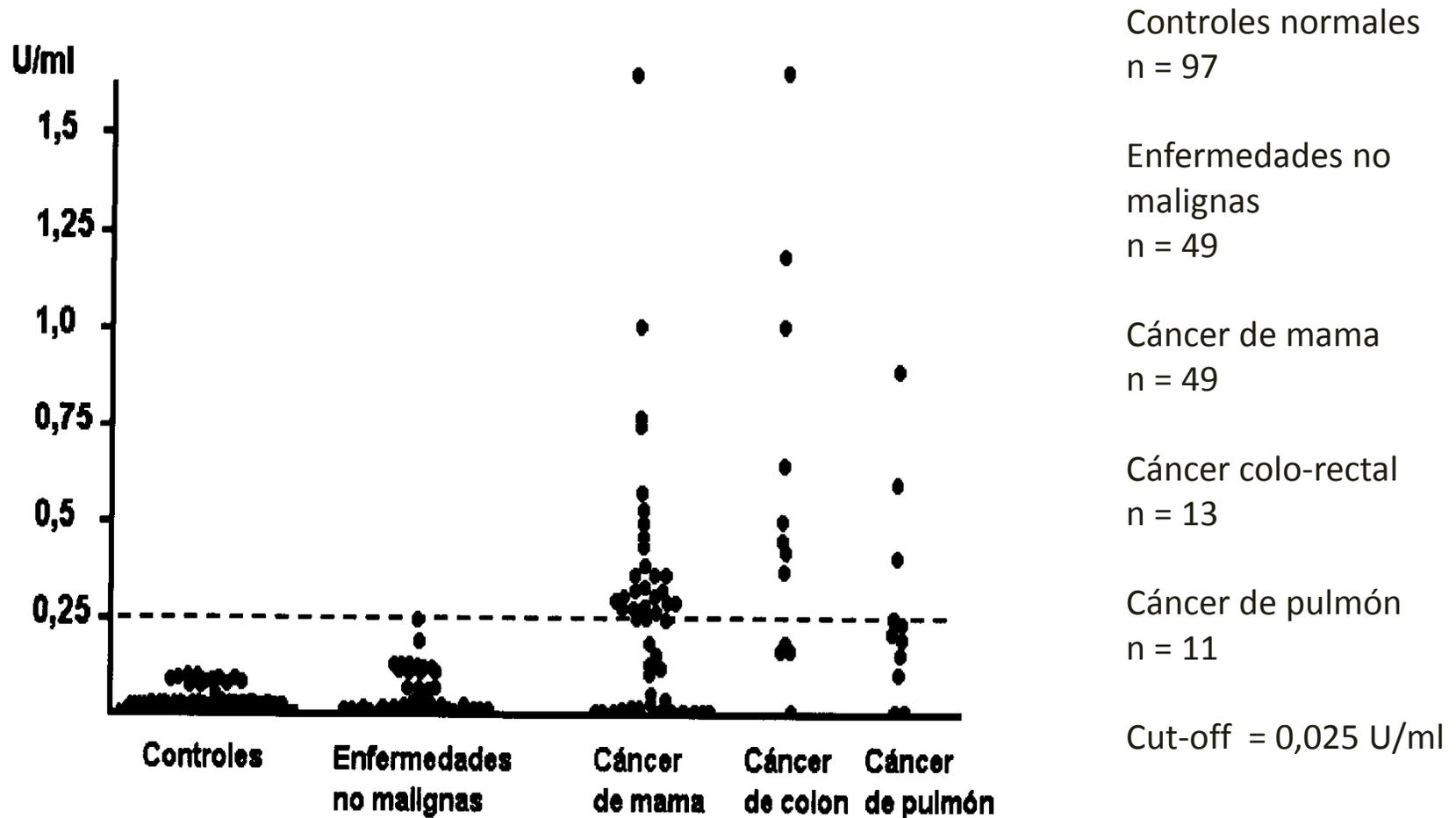


Inmunohistoquímica de cáncer de mama con 83D4

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.

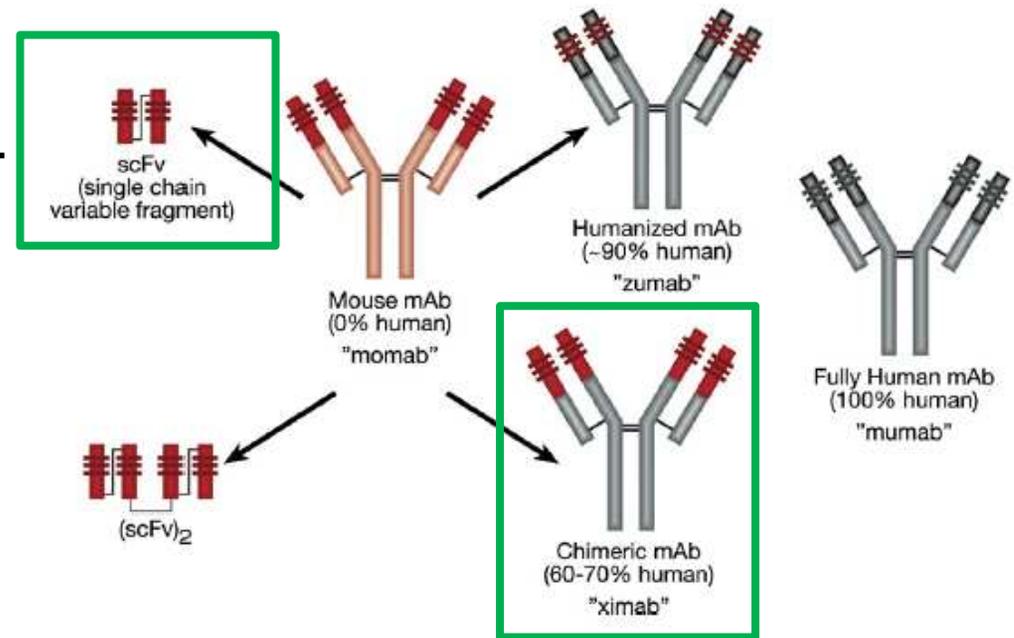
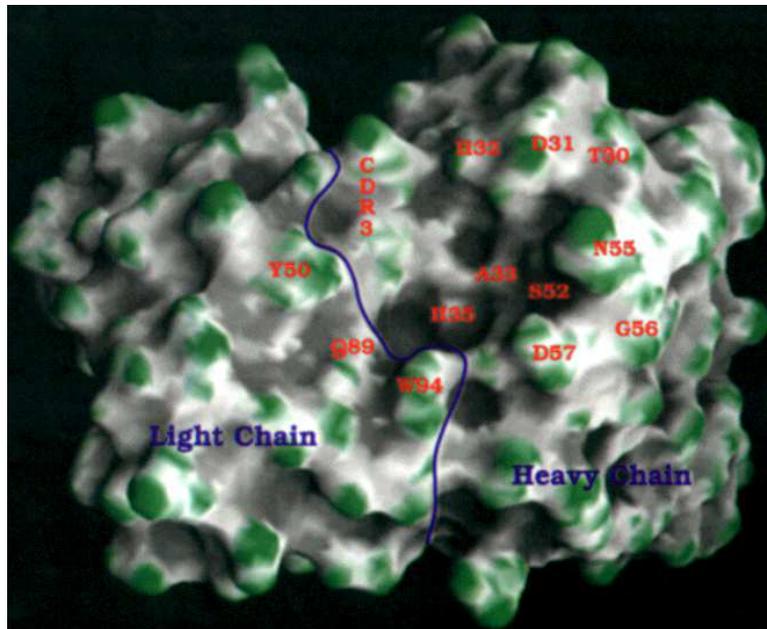
Osinaga y cols. Int. J. Oncol. 1996

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*



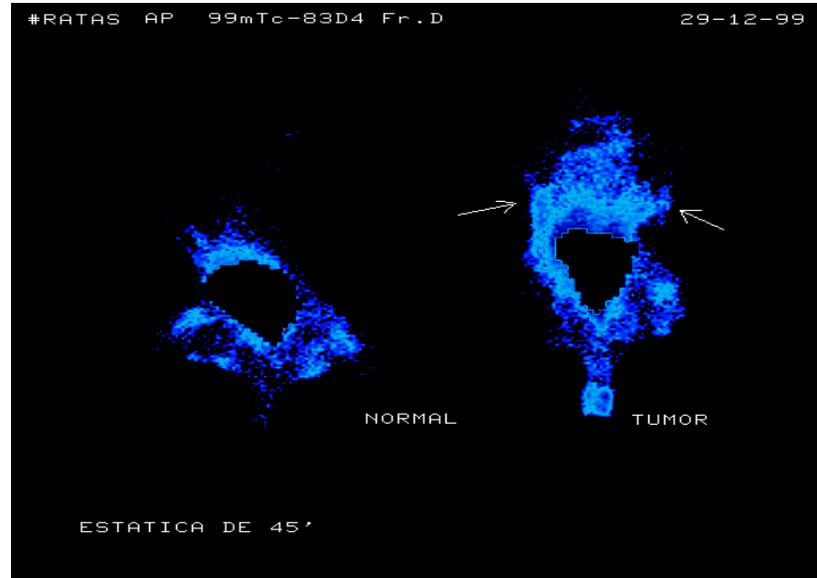
83D4 quimérico (Chi-Tn)

Oppezzo *et al.* Hybridoma 2000

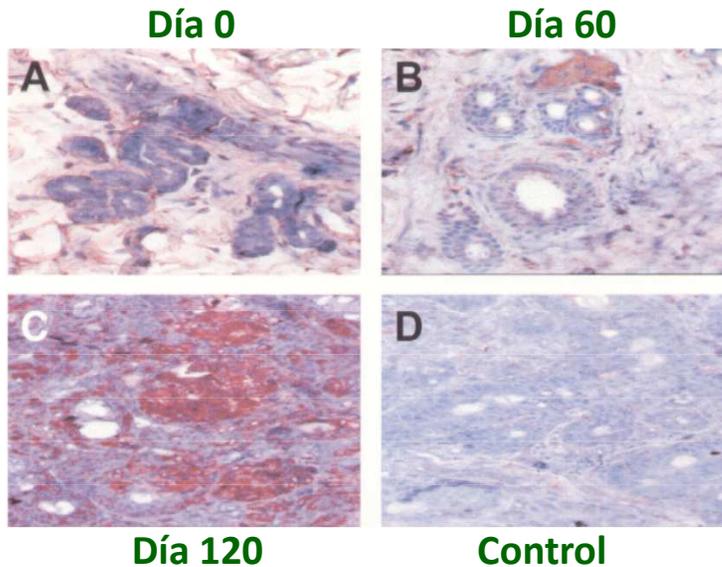
Anticuerpo para uso terapéutico

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

Cáncer inducido por NMU

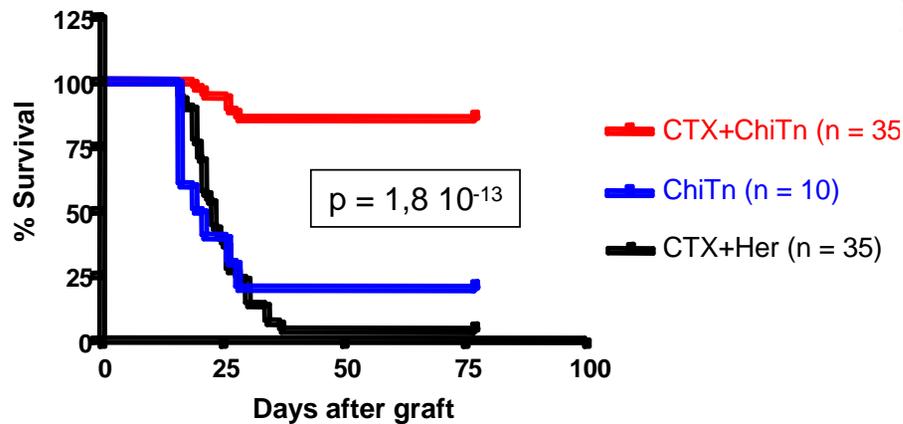


IHQ



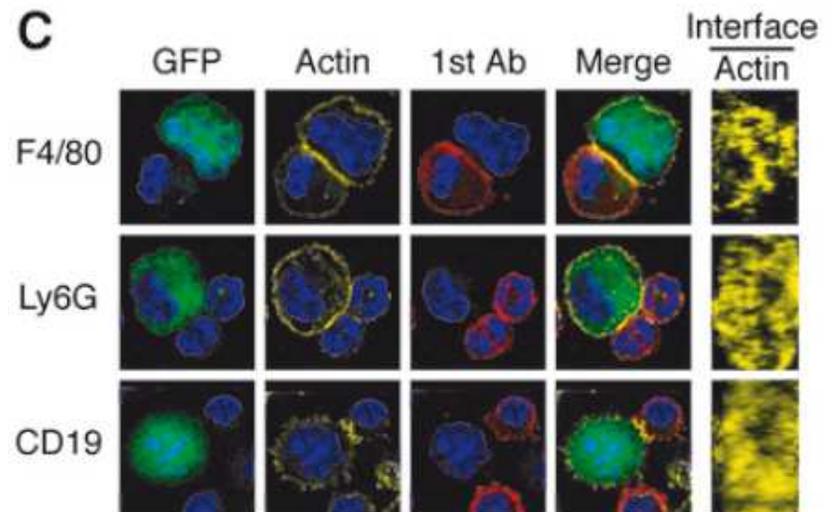
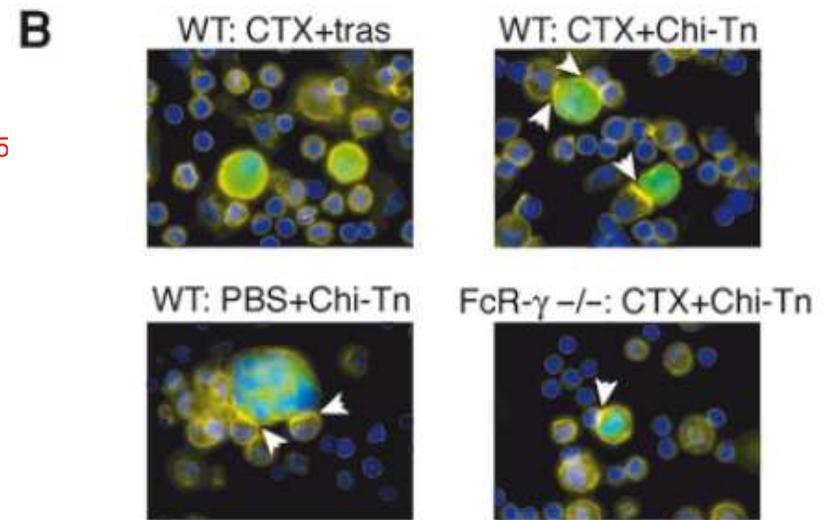
Compositions for detecting and surgically removing lymphoid tissue involved in tumor progression.
Babino A, Osinaga E, Barbera-Guillem E.
United States Patent 6,365,124 (2002)

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^{1,2}, Adèle Heitzmann^{1,2}, Sophie Viel^{1,2}, André Nicolas³, Xavier Sastre-Garau³, Pablo Opezzo^{4,5}, Otto Pritsch^{4,5}, Eduardo Osinaga^{4,5}, and Sebastian Amigorena^{1,2}

(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%

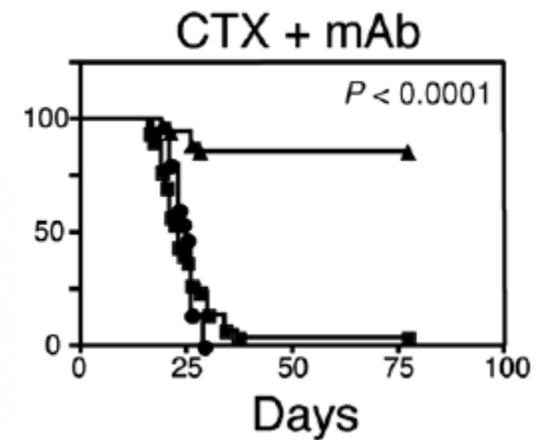
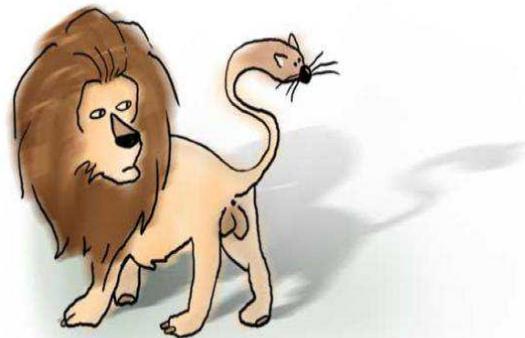
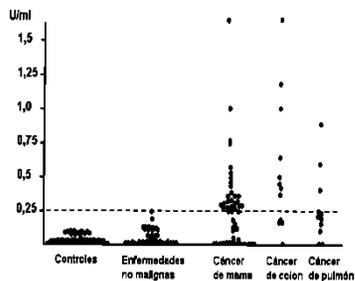
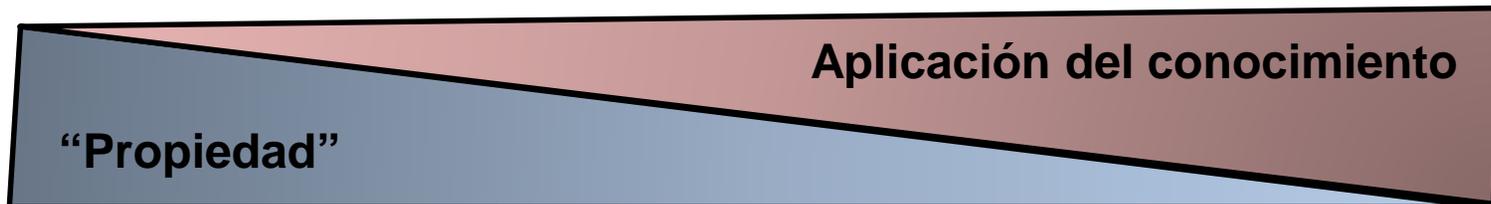
Aportes financieros:

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

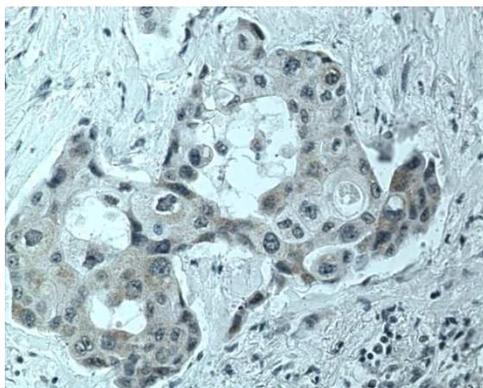
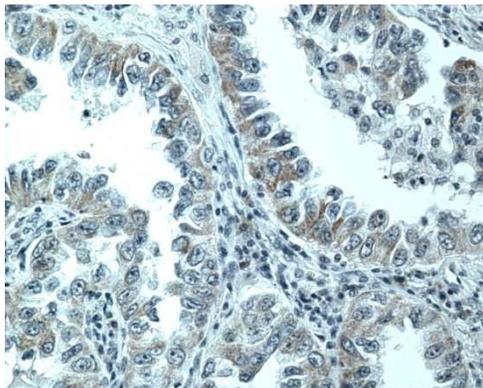
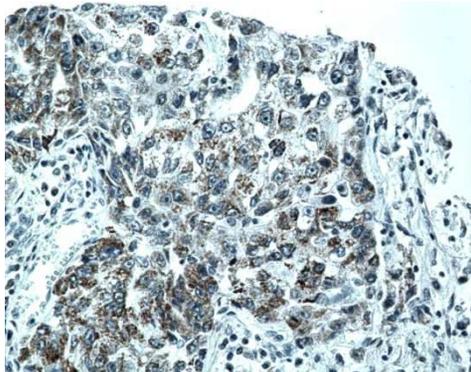
Propiedad del Chi-Tn:

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

¿Qué balance hicimos de ese trabajo?



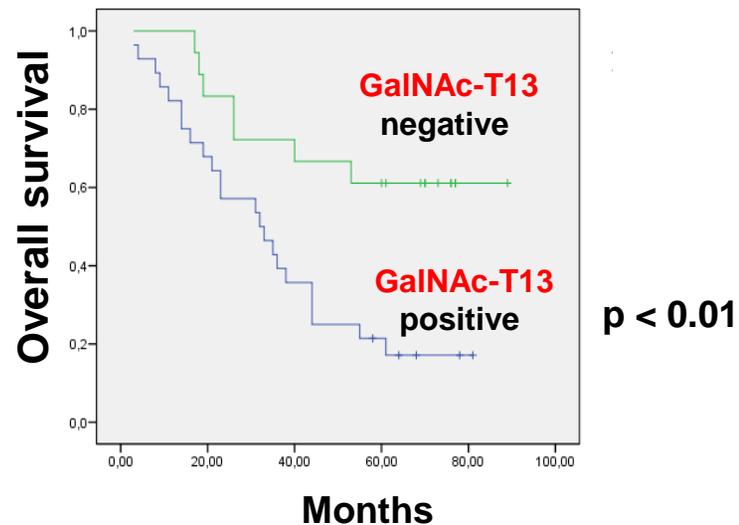
Mediante inmunohistoquímica se comprobó la expresión de GaINAc-T13 en pacientes con cáncer de pulmón



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:

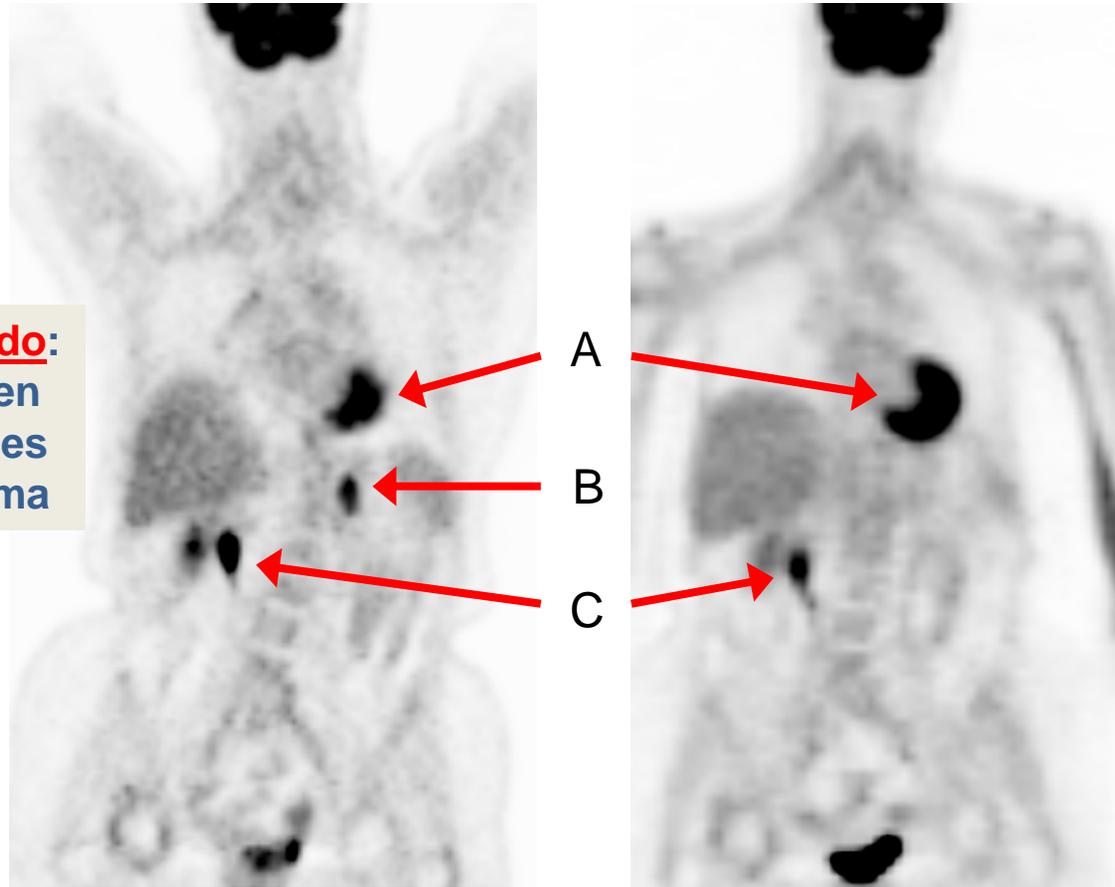
Inst. Pasteur Montevideo / Fac. Medicina = 60%

Cedars Sinai Medical Center = 40%

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

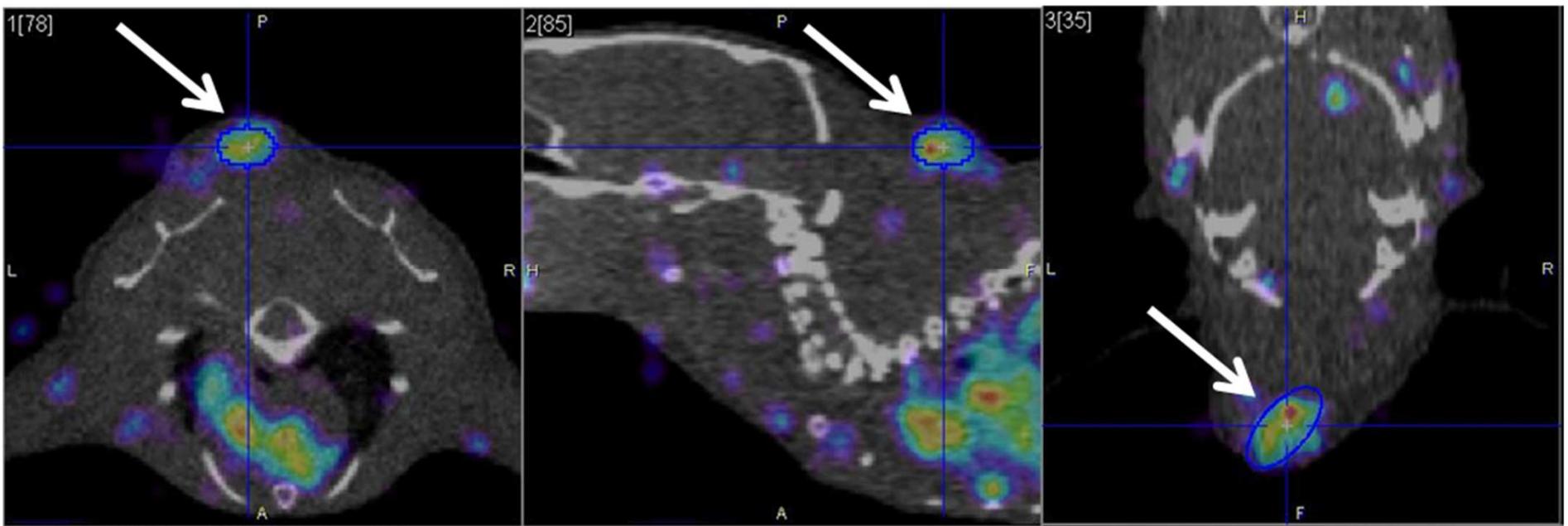
Limitante del método:

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.

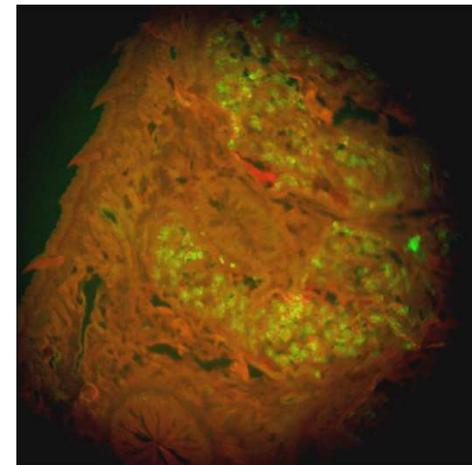
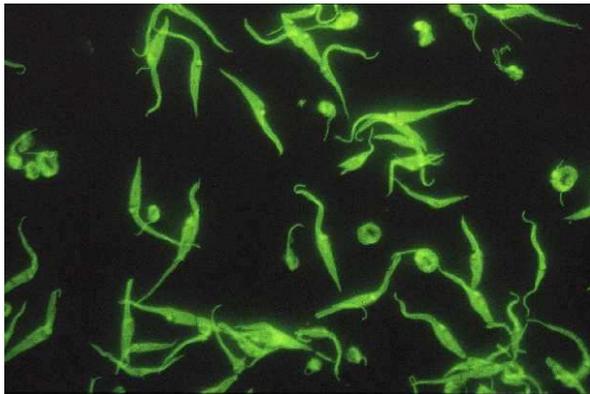
Proyecto ANII I+D
Osinaga/DeLarrobla y asoc.
Oportunidad para el innovador
y para el inversor

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^a, Cecilia Casaravilla^b, Carlos Carmona^b, Eduardo Osinaga^{a,*}



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

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

Teresa Freire,^a Carlos Robello,^a Silvia Soulé,^b Fernando Ferreira,^b and Eduardo Osinaga^{a,*}

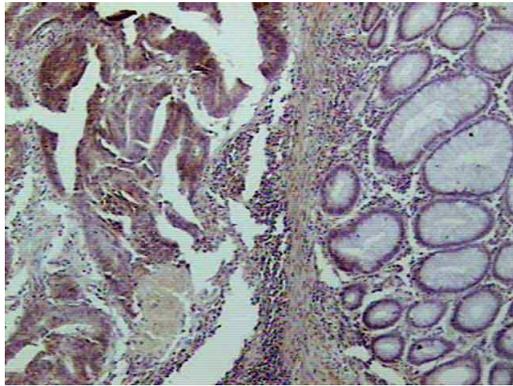
Trypanosoma cruzi extracts elicit protective immune response against chemically induced colon and mammary cancers

Luis Ubillos^{1,2*}, Teresa Freire^{1*}, Edgardo Berriel^{3,4}, María Laura Chiribao^{5,6}, Carolina Chiale¹, María Florencia Festari^{1,3}, Andrea Medeiros⁵, Daniel Mazal⁷, Mariella Rondán⁷, Mariela Bollati-Fogolín⁸, Gabriel A. Rabinovich⁹, Carlos Robello^{5,6} and Eduardo Osinaga^{1,3}

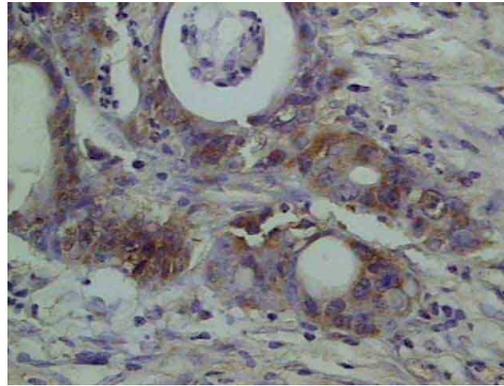
Group	Rat number	Tumors (n)	Grade of invasion	Histological type
	1	0		
	2	2	Muscle	MDA
	3	1	Muscle	MDA
	4	1	Muscle	MDA
	5	1	Muscle	MDA
	6	1	Muscle	PDA
	7	1	Muscle	PDA signet ring
Control group	8	1	Peritoneum	PDA ascitis
	9	1	Muscle	MDA
	10	1	Muscle	MDA
	11	2	Muscle	PDA + PDA
	12	0		
	13	1	Peritoneum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

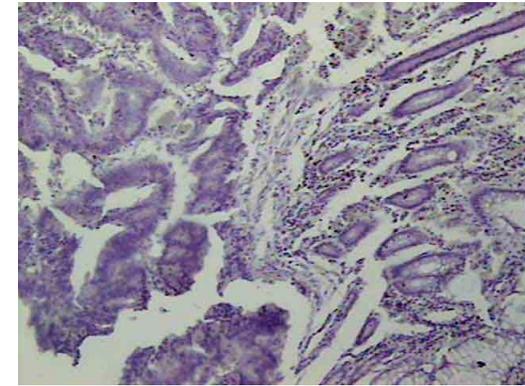
Análisis inmunohistoquímico de colon humano utilizando anticuerpos anti-*T. cruzi*



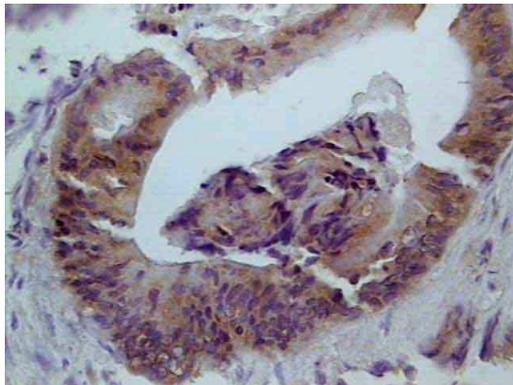
Colon cancer and adjacent normal mucosa



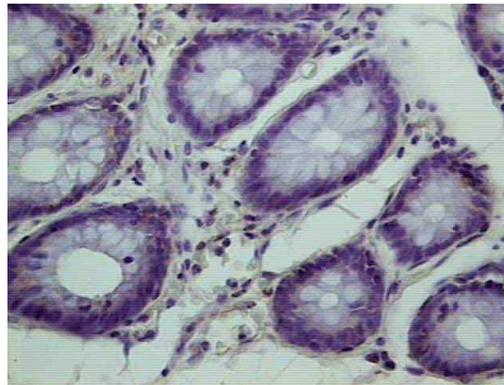
Colon cancer



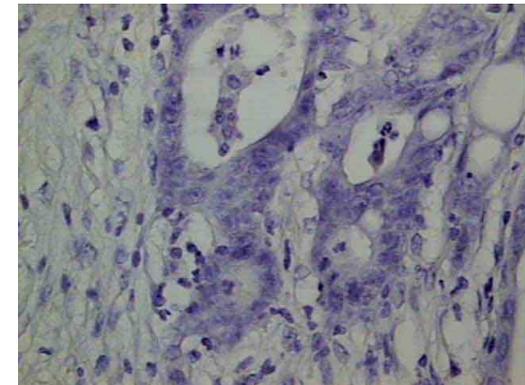
Cancer + Pre-immune serum



Colon cancer

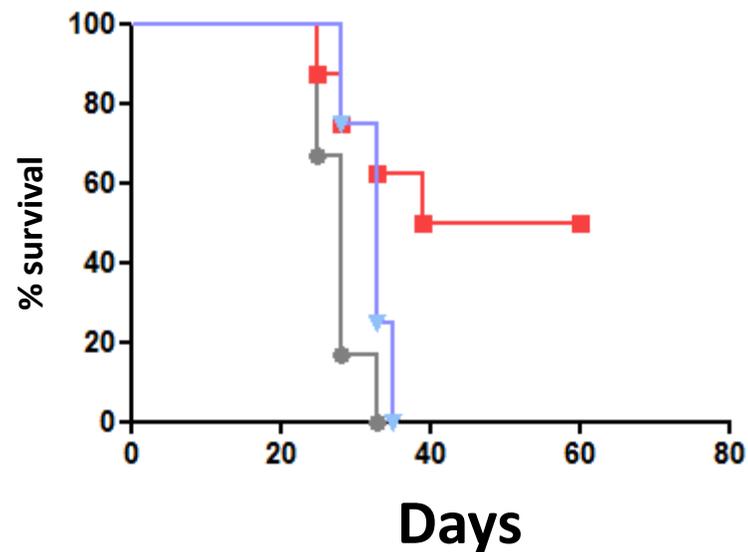
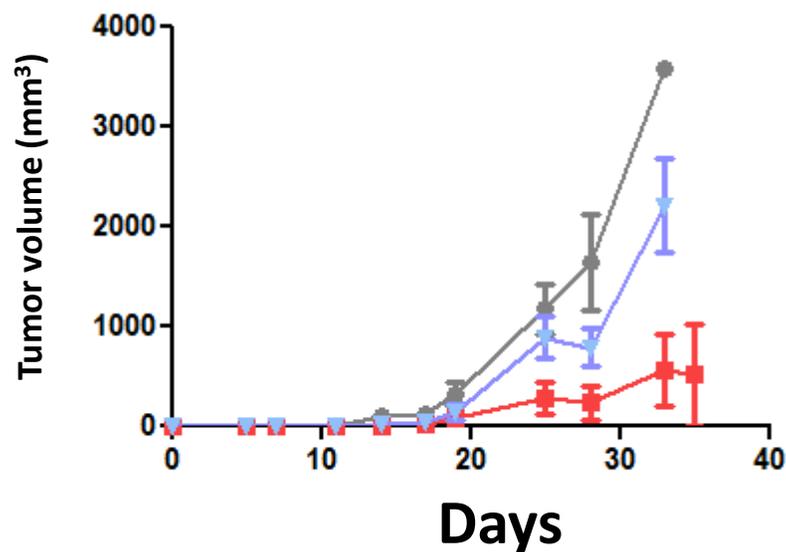


Normal colonic mucosa



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)

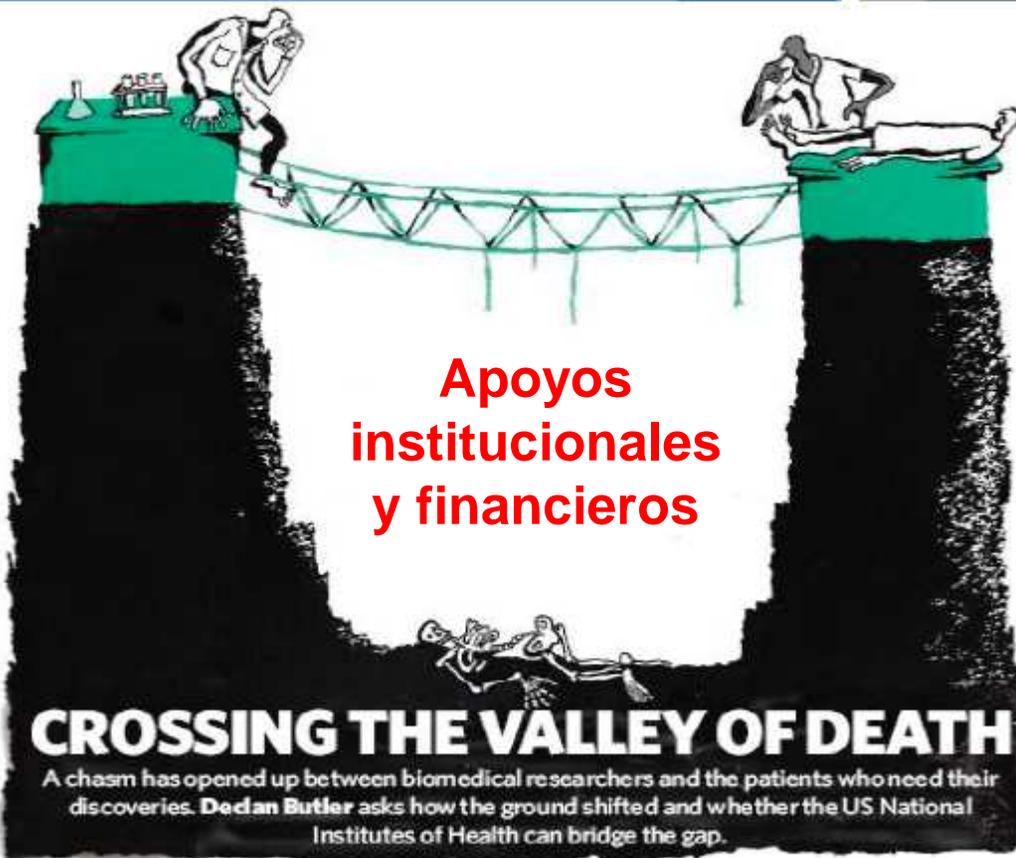
n = 10 animales por grupo

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

TRANSLATIONAL MEDICINE



**Hipótesis
Mecanismos**



**Apoyos
institucionales
y financieros**

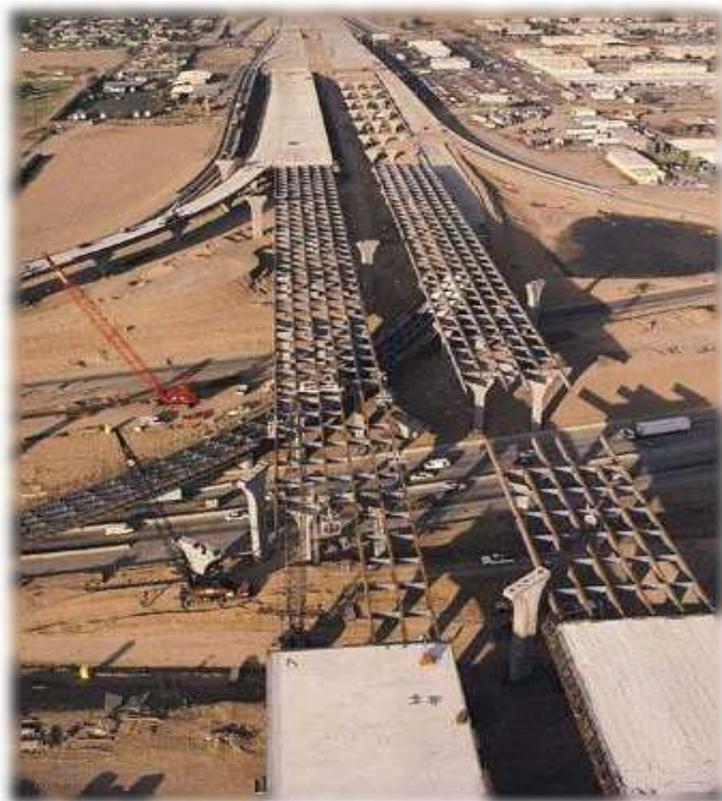


**Población
Efectos**

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



Institut Curie, Paris
Sebastián Amigorena
Xavier Sastre-Garau



Institut Gustave Roussy, Paris
Jean Bénard

Luis Ubillos
Edgardo Berriel
Pablo Oppezzo
Otto Pritsch
Alvaro Mombrú

Institut Pasteur, Paris
Claude Leclerc
Sylvie Bay

MD Anderson, Houston Texas
Ignacio Wistuba

