



PROGRAMA DE BECAS CIUDAD DE MÉXICO-CHINA 2011

**BIOCHIP PARA DETECTAR TUBERCULOSIS
COMO MÉTODO ALTERNATIVO DE
DIAGNÓSTICO. BUSCANDO UNA POSIBLE
TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA**

Yalú Maricela Morales Martínez
yalumorales@yahoo.com.mx

Ciudad de México, 16 de Enero del 2012

1. Antecedentes y justificación del tema

El desarrollo de dispositivos MEMS (sistemas micro-electromecánicos) enfocados en aplicaciones biológicas y médicas tales como análisis de ADN, encapsulamiento de células, ingeniería de tejidos, biosensores, sistemas de análisis químicos (*lab-on-a-chip*), micro sistemas para administración o dosificación de fármacos, dispositivos implantables entre otros, son actualmente alternativas innovadoras para enfermedades que representan un grave problema de salud mundial o nacional (véase nota 1, Anexo I). Algunos de estos dispositivos conocidos como BioMEMS se emplean en medicina de diagnóstico para detectar células, agentes patógenos tales como bacterias o virus, proteínas y otras moléculas de importancia bioquímica. Entre las muchas ventajas que ofrece esta tecnología de escala micro y nano métrica además de miniaturizar el sistema, son la reducción del tiempo en el resultado de la prueba y su fácil aplicación a causa de su portabilidad (en lugares donde no se cuenta con laboratorios médicos de alta bioseguridad). A nivel mundial empresas y centros de I&D destinan importantes recursos humanos y financieros para el desarrollo de BioMEMS, con el objetivo no sólo de reducir costos sino también de mejorar su calidad. En el Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada (CFATA) de la Universidad Nacional Autónoma de México, en Juriquilla, Querétaro, un grupo interdisciplinario de investigadores trabaja en una nueva forma para diagnosticar la tuberculosis utilizando la tecnología de sistemas micro-electromecánicos (MEMS) para el desarrollo de un biochip, el cuál resultará accesible a múltiples sectores de la población en México sin mediar una infraestructura costosa o personal especializado.

La tuberculosis es una enfermedad contagiosa que se trasmite comúnmente por vía aérea, suele afectar a los pulmones y es causada por una bacteria (*Mycobacterium tuberculosis*) cuyos síntomas se caracterizan por tos constante a veces con esputo, dolor torácico, debilidad y falta de apetito. Esta enfermedad afecta a grupos poblacionales generalmente en condiciones de pobreza, desnutrición y hacinamiento. Si no se recibe tratamiento, una persona con tuberculosis activa puede infectar a una media de entre 10 y 15 personas en un año, con la probabilidad de que entre el 5 y 10% de los infectados puedan desarrollar la enfermedad en algún momento de su vida (OMS). Según información de la Organización Mundial de la Salud, una de cada tres personas en el mundo mueren por causa de la tuberculosis, es decir, aproximadamente 4, 800 muertes por día, constituyendo además un desafío de salud pública por su frecuente asociación con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), con la diabetes mellitus y la creciente resistencia de las cepas del *Mycobacterium*

tuberculosis a los medicamentos. Afecta a cualquier edad y con mayor frecuencia a la población en edad productiva, en particular al sexo masculino (véase nota 2, Anexo I). La importancia de la tuberculosis en la agenda de la Secretaria de Salud del Distrito Federal se hace patente, al ser uno de los dos programas epidemiológicos permanentes, “Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis” (formulado dentro del Programa Sectorial de Salud 2007-2012), que tiene como objetivo mejorar la detección oportuna, diagnóstico y tratamiento de los individuos infectados por esta bacteria. La detección de la enfermedad o diagnóstico oportuno es la herramienta fundamental para el control sobre los individuos infectados y la reducción de la transmisión mediante la terapia adecuada regida por la estrategia DOTS-TAES (Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado) recomendada por la Organización Mundial de la Salud (véase nota 3. Anexo I).

En la actualidad el diagnóstico más común (que se remonta desde el siglo XIX), es la baciloscopia que consiste en observar al microscopio una muestra del esputo extraída mediante el frotis bucal del interior de las mejillas de la persona infectada. El problema de éste método es su ambigüedad en el diagnóstico, pues entre 3 y 7 de cada 10 enfermos no son detectados, además de que la interpretación de los resultados puede confundirse con afecciones de otro origen, por ejemplo, hepático. Por lo tanto ante la sospecha del diagnóstico se práctica también un cultivo de muestra biológica que demora entre 6 u 8 semanas (véase nota. 4, Anexo I). La aportación del grupo de científicos del CFATA se enfoca en dos líneas de investigación, por un lado la parte bioquímica a cargo de la Dra. López Marín y la Dra. Arenas Arrocena (véase nota 5, Anexo I), y por otro lado el desarrollo propiamente del MEMS bajo la responsabilidad del Dr. Castaño Meneses. El propósito conjunto de este esfuerzo científico es desarrollar un biochip o dispositivo cuadrado, ligero y plano de apenas 3 centímetros, que detecte en 15 minutos y en etapas tempranas esta enfermedad.

Mientras tanto la relevancia del tema de MEMS en China se ha consolidado a través de inversiones gubernamentales desde hace más de una década para el fortalecimiento de los proyectos de I&D de centros de investigación, universidades y compañías de la industria. Adicionalmente el reconocimiento de la importancia de la industria del biochip en China se incorporó formalmente desde el 2002 dentro del proyecto nacional de alta tecnología 863, teniéndose en cuenta la estricta regulación de los estándares en aplicaciones y métodos (véase nota 6. Anexo I). Básicamente se han establecido dos centros de investigación a nivel nacional: “*The National Engineering Research Center for Beijing Biochip Technology*” (NERCBBT), el cual es una filial de la empresa *CapitalBio*, y “*The Shanghai Engineering Center for Biochip*”, filial del *Shanghai Biochip Co., Ltd. (SBC)*.

Dentro de la industria farmacéutica, China se ha convertido en un actor importante dominando actividades de pruebas clínicas, experimentación de animales y manufactura, desarrollando rápidamente al mismo tiempo, capacidades de innovación y propiedad intelectual local (véase nota. 7, Anexo I) (Fundación Kauffman, “*Globalization of Innovation Pharmaceuticals*”). Su estrategia se ha dirigido a responder a las necesidades de su mercado interno, con especial atención a enfermedades prevalentes en países en vías de desarrollo (por ejemplo, curas para la tuberculosis, fiebre del dengue y malaria). Con base a un reporte elaborado por la agencia francesa *Yole Development*, se tiene conocimiento de la existencia de alrededor de 50 empresas chinas involucradas en el desarrollo de BioMEMS, las cuales buscan incrementar sus capacidades competitivas con esta tecnología y mejorar sus servicios de manufactura para ofrecer alta calidad y bajo costo.

El desarrollo de la tecnología MEMS es de interés común para México y China, siendo muy pertinente la posible conjunción de esfuerzos o colaboración mutua a nivel de centros de investigación/empresa para la creación de ideas y conocimiento innovador aplicable a solucionar problemas de sectores tan diversos que van desde la salud, aeronáutica, aeroespacial, medio ambiente, energético, etc.

2. Objetivo general

El objetivo de este proyecto de investigación es proponer un esquema de transferencia tecnológica entre el Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada de la UNAM (CFATA), y centros de investigación o empresas de nano y micro tecnologías ubicadas en Pekín, China (véase nota 8, Anexo I).

2. Objetivos específicos

Primer objetivo. Se necesita contratar servicios de fabricación y prueba del prototipo del biochip para detectar tuberculosis diseñado por el CFATA, que ofrezca costos convenientes de ingeniería. Se busca contactar empresas o institutos de investigación chinos que cuenten con instalaciones para fabricar el prototipo y experiencia en campos de evaluación de diagnóstico (MEMS y otros sistemas) (véase nota 9, Anexo I). En Pekín se encuentra la empresa *CapitalBio Corporation*, la cual apunta a ser líder global en el diagnóstico médico y en el desarrollo de fármacos (véase nota 10, Anexo I).

Segundo objetivo. Establecer la posible cooperación mutua entre el Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada (CFATA) de la UNAM y centros de investigación de nano/micro tecnologías en China, en específico del “*Center for Nano and Micro Mechanics, Tsinghua University*” y del “*MEMS Research Center, Institute of Microelectronics, Peking University*”, de forma que se realicen:

1.-Intercambio de estudiantes

- 2.-Intercambio de profesores
- 3.-Co-dirección de tesis
- 4.-Proyectos conjuntos de investigación (véase nota 11, Anexo I)
- 5.-Transferencia mutua de tecnología
- 6.-Joint ventures de desarrollos tecnológicos

3. Metodología

Primer objetivo. En la solicitud de servicios de fabricación y de prueba del biochip diseñado por el CFATA

1. Se ha establecido el contacto con la empresa CapitalBio y los institutos de investigación de Pekín, “*Center for Nano and Micro Mechanics, Tsinghua University*” y del “*MEMS Research Center, Institute of Microelectronics, Peking University*”.
2. En un primer acercamiento se mantendrá un diálogo entre el equipo técnico de la institución/empresa con el CFATA para discutir el proyecto a mayor detalle y valorar la posible colaboración entre ambos.
3. Después de lo cual se establecerían los términos de colaboración en base a un acuerdo de confidencialidad de no divulgación garantizando el término del desarrollo y fabricación del prototipo del biochip para detectar tuberculosis. Se ha establecido un contacto triangulado a través del *Center for Nano and Micro Mechanics, Tsinghua University*, con uno de sus socios estratégicos en Londres, *Bio Nano Consulting (BCN)* (véase nota 12, Anexo 1).
- 4) Después de una tanda de fabricación de prueba y se tenga las muestras definitivas, se puede hablar entonces de la producción en lote de biochips para detectar tuberculosis.

Segundo objetivo. Para la implementación de una cooperación mutua entre el CFATA y los centros de micro/nano tecnologías se propone:

1. En una primera etapa la elaboración de un memorándum de entendimiento en el que se detalle las condiciones específicas de intercambio de estudiantes de posgrado entre el Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada (CFATA), y los institutos de investigación contactados: “*Center for Nano and Micro Mechanics, Tsinghua University*” y del “*MEMS Research Center, Institute of Microelectronics, Peking University*” (véase nota 13, Anexo I).
2. Se propone aprovechar el programa de Becas Mixtas del CONACYT para realizar estancias de investigación en el extranjero. Básicamente se pide al solicitante una carta de invitación de la institución extranjera, en este caso sería de los centros de investigación chinos para realizar una estancia. Cada solicitante debe presentar el proyecto de investigación que va a realizar en dicha institución avalado por su tutor especificando por día y mes cada actividad (véase nota 14, Anexo I).

3. En una segunda etapa después de un conocimiento previo de ambas instituciones (CFATA y la institución china) la formalización en un convenio de cooperación académica y de cooperación científico tecnológico que amplíe las actividades conjuntas a realizar en el futuro (véase nota. 15, Anexo I).

4. Resultados esperados

Primer objetivo.

1. Se espera encontrar una empresa china o con socios extranjeros que tengan la capacidad de tomar el biochip desde su diseño hasta la producción del prototipo. Para implementar la tecnología MEMS y otras tecnologías del biochip (microfluidos, microcapilaridad, etc.) en un proceso de producción de bajo costo (véase nota 16, Anexo I).

2. Una vez fabricado el biochip a un costo conveniente, distribuirlo en el sistema de salud cuya introducción se tiene contemplado iniciar en el Distrito Federal a través de un laboratorio farmacéutico mexicano asociado con el CFATA.

Segundo objetivo. El intercambio de estudiantes del CFATA puede ser una muy buena oportunidad para que estos futuros especialistas en la tecnología MEMS o áreas involucradas en el desarrollo de nano y micro tecnologías adquieran experiencia durante un período de 6 a 12 meses y accedan a la infraestructura de los centros chinos, de forma que:

1. Se desarrollen actividades de colaboración científica entre los científicos y estudiantes mexicanos con los investigadores de centros chinos, que pudieran impulsar tesis de posgrado con un alto contenido innovador y de aplicabilidad industrial.

2. La transferencia tecnológica que eventualmente se lograra por parte del Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada (CFATA) de la UNAM con los centros de investigación chinos apuntarían a ampliar las capacidades de este centro en el desarrollo, investigación e innovación de MEMS con el fin de apoyar a la industria nacional en ámbitos tales como el automotriz, telecomunicaciones, robótica, biomedicina, aeroespacial, aparatos y productos de consumo, etc. Proveyendo de servicios que involucren: diseño y análisis de prototipos MEMS, diseños de nuevos productos, optimización de procesos y productos, consultoría especializada, entrenamiento de personal, transferencia y/o integración de tecnología. En la Ciudad de México, el CFATA podría ofrecer soluciones con la tecnología MEMS a por ejemplo, la compañía Bio-Chips SA de CV y otras empresas o instituciones que estén interesadas en incorporar las ventajas de esta tecnología en un proyecto en particular (véase Nota. 17, Anexo 1).

5. Experiencia profesional del tema

Se cursa el Doctorado en el Posgrado de Economía de la Universidad Nacional Autónoma de México, cuyo tema de investigación se titula “Relevancia de la Innovación en los Procesos y Productos de la Cadena Electrónica Global. Análisis Comparativo entre China y México”. A lo largo de los últimos dos años de investigación se ha profundizado sobre los procesos de innovación con la tecnología MEMS realizados en varias instituciones de investigación en México (Anexo de Ingeniería de la UNAM, Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada (CFATA) de la UNAM en Juriquilla Querétaro ¹, Centro Nacional de Metrología). Además se ha estado trabajando en la elaboración de un capítulo comparativo entre China y México, donde se expone con detalle y pretende analizar con profundidad las políticas de innovación asumidas durante las últimas décadas por cada país.

6. Cronograma para realizar el proyecto

Primer objetivo. Se parte del supuesto de que se ha establecido un contrato de colaboración entre el CFATA y alguna empresa para el término del desarrollo del biochip y la fabricación del prototipo aproximadamente se puede prever en un período de 1 mes a 6 meses.

Actividad	Período
Desarrollo del plan de cooperación entre el equipo de CFATA y el grupo de ingenieros que ofrecerán un paquete de soluciones para el término de diseño y desarrollo de procesos para la fabricación del prototipo.	1-3 meses
Empaque y prueba del prototipo	1-2 meses
Producción piloto	1 mes

Segundo objetivo. Se propone la preparación de un plan de actividades previamente estructuradas para un período de 3 años. En el primer año sólo se establecería dentro del memorando de entendimiento el intercambio de estudiantes y en el tercer año se formalizaría el convenio de cooperación entre el CFATA y la institución china, ampliando sus actividades en común, tiempo en que se establecería con mayor causa de conocimiento: identificación de grupos por líneas de investigación, identificación de la infraestructura para establecer acuerdo de uso de instalaciones específicas, organización de coloquios y de talleres, etc.).

¹ Existe un conocimiento importante de la evolución del proyecto de la RED-MEMS en México y se ha establecido un contacto estrecho con el CFATA, recibiendo la colaboración del grupo que diseña el biochip para detectar tuberculosis, especialmente del Dr. Víctor Manuel Castaño Meneses, quién lidera el proyecto y ha asesorado mi propuesta para la Beca de CECHIMEX y que bien podría en un momento dado fungir como asesor formal.

Actividad	Período
Gestión del CFATA y el instituto de investigación chino para llevar a cabo consultas y arreglos sobre proyectos de intercambio y cooperación.	3 semanas – 12 meses (depende de la gestión directa del CFATA con el caso potencial del Center for Nano and Micro Mechanics, Tsinghua University)
Periodo del grupo piloto de estudiantes que realicen una estancia de 6 meses con un proyecto previamente aprobado por dos tutores de ambas instituciones que asesoren al becario.	6 meses-12 meses
Etapa donde se formalice un acuerdo que amplíe las actividades de colaboración (coordinación de proyectos de colaboración en líneas de investigación previamente identificadas por grupos de investigadores en ambos países, intercambio de base de datos, etc.)	6-12 meses

7. Presupuesto

Primer objetivo. El presupuesto de referencia que se tiene para la fabricación sólo de un prototipo en los Laboratorios Sandia de Albuquerque Estados Unidos, sin servicio de prueba (se indica que es un precio especial que esta institución otorga a las instituciones mexicanas afiliadas a la RED-MEMS) es de aproximadamente 12 500 a 15 000 dólares por módulo o diseño. El costo de fabricación de 8 módulos (diseños) diferentes en un lote entero de obleas (once por lote) es de US\$100,000-\$120,000. El costo incluye todo el apoyo para lograr módulos funcionales, mascarillas, procesamiento, costo de fabricación y separación de chips. Las universidades reciben 100 chips (90 chips sin óxido de sacrificio y 10 con óxido de sacrificio), para un total de 800 chips (Horacio Estrada. Coordinador del Programa Nacional para el Diseño y Fabricación de Prototipos MEMS). Con referencia a este precio se busca un servicio de fabricación del prototipo por la empresa o institución china cuyo costo sea menor o igual a 15 000 dólares.

Segundo objetivo. Sobre el memorando de entendimiento, se parte del supuesto que los gastos implicados correrán por cuenta de cada institución en caso de que una persona con poder de decisión del CFATA formalice el memorando con las instituciones chinas contactadas. El estimativo que se presenta por ese motivo únicamente es la beca por estudiante² para 6 meses, en el que se contemplarían los siguientes gastos:

² Este presupuesto se basa en base a la beca otorgada por el Programa de Becas de México-China del 2011.

Rubro	Cantidad (\$M.N.)
Viaje redondo en clase turista	33 840.00
Costo de visa	800.00
Alojamiento, alimentación y transporte en Pekín para 6 meses	97 400.00
Seguro médico internacional para estudiante	3000.00
Total del monto de la beca	135 040.00

8. Contactos en China y México

Primer Objetivo. En China contactos reales-Empresas

Nombre	Institución y puesto	Datos
Mike Fisher	Bio Nano Consulting Director de Desarrollo de Negocios	Mike.Fisher@bio-nano-consuting.com 338 Euston Road London NW1 3BT Tel. 44(0) 20 7396 1053 Celular. 44(0) 7870 904 709
Chen Ren	CapitalBio Corporation National Engineering Research Center for Beijing, Biochip Technology Asistente de Director, Departamento de Desarrollo de Negocios	chren@capitalbio.com 18 Life Science Parkway Changping District Beijing 102206 P- R- China Tel. 86-10-80-72 6868-8217

Segundo Objetivo. En China contactos reales-Centros de Investigación

Nombre	Institución y puesto	Datos
Francois GREY	CNMM (Center for Nano and Micro Mechanicas)/ Deputy Director	Tel:86-10-6278 2700 Fax:86-10-6278 2700 francois.grey@cern.ch Room 527, Yejing building, east gate of Tsinghua University, Beijing, China 100084
Haixia (Alice) Zhang	The Institute of Microelectronics, Peking University/ General Chair of International Contest of Aplication in Nano-micro Tech Secretary General of Chinese International NEMS Society	Cell: 86-13701113366 Tel/Fax: 86-10-62767742 hxzhang@pku.edu.cn Peking University Haidian District, Beijing,PR. China

En México contactos reales

Nombre	Institución y puesto	Datos
Ma Concepción Arenas Arrocena	Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada/Doctora en Ingeniería (Área Energía solar). Departamento de Ingeniería Molecular de Materiales	Tel: 52-44-22381173 Ext. 132, 52-55-56234173 Ext. 132 mcaa@fata.unam.mx Boulevard Juriquilla no. 3001 Juriquilla Querétaro C.P. 76 230
Víctor Manuel Castaño Meneses	Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada/ Doctor en Física Departamento de Ingeniería Molecular de Materiales	Tel: [442] 192 6129 [442] 192 1200 ext. 4240 [55] 5623 4229 castano@fata.unam.mx meneses@servidor.unam.mx Boulevard Juriquilla no. 3001 Juriquilla Querétaro C.P. 76 230

Horacio Estrada Vázquez	Centro Nacional de Metrología	Tel: [52] (442)-211-0556
	Coordinador del Programa Nacional para el	[52] (442)-211-0500 x3391
	Diseño y Fabricación de Módulos MEMS	hestrada@cenam.mx
		División de Metrología Eléctrica
		CENAM
		Querétaro, México
Luz María López Marín	Centro de Física Aplicada	Te: (52-55) 56-23-4173
	y Tecnología Avanzada/Doctora en Bioquímica	(52-442) 238-1173
	Departamento de Nanotecnología	lm1m@unam.mx
		Boulevard Juriquilla no. 3001
		Juriquilla Querétaro
		C.P. 76 230

9. Fortalezas y limitaciones

Primer objetivo.

- La fortaleza radica en la amplia experiencia del equipo de investigadores que diseñan el biochip para detectar tuberculosis en sus respectivas áreas, el cual lidera el Dr. Víctor Manuel Castaño y en cuyo equipo el Dr. Horacio Estrada³ tiene más de 20 años de experiencia en el área de MEMS.
- La limitación es elegir una empresa que garantice el respeto al derecho de propiedad intelectual y en el caso del diseño del dispositivo para detectar tuberculosis por el CFATA, no cuenta todavía con una patente expedida para el mercado asiático.

Segundo objetivo.

- La fortaleza reside en que ya que existe el contacto por correo electrónico por parte del Subdirector del “*Center for Nano and Micro Mechanics, Tsinghua University*” Prof. Francois Grey con el Prof. Víctor Manuel Castaño del CFATA manifestando su interés de un acuerdo de intercambio académico y de proyectos conjuntos que sean de mutuo interés. El subdirector de esta institución de la Universidad de Tsinghua ha solicitado al CFATA una lista de posibles candidatos que quieren realizar una estancia en este centro chino.
- La limitación es que para la realización de un acuerdo de esta naturaleza es un proceso paulatino, es decir, requiere tiempo y por el momento la respuesta de los centros de investigación chino ha sido cautelosa, proponiendo tentativamente intercambio de estudiantes. La información por el momento indica también que en China culturalmente la relación se cultiva cara a cara y los acuerdos se determinan a nivel de directores de centros de investigación.

10. Temas de interés para China en la Ciudad de México

Se mostró especial interés en conocer a profundidad las líneas de investigación del CFATA, en particular sobre el MEMS para detectar la tuberculosis y el proyecto de la

³ Es coordinador del Programa Nacional para el Diseño y Fabricación de Prototipos MEMS (Micro-Electro-Mechanical-Systems).

obtención de diamantes artificiales a través del procesamiento del tequila y su posible aplicación en la industria aeroespacial.