

FORMULARIO B-II
INFORME TECNICO FINAL
SUBPROGRAMA CONTRATACION CONSULTORES CALIFICADOS

1. IDENTIFICACION DE LA PROPUESTA
--

1.1. Título de la propuesta: "Consultoría Para el Desarrollo de "Kits" Inmunológicos para el Diagnóstico de Enfermedades Vegetales y Animales".

1.2. Especialidad: Biotecnología

1.3. Nombre del Consultor: JORGE VICTOR GAVILONDO COWLEY

1.4. Patrocinante Universidad de Chile. Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias.

1.5. Contraparte nacional: Prof. Dr. ARTURO FERREIRA VIGOUROUX, Médico Veterinario, PhD, Profesor Titular de Inmunología. Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias. Universidad de Chile.

1.6. Grupo que presentó la propuesta: ARTURO FERREIRA, Médico Veterinario, PhD. Profesor Titular de Inmunología, Director INMUNOVET; JUAN CARLOS AGUILLON, Bioquímico, PhD, Profesor Asistente, Director Alterno INMUNOVET; MARIA CARMEN MOLINA, Químico Farmacéutico, Director Técnico INMUNOVET y ALICIA COLOMBO, Tecnólogo Médico, Jefe Laboratorio INMUNOVET.

2. ASPECTOS TECNICOS

2.1. Itinerario desarrollado por el consultor

Fecha 03.12.96

Lugar (Ciudad e Institución) Santiago. Universidad de Chile (INMUNOVET).

Actividad: Seminario "Características Fundamentales que debe reunir un "Kit" de Diagnóstico". Actualización de conocimientos sobre procedimientos en uso para generar "Kits".

Fecha 03.12.96

Lugar (Ciudad e Institución) Santiago. Universidad de Chile (INMUNOVET).

Actividad: Reuniones informales con el Consultor para informarle del estado actual de la capacidad de INMUNOVET para generar diversos anticuerpos poli y monoclonales, potencialmente expresables en "Kits".

Fecha 04.12.96

Lugar (Ciudad e Institución): Santiago. Universidad de Chile (INMUNOVET).

Actividad: Práctica "Optimización de variables experimentales de importancia en la sensibilidad y especificidad de un "Kit". Se ejemplificó con un modelo comercial la manipulación de variables que inciden en la sensibilidad y especificidad de un "Kit" diagnóstico.

Fecha 04.12.96

Lugar (Ciudad e Institución): Santiago. Universidad de Chile (INMUNOVET).

Actividad: Reuniones informales con el Consultor para discutir posibilidad de elaboración de proyecto de Investigación y Desarrollo en el área de diagnóstico de algunas enfermedades animales.

Fecha 05.12.96

Lugar (Ciudad e Institución): Santiago. Universidad de Chile (INMUNOVET).

Actividad: Práctica "Análisis Crítico del Funcionamiento de "Kits" demostrativos. Descripción de Componentes de un "Kit" ya estandarizado.

Fecha: 05.12.96

Lugar (Ciudad e Institución): Santiago. Universidad de Chile (INMUNOVET).

Actividad: Clase Teórica: "Inmunidad Antitumoral: Estado actual de las relaciones con el sistema inmune. Aspectos inmunobiotecnológicos relacionados de uso potencial o actual.

Fecha 05.12.96

Lugar (Ciudad e Institución): Santiago. Universidad de Chile (INMUNOVET)

Actividad: Reuniones informales con el Consultor para discutir posibilidades de intercambio de investigadores en el área de desarrollo de "Kits". Principio de acuerdo: ALICIA COLOMBO, de nuestro laboratorio, viajaría a Cuba en Mayo de 1997 a entrenarse en estrategias de desarrollo de "Kits", usando anticuerpos monoclonales y policlonales desarrollados en Chile.

Fecha 06.12.96

Lugar (Ciudad e Institución): Santiago. Universidad de Chile (INMUNOVET)

Actividad: Seminario "Estrategias Principales en la Inducción, Detección y Captación de Mercado para "Kits" y en la Búsqueda de Asociados Empresariales". A esta reunión le siguió una discusión activa, potenciada por la experiencia del consultor en esta área.

Fecha : 06.12.96

Lugar (Ciudad e Institución): Santiago. Universidad de Chile (INMUNOVET)

Actividad: Clase Teórica: "Generación de Productos Inmunológicos al Servicio del Inmunodiagnóstico de la Inmunopprofilaxis y de la Inmunoterapéutica. Inmunobiotecnología".

Fecha: 06.12.96

Lugar (Ciudad e Institución): Santiago. Universidad de Chile (INMUNOVET)

Actividad: Seminario: "Escalamiento y Producción de Productos Immunobioteconológicos Expresables en "Kits" de Diagnóstico".

Fecha: 06.12.96

Lugar (Ciudad e Institución): Santiago. Universidad de Chile (INMUNOVET)

Actividad: Reunión del consultor con la Directiva de INMUNOVET para elaborar principios de acuerdo entre el Instituto de Ingeniería Genética de la Habana, Cuba y la Universidad de Chile para entrenamiento e intercambio de científicos jóvenes en el área de la inmunobioteconología.

2.2. Cumplimiento del o los objetivos propuestos

Todos los objetivos propuestos se cumplieron en satisfacción plena del grupo que presentó la propuesta y del Consultor. Derivado de problemas de itinerario de vuelo, las actividades se iniciaron el día 03 de Diciembre AM y no el 02 como originalmente se propuso. Durante los cuatro días de estadía en el país, el Consultor cumplió jornadas en exceso de 10 hrs. diarias, interactuando con el conjunto de los miembros de INMUNOVET o en reuniones más personalizadas. (El esquema de trabajo fue tan intenso que no fue posible brindarle atenciones sociales especiales).

2.3. Descripción detallada de la tecnología capturada, capacidades adquiridas, productos, etc.

Como se mencionó en la propuesta original, durante esta Consultoría, de sólo cuatro días de duración, se analizó en términos teóricos/experimentales y económicos generales la factibilidad de desarrollar los siguientes "kits", para los cuales disponemos de anticuerpos monoclonales y policlonales generados en nuestro laboratorio:

-Diarrea neonatal bovina (*Escherichia coli* enteropatógena K99+).

-Botritis de la uva (*Botritis cynerea*).

- Cancro del tomate (*Clavibacter michiganensis*).

-"Kit" para la medición de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

-De las discusiones con el Consultor surgió también la posibilidad de desarrollar un "kit" para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas.

Las perspectivas de aplicar los 5 productos biotecnológicos, generados en nuestro laboratorio, se ha favorecido por la venida del experto propuesto, constituyendo así una de las primeras exploraciones nacionales en este ámbito. El diagnóstico inmunológico, en los términos propuestos es generalmente simple, sensible, específico y de costo moderado. Se ha concretado así una actividad en el contexto de los intereses del Plan Nacional de Biotecnología para el sector agropecuario.

Producto de esta Consultoría se estableció un Principio General de Acuerdo entre el Consultor y la Unidad Ejecutora Chilena, que será sometido a la consideración de las autoridades universitarias e institucionales pertinentes. En lo fundamental, este Principio versa como sigue:

LAS PARTES:

INMUNOVET, Centro de Referencia para la Generación de Reactivos y Métodos Inmunológicos, Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Santa Rosa 11753, La Pintana, Santiago de Chile, Chile, representado por el Dr. Arturo Ferreira en su condición de Director

y

La División de Inmunotecnología y Diagnósticos del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (DITD-CIGB), Apartado 6162, La Habana, Cuba, representada por el Dr. Jorge V. Gavilondo, su Director

BASADO EN:

discusiones efectuadas entre los días 3 y 6 de diciembre de 1996, en Santiago de Chile, así como en antecedentes de colaboración académica entre las partes

ACUERDAN REFERIR QUE:

A. Es posible establecer una colaboración para el desarrollo conjunto de productos diagnósticos para el mercado médico, veterinario y agrícola.

B. En esta colaboración:

B.1. La parte chilena: (a) identificaría los productos necesarios para cubrir segmentos importantes de mercado en los sectores mencionados en Chile y otros países Latinoamericanos, y (b) desarrollaría elementos primarios de diagnóstico (antígenos y anticuerpos) y formatos (estuches o "kits" de diagnóstico), de manera individual y/o junto a la parte cubana

B.2. La parte cubana, brindará a la parte chilena el apoyo necesario para capacitarla plenamente en: (a) desarrollo de "kits" de diagnóstico inmunológico y (b) realizaría la producción de los estuches diagnósticos en sus instalaciones, cuando los niveles necesarios de producción superen la capacidad instalada en Chile.

C. La colaboración en el desarrollo de los elementos primarios y estuches contemplaría, entre una de sus formas de realización, el intercambio de investigadores.

D. El financiamiento de la colaboración contempla de manera importante el planteamiento de uno o más proyectos a organizaciones estatales y privadas chilenas. Los intercambios de investigadores se realizarían básicamente con fondos de este tipo de proyecto. Estos también podrían financiar parcialmente, de ser necesario, algunas acciones experimentales conjuntas en las instituciones chilena y cubana.

E. El trabajo colaborativo debe estar precedido de un acuerdo entre INMUNOVET y Heber Biotec S.A. (representando a la parte cubana), que establezca los principios básicos de la salida comercial de los productos y las respectivas retribuciones a las partes.

F. Teniendo en consideración resultados anteriores de la parte chilena, los primeros productos potenciales para comenzar de inmediato las acciones de laboratorio en esta colaboración, deben ser:

(a) un estuche para el diagnóstico del hongo *Botrytis cynerea* que produce la botritis de la uva, usando un anticuerpo monoclonal y anticuerpos policlonales obtenidos por INMUNOVET

(b) un estuche para el diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas, teniendo como base la identificación de una proteína (Tc45) y un anticuerpo monoclonal contra ella, desarrollados por INMUNOVET.

Durante el curso de la colaboración se identificará, entre los anticuerpos monoclonales que INMUNOVET ya ha generado, otros que puedan participar en la formulación de "kits."

G. Las acciones inmediatas y mediatas para el período 1996-1997 deben ser incluidas en un cronograma anexo a este MEMORANDO.

Firmado por los representantes de las partes en Santiago de Chile, Chile, el 6 de diciembre de 1996.

ANEXO.- CRONOGRAMA DE ACCIONES PARA EL PERIODO DICIEMBRE 1996-
DICIEMBRE 1997

ACCION

A. Recolectar información de mercado para la definición del formato y perspectivas comerciales del estuche para botritis. RESPONSABLE: parte chilena, diciembre 1996-marzo 1997

B. Elaborar e intercambiar el documento firmado de intención y acuerdo comercial, y definir detalles financieros de las visitas de intercambio

RESPONSABLE: ambas partes, enero-febrero 1997.

C. Obtener un nuevo anticuerpo monoclonal contra botritis. RESPONSABLE: parte chilena, enero-junio 1997.

D. Terminar la caracterización de reactividad del anticuerpo monoclonal existente para botritis. RESPONSABLE: parte chilena, enero-marzo 1997.

E. Terminar la caracterización de la proteína Tc45 anclada sobre el anticuerpo monoclonal, respecto a su especificidad para detectar anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi*. RESPONSABLE: parte chilena, enero-marzo 1997.

F. Visita de investigadora chilena a la DITD-CIGB para:

(a) conformar un primer prototipo de estuche diagnóstico para la botritis de la uva, basado en anticuerpo monoclonal y policlonales, mayo 1997.

(b) conformar un primer prototipo de un estuche para el diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas, basado en extractos bacterianos crudos y semipurificados, y anticuepo monoclonal

RESPONSABLES: ambas partes, marzo-junio 1997.

G. Visita de un investigador chileno a la DITD-CIGB para:(a) trabajar en el desarrollo de una proteína recombinante para el diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas

RESPONSABLES: ambas partes, septiembre-noviembre 1997.

H. Visita de un investigador cubano a INMUNOVET para:

(a) conformar un prototipo de estuche diagnóstico para la botritis de la uva con dos anticuerpos monoclonales

RESPONSABLE: ambas partes, septiembre-noviembre 1997.

2.4. Aplicabilidad en Chile

(Región o zona, campo de aplicación, beneficio esperado, requerimiento para su aplicación)

- Diarrea neonatal bovina (*Escherichia coli* enteropatógena K99+).

Este agente es sólo uno de una serie de enteropatógenos que pueden producir diarrea. El discriminar entre ellos permite la elección de una terapia adecuada, con los ahorros en medicamentos y recuperación de animales que ello implica. El disponer de un "kit" de diagnóstico preciso de esta afección sería de beneficio para el sector productor lechero y de carne bovina.

- Botritis de la uva (*Botritis cynerea*). Chile es uno de los principales exportadores de uva a nivel mundial. La botritis es un serio problema que se traduce en castigo de los precios a las exportaciones. En una primera etapa, la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales de nuestra Universidad ofrecerá, como beneficiario directo, el servicio de diagnóstico precoz de esta afección en muestras aleatorias de exportaciones.

- Cancro del tomate (*Clavibacter michiganensis*). Esta enfermedad bacteriana afecta fundamentalmente a las producciones de tomates en invernaderos. Aunque su diagnóstico visual es relativamente expedito, éste es posible en etapas relativamente avanzadas del problema. El test inmunométrico a desarrollar, en base al anticuerpo monoclonal y policlonal ya producidos, ofrece la posibilidad de detección muy precoz, ya que el nivel de sensibilidad de estos ensayos es del orden de los pocos picogramos de antígeno. Esto permitiría no sólo la implementación de medidas profilácticas tempranas, sino también la evaluación y monitoreo precisos de medidas terapéuticas, como es el uso de antibióticos u otros agentes. En otras palabras, el test inmunométrico, permite expresar los resultados de estas medidas en términos estrictamente cuantitativos. El beneficiario inmediato de esta tecnología sería el Instituto Nacional de Investigaciones Agropecuarias del Ministerio de Agricultura, donde se realizarían los ensayos pilotos.

- "Kit" para la medición de TNF. Esta citoquina, una de las más pleiotrópicas de los vertebrados, es ejecutora central en el shock séptico, síndrome causante de numerosas muertes en animales de valor (reproductores selectos), como consecuencia de sepsis derivadas del postparto, politraumatismos, infecciones por Gram (-) y otras situaciones. Contra la citoquina hemos generado varios anticuerpos monoclonales. El beneficiario directo será la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Chile, en la cual se realizarán las mediciones pilotos. La proyección de esta tecnología al ámbito clínico es de más largo aliento, pero predecible para los próximos años.

- Por último, de las discusiones con el Consultor surgió la conveniencia de desarrollar un "kit" para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Esta enfermedad no solo afecta a mas de medio millón de chilenos, sino que también infecta a todas las especies vertebradas mamíferas, que constituyen así un reservorio natural del parásito. El impacto en salud pública del consumo de carnes infectadas (5% de los caprinos y 3% de los bovinos, en algunas zonas endémicas del país), no ha sido cuantificado en Chile. Tampoco hay información acerca del impacto en la productividad de los animales infectados. Un buen ensayo diagnóstico, basado en elementos inmunológicos, permitirá iniciar estos estudios.

2.5. Evaluación del Consultor por la Contraparte Nacional.

Tal como se esperaba, el Consultor cumplió con creces lo comprometido, mostrando un gran interés en proyectar esta relación a actividades futuras. Insistió en la importancia de delinear un itinerario de acciones con hitos verificables que se traduzcan en capturas tecnológicas que impacten en el ámbito agropecuario nacional.

La contraparte nacional concuerda que el accionar del Consultor en Chile fue acorde con sus excelentes méritos curriculares.

2.6 Sugerencias

Nota: Adjuntar todo material escrito o audiovisual entregado o elaborado por el consultor en su estadía en el país, y en general toda documentación escrita o visual que acredite las actividades realizadas.

3. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

3.1. Organización antes de la visita del Consultor.

a. Contacto inicial con Consultor realizado por:

____ patrocinante X investigador / profesional
____ FIA ____ otro: _____

b. Apoyo de Institución patrocinante

 X bueno ____ regular ____ malo

c. Recomendaciones:

No hubo tiempo para organizar una presentación (conferencia o sesión) especial del Consultor para público en general, en la Facultad de Veterinaria de nuestra Universidad. En interacciones futuras este tipo de actividad es altamente deseable. Destaco el entusiasta apoyo institucional y de las autoridades de la Facultad (Sr. Decano, Prof. Dr. IÑIGO DIAZ CUEVAS y Sr. Vice-Decano Prof. Dr. SANTIAGO URCELAY VICENTE)

3.2. Organización durante la visita

 X buena regular mala

Recomendaciones

Destaco en este punto el gran valor de esta iniciativa del Ministerio y en particular del FIA. Creo que el impacto de estas actividades es de magnitud insospechada pero facilmente verificable en el corto a mediano plazo. Destaco y agradezco la eficiencia, oportunidad y profesionalismo con que se atendió a los requerimientos de esta Consultoría, en particular a traves de la Sra. MARGARITA D'ETIGNY, Directora Ejecutiva del FIA y de la Srta. MACARENA VIO, Secretaria Ejecutiva del Consejo para la Innovación Agraria.

Fecha: 060197



Firma del responsable de la ejecución: **ARTURO FERREIRA VIGOUROUX,**
Médico Veterinario, PhD.
Profesor de Inmunología