

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN 2019

MEMORIA DEL PROYECTO Nº 1-25

1. DATOS DEL PROYECTO

Título: Biosensor para el diagnóstico no invasivo de cáncer colorrectal

Investigador/a/es responsable/es: Montserrat Rivas Ardisana

Tfno: 985182387

E-mail: rivas@uniovi.es

Otros investigadores: José Carlos Martínez García, M. Carmen Blanco López, Luis García Flórez, María Salvador Fernández, Amanda Moyano Artime

Empresas o instituciones colaboradoras: Táctica

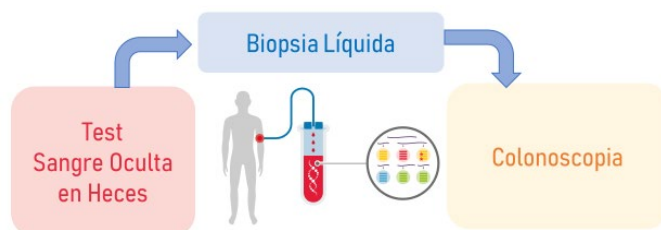
2. MEMORIA DESCRIPTIVA DEL PROYECTO

2.1 Resumen ejecutivo

El resumen ejecutivo del Proyecto debe ser una síntesis clara y concisa del trabajo realizado, describiendo brevemente los motivos que justifican su realización, los beneficiarios, los objetivos específicos y su grado de consecución, la metodología aplicada y los resultados obtenidos.

Extensión: un máximo de 4000 caracteres, incluidos espacios.

El aumento progresivo de la incidencia del cáncer colorrectal (CCR), tanto en España como a nivel mundial, hace necesario el desarrollo de dispositivos efectivos, seguros y no invasivos para el diagnóstico precoz de la enfermedad. Actualmente las técnicas de triaje son poco sensibles (análisis de sangre oculta en heces) o invasivas y costosas (colonoscopia). La demanda actual se centra por tanto en dispositivos efectivos, seguros, fáciles de usar, no invasivos y con un coste asequible, que constituyan un verdadero apoyo clínico permitiendo reducir la sobreutilización de la colonoscopia.



En este proyecto se ha perseguido el desarrollo de un biosensor que cumpla estos criterios. En una primera etapa, dicho sensor se utilizó para validar la utilidad de varios biomarcadores (propuestos por el equipo clínico) para su uso en el diagnóstico y seguimiento del CCR. Los biomarcadores

seleccionados deben encontrarse en sangre, de modo que se logra una técnica de “biopsia líquida” que permita una determinación de sus niveles rápida y sensible. Los primeros candidatos para analizar han sido exosomas; estos son pequeñas vesículas que se liberan de la membrana tumoral y que contienen información de la célula de origen.

La idea clave de la técnica es el nuevo método biosensor que venimos desarrollando en los últimos años con el apoyo del IUTA. En proyectos anteriores hemos puesto a punto esta técnica para cuantificación de

biomarcadores de cáncer de próstata (PSA) en rangos de interés clínico, logrando sensibilidad y límites de detección comparables o ligeramente mejores que los métodos comerciales. También se ha logrado en proyectos anteriores la cuantificación rápida de histamina en vino (esta molécula es tóxica en concentraciones elevadas y puede producir reacciones alérgicas incluso en concentraciones bajas).

El sistema analítico combina inmunoensayos magnéticos en tiras de nitrocelulosa (tipo test de embarazo) con un lector que cuantifica las nanopartículas magnéticas utilizadas como etiquetas (se adhieren a la molécula de interés).

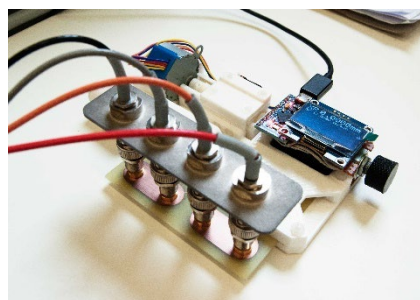
En el curso del proyecto de este año se ha logrado inmovilizar y cuantificar exosomas y se ha avanzado en la dirección de validarlos como biomarcadores de CCR. Para ello se realizó una calibración de muestras estándar utilizando nanopartículas de oro y magnéticas como marcadores. Se realizaron calibraciones con un sensor óptico comercial y con el sensor magnético desarrollado por el grupo, lo que demostró mejores resultados del segundo.

El objetivo de lograr un dispositivo útil y comercializable nos ha llevado a reducir el sistema de posicionamiento para hacerlo portátil. Esta tarea ha sido una de las principales realizadas por el estudiante que ha disfrutado de esta Ayuda a la Investigación del IUTA. Este trabajo ha fructificado en un dispositivo portátil en calidad de prototipo que realiza el desplazamiento y posicionamiento de la muestra respecto a la cabeza sensible del sensor mientras se realizan de forma síncrona las medidas de impedancia de la misma. Además de aportar la portabilidad del sensor (salvo la parte electrónica), el prototipo mejora sustancialmente la repetibilidad de las medidas, así como la velocidad de obtención de estas. La mejora en el procedimiento viene facilitada por la inclusión de un microposicionador para el biosensor que regulariza muchas de las variables necesarias para una lectura satisfactoria. Al mismo tiempo que se creó el dispositivo se realizaron medidas que verificaron tanto la validez de las técnicas y muestras desarrolladas con anterioridad y la validez del dispositivo en las tareas que le son requeridas.

2.2 Objetivos iniciales del proyecto y grado de consecución

Deseo mencionar en primer lugar que los resultados de este proyecto han ido bastante más allá de mis expectativas gracias a la iniciativa y capacidad de trabajo del estudiante beneficiario, José Luis Marqués.

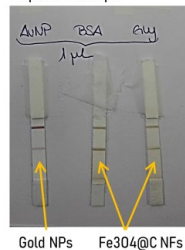
- El diseño, construcción y validación de un dispositivo portátil de micro-deslizamiento de la muestra sobre el sensor sincronizado con la toma de medidas (ver figura adyacente). Dado que el principio de detección de nuestro sensor es la inducción electromagnética era extremadamente importante que todas las partes móviles fueran no metálicas. Se optó por un diseño en PLA realizado mediante fabricación aditiva con la colaboración del Prof. Ramón Rubio del IUTA. Además de la portabilidad se comprobó que el dispositivo automático incrementa la reproducibilidad de las medidas y la sensibilidad del método. Cumplimiento: 100%



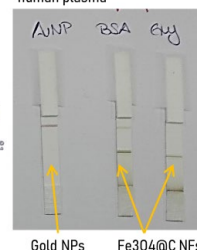
- Mejora de las propiedades magnéticas de las nanopartículas para incrementar su señal: Se sintetizaron nanopartículas por la técnica de descomposición hidrotermal con mejor calidad cristalina y uniformidad en tamaño. Actualmente se están correlacionando estas propiedades con la señal proporcionada por el sensor magnético. Cumplimiento: 90%

• Aglomeración controlada de las partículas para lograr unir un mayor número de ellas a cada molécula. Se utilizaron nanopartículas de 5 nm embebidas en una matriz de carbón negro, lo cual permitió aglomerar decenas de ellas. Los resultados en cuanto a preconcentración y señal óptica fueron excelentes, pero no así en el sensor magnético. Se concluyó de los estudios que en las partículas tan pequeñas predominan los defectos superficiales lo que disminuye considerablemente su calidad cristalina y deteriora sus propiedades magnéticas. Se utilizaron entonces aglomerados de nanopartículas de 7 nm en doble capa de ácido oléico. Los resultados con estas partículas fueron excelentes, tanto en el sensor magnético como en el óptico. Las partículas tienen un comportamiento superior a las tradicionales de oro en muestras de plasma de pacientes ya que proporcionan una señal óptica incluso sin pre-tratamiento (normalmente las muestras requieren ultrafiltrado y ultracentrifugación). Se puede observar en la figura adyacente cómo en la imagen derecha (plasma humano sin tratamiento) sólo las partículas magnéticas aportan las rayitas inferiores características de un test positivo (en muestras purificadas también el oro aporta dicha rayita). Cumplimiento: 100%

Quantification of exosomes in purified sample



Quantification of exosomes in human plasma



2.3 Tareas realizadas

Estas son las tareas realizadas por el estudiante que obtuvo la Ayuda a la Investigación IUTA:

- Diseño del posicionador.
- Fabricación del posicionador de muestras.
- Verificación de características del posicionador.
- Creación de la documentación necesaria que detalla todos los elementos y sus características pormenorizadas.
- Valoración de las partículas en el sensor magnético.
- Valoración de las tiras en el sensor.

2.4 Resultados obtenidos

Me centraré únicamente en los resultados obtenidos por el estudiante becado por el IUTA.

Resultados para la investigación

Tras el trabajo realizado se dispone de un micro-posicionador automático y portátil de muestras que mejora la fiabilidad y rapidez de las medidas. Este resultado tiene un gran valor en nuestro proyecto por dos motivos: (1) permite avanzar hacia un producto de mercado y (2) facilita y mejora los experimentos en el laboratorio.

Resultados para el estudiante beneficiario

El estudiante se inició a la investigación en un proyecto multidisciplinar y aplicado en un campo en auge como es la bio-sensorización. Se integró en el IUTA y en Medialab. Recibió en esta última algunos cursos de formación transversal. Asistió a un congreso internacional presentando un póster sobre su trabajo y es

firmante de otros trabajos que se han presentado o se van a defender en otros congresos nacionales e internacionales.

Este estudiante se encuentra en su primer año del Máster de Ingeniería Industrial. Dado que su integración en nuestro equipo ha sido excelente es previsible que continúe en nuestro laboratorio y realice en él su TFM.

Resultados para la empresa de apoyo y el municipio de Gijón

Los resultados de investigación obtenidos en este nuevo dispositivo son totalmente aprovechables para su aplicación a la detección de otras moléculas objetivo, coincidiendo con el interés manifestado por la empresa Táctica Desarrollo Industrial SL (Parque Científico y Tecnológico de Gijón) de la que recibimos el apoyo.

Gracias al prestigio de nuestra investigación en el campo de este proyecto, nuestro grupo consiguió que la sede del congreso trianual *International Conference on Fine Particles Magnetism* en 2019 viniera a Gijón. La celebración de este tipo de eventos sin duda contribuye mucho a posicionar Gijón como una ciudad que apoya la investigación y la innovación, además de darla a conocer de forma general y atraer investigadores y público en general. En el marco de este congreso se celebró además una jornada dedicada a la mujer en la ciencia *Inspiring Women in Science* organizada en colaboración estrecha con la Oficina de Congresos de Gijón y en la que participaron empresas y otras entidades de Gijón y de Asturias.

2.5 Trabajos o necesidades futuras

Si bien el dispositivo entregado como resultado del trabajo realizado cumple con los requisitos funcionales, se pretende realizar una optimización en coste, tamaño y funcionalidad de forma que su uso sea aún más sencillo y rápido.

2.6 Divulgación de los resultados (publicaciones, artículos, ponencias...)

En el año 2019 se hizo un gran esfuerzo de divulgación de resultados que pueden clasificarse de la siguiente forma: (1) Organización de eventos (congresos, cursos y seminarios), (2) Asistencia y participación en congresos, (3) Artículos científicos, (4) Prensa y (5) Otras actividades de divulgación.

1) Organización de cursos, congresos y seminarios

1.1. Nuestro grupo organizó el congreso **ICFPM2019** 10th *International Conference on Fine Particle Magnetism* ICFPM, Palacio de Congresos de Gijón (España), 27-31 de mayo de 2019: <https://icfpm2019.org/> para lo que contó con la colaboración del IUTA y la Oficina de Congresos de Gijón. Este congreso contó con 195 participantes (45% mujeres) inscritos de 26 países, 3 exhibidores y 19 patrocinadores. Además de las actividades satélite que se mencionan a continuación, se hicieron en el congreso algunas actividades de ocio en contacto con la ciudad de Gijón: recepción con espicha en el Museo del Pueblo de Asturias, networking para Jóvenes Investigadores con cata de cerveza en el Patio de la Favorita, cena en el Real Club Astur de Regatas y visita guiada por Gijón y Oviedo.



1.2. Evento *Inspiring Women in Science* sobre la carrera científica de las mujeres con perspectiva histórica y de futuro. Esta actividad se realizó en colaboración estrecha con la Oficina de Congresos de Gijón y otras entidades y empresas como el Instituto Oceanográfico de Gijón, CTIC, Thyssen Krupp, Grupo Isastur, Clínica Hospido y Fundación EDP: <https://icfpm2019.org/inspiring-women-in-science/>



De izquierda a derecha: Rosa Menéndez (presidenta del CSIC) durante su participación en el evento *Inspiring Women in Science*, cartel del evento y María Vallet Regí (Premio Nacional de Investigación).

1.3. Curso Nanomaterials for Bio-Applications (NanoBioAp) organizado en Llanes del 23 al 25 de mayo: <http://nanobioap.org/nanobioap-school-nop/> con la participación de 50 estudiantes y 15 profesores internacionales.

1.4. Simposio "*Magnetism for the Brain: Challenges & Solutions*", en el marco del *Joint MMM-INTERMAG Conference 2019* (Washington DC). Este simposio internacional organizado por nuestro grupo incluyó charlas sobre las soluciones magnéticas a problemas relacionados con las enfermedades neurológicas.

2) Participación en congresos científicos

2.1. Conferencias invitadas y keynotes

Using magnetic nanoparticles for rapid bioanalysis in health and food, 5th International Conference on Nanoscience, Nanotechnology and Nanobiotechnology 3NANO, Brasilia, diciembre de 2019.

From pregnancy test to wine testing with magnetic nanoparticles, 9th NAP Nanomaterials Applications, Odesa (Ucrania), septiembre de 2019.

Paper magnetic immunoassays: Design and reading for fast biodetection, 2nd IBCM International Baltic Conference on Magnetism, Svetlogorsk (Rusia), agosto de 2019.

Magnetic nanoparticles: What can they do for better health and safer food? Spectrum 2019, Calcuta (India), marzo de 2019.

Using Magnetic Particles for Rapid Bioanalysis in Red Wine & More, Workshop on Challenges & Opportunities in X-Ray Microscopy, Kreuth (Alemania), febrero de 2019.

Electrodecoration and Analytical Characterization of Iron Oxide Nanoparticles with Bioactive Nanophases for Targeted Antimicrobial Materials, XXVIII Congress of the Analytical Chemistry Division, Bari (Italia), septiembre de 2019.

Biosensor Based on Magnetic Nanoflowers for Direct Quantification of Extracellular Vesicles, International Congress on Analytical Nanoscience and Nanotechnology - IX NyNA 2019, Zaragoza, 2-4 julio de 2019.

Nanosized starch – opportunities for encapsulation, 4th Starch Convention Europe, Detmond (Alemania), 9-10 de abril de 2019.

2.2. Seminarios

Let's mix Physics, Chemistry and Biology: magnetic particles in bioanalysis for health and food safety, Seminarios Avanzados en Nuevos Materiales, Universidad del País Vasco, Leioa, 22 de noviembre de 2019.

Paper immunoassays using magnetic nanoparticles: An affordable and fast tool for bioanalysis, Universidad de Maryland (EEUU), enero de 2019.

2.3. Otras presentaciones orales

Using Superparamagnetic Nanoclusters for Rapid Bioanalysis in Red Wine, Joint MMM-INTERMAG Conference, Washington DC (EEUU), enero de 2019.

Electrodecoration of Iron Oxide Nanoparticles with Bioactive Nanophases for Targeted Antimicrobial Materials, ICFPM2019, 10th International Conference on Fine Particle Magnetism, Gijón, 26-31 de mayo de 2019.

Surface Spectroscopic Characterization of Iron Oxide Nanoparticles, ICFPM2019, 10th International Conference on Fine Particle Magnetism, Gijón, 26-31 de mayo de 2019.

Enhancement of Magnetic Lateral Flow Immunoassays Signal by Means of a Magnetic Field Gradient, 10th International Conference on Fine Particle Magnetism, Gijón, 26-31 de mayo de 2019.

Superparamagnetic Nanoparticles as Labels in Lateral Flow Immunoassays, Jornada de Jóvenes Investigadores en Magnetismo del CEMAG-IEEE Magnetics Society, 18^a Reunión Anual del Club Español de Magnetismo, Pamplona, 17-18 de octubre de 2019.

2.4. Pósteres

Frequency Shift-Based Reader of Magnetic Lateral Flow Immunoassays for Point of Use Bioanalysis, 64th MMM, Magnetism & Magnetic Materials Conference, Las Vegas (EEUU), 4-8 de noviembre de 2019¹.

Magnetocrystalline and Surface Anisotropy in CoFe₂O₄ Nanoparticles Dispersed in Silica Matrix, ICFPM2019, 10th International Conference on Fine Particle Magnetism, Gijón, 26-31 de mayo de 2019.

¹ Con la participación del estudiante José L. Marqués.

Advantages of Carbon-Coated Superparamagnetic Nanoflowers for Lateral Flow Immunoassays, ICFPM2019, 10th International Conference on Fine Particle Magnetism, Gijón, 26-31 de mayo de 2019.

Synthesis of controlled size magnetic iron oxide starch nanoparticles, 10th International Conference on Fine Particle Magnetism, Gijón, 26-31 de mayo de 2019.

Feasibility of Ciguatoxin-3C Detection Through Magnetic Immunoassays, 10th International Conference on Fine Particle Magnetism, Gijón, 26-31 de mayo de 2019².

3) Artículos

GFORC: A graphics processing unit accelerated first-order reversal-curve calculator, F. Groß, J.C. Martínez-García, S.E. Ilse, G. Schütz, E. Goering, M. Rivas, J. Gräfe, J. App. Phys., 126(16) (2019)

Nanoparticles for Bioanalysis, M.C. Blanco-López, M. Rivas, Analytical and Bioanalytical Chemistry 411: 1789 (2019)

Characterization of Plasma-Derived Extracellular Vesicles Isolated by Different Methods: A Comparison Study, E Serrano-Pertierra, M Oliveira-Rodríguez, M Rivas, P Oliva, J Villafani, A Navarro, MC Blanco-López, and E Cernuda-Morollón, Bioengineering, 6(1), 8 (2019)

Synthesis of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles: SWOT Analysis Towards Their Conjugation to Biomolecules for Molecular Recognition Applications, M Salvador, A Moyano, JC Martínez-García, MC Blanco-López, M Rivas (Review paper), Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 19, pp. 1–17 (2019)

4) Prensa

Hemos recibido la atención de la prensa, tanto escrita como radio y televisión, en varias ocasiones en relación con los eventos relacionados y con nuestra investigación. En todas las ocasiones hemos mencionado el apoyo del IUTA (en el caso de los medios escrita esto no siempre se traduce al papel). Como ejemplo, dejamos aquí la copia del último artículo sobre nuestro proyecto de investigación (aquí se habla tanto del proyecto anterior, dedicado a la detección de histamina, como al del actual). Otros artículos:

https://www.rtpa.es/noticias-asturias:--%27Inspiring-Women-in-Science%27-quiere-normalizar-la-imagen-de-la-mujer-en-la-ciencia_111559072629.html

<https://www.elcomercio.es/asturias/oriente/nanoparticulas-detectar-quemar-20190525001608-ntvo.html>

<https://www.elcomercio.es/asturias/oriente/llanes-escuela-satelite-20190521001657-ntvo.html>

<http://www.observatorioigualdadyempleo.es/inspiring-women-in-science-en-gijon/>

<http://www.uniovi.es/-/la-universidad-de-oviedo-lidera-un-proyecto-de-redes-de-excelencia-en-nano-biotecnologia>

<https://www.lne.es/sociedad/2019/05/22/cumbre-cientificas-gijon/2476016.html>

<https://espana.edp.com/en/news/2019/05/23/la-fundacion-edp-apuesta-por-el-talento-cientifico>

<https://twitter.com/radioproteccio/status/1132922298632212480>

<https://www.isastur.com/de/notice/view/736>



² Con la participación del estudiante José L. Marqués que además defendió el trabajo en el congreso.

<https://www.elcomercio.es/gijon/mujer-cientifica-vayan-20190529001727-ntvo.html>

https://www.rtpa.es/noticias-asturias:La-Universidad-trabaja-en-un-test-para-detectar-toxinas-en-el-pescado_111553849975.html

5) Divulgación

Mejora tu salud y tu alimentación con nanopartículas magnéticas, Charla divulgativa organizada por AECI – Con Mono de Ciencia, Oviedo, 25 de octubre de 2019.

Colaboración a tres: clientes, operadores y proveedores, Mesa redonda en el Global Meetings Industry Day Asturias, 4 de abril de 2019.

Taller de Arándanos (colaboración con MediaLab) en el Festival del Arándano de Villaviciosa, 27 de abril de 2019³.

3. MEMORIA ECONÓMICA

Financiación		Personal	Inventariable	Fungible	Otros gastos
IUTA	SV-19-GIJÓN-1-25.	4450 €			
Otras fuentes	MAT2017-84959-C2-1-R		2000 €	48000 €	10000 €
Estudiante con ayuda a la investigación	Nombre	José Luis Marqués Fernández			
	Tareas	Diseño, construcción y validación de micro-posicionador mediante impresión 3D			
	Período	Julio-diciembre de 2019			

4. OTROS PROYECTOS Y CONTRATOS CON FINANCIACIÓN EXTERNA

Título del proyecto/contrato	Biosensor basado en nanopartículas superparamagnéticas para el diagnóstico precoz no invasivo de cáncer colorrectal
Referencia	MAT2017-84959-C2-1-R
Investigador/a/es principal/es	Montserrat Rivas Ardisana/M. Carmen Blanco López

³ Con la participación del estudiante José L. Marqués.

Equipo investigador	José Carlos Martínez, María Matos, Gemma Gutiérrez, Olvido Iglesias
Periodo de vigencia	Hasta el 31 de diciembre de 2020
Entidad financiadora	MINECO
Cantidad subvencionada	121 k€