



OFICINA DE PARTES 2 FIA	
RECEPCIONADO	
Fecha	09/01/2015
Hora	17:33
Nº Ingreso	18772

## Informe técnico de avance

Nombre del proyecto	Desarrollo y transferencia tecnológica de una vacuna polivalente contra mastitis
Código del proyecto	PYT 0055-2012
Nº de informe	5
Período informado	desde el 1 de julio hasta el 31 de diciembre
Fecha de entrega	9 de enero de 2015

## INSTRUCCIONES PARA CONTESTAR Y PRESENTAR EL INFORME

- Todas las secciones del informe deben ser contestadas, utilizando caracteres tipo Arial, tamaño 11.
- Sobre la información presentada en el informe:
  - Debe estar basada en la última versión del Plan Operativo aprobada por FIA.
  - Debe ser resumida y precisa. Si bien no se establecen números de caracteres por sección, no debe incluirse información en exceso, sino solo aquella información que realmente aporte a lo que se solicita informar.
  - Debe ser totalmente consistente en las distintas secciones y se deben evitar repeticiones entre ellas.
  - Debe estar directamente vinculada a la información presentada en el informe financiero y ser totalmente consistente con ella.
- Sobre los anexos del informe:
  - Deben incluir toda la información que complemente y/o respalde la información presentada en el informe, especialmente a nivel de los resultados alcanzados.
  - Se deben incluir materiales de difusión, como diapositivas, publicaciones, manuales, folletos, fichas técnicas, entre otros.
  - También se deben incluir cuadros, gráficos y fotografías, pero presentando una descripción y/o conclusiones de los elementos señalados, lo cual facilite la interpretación de la información
- Sobre la presentación a FIA del informe:
  - Se deben entregar tres copias iguales, dos en papel y una digital en formato Word (CD o pendrive).
  - La fecha de presentación debe ser la establecida en el Plan Operativo del proyecto, en la sección detalle administrativo. El retraso en la fecha de presentación del informe generará una multa por cada día hábil de atraso equivalente al 0,2% del último aporte cancelado.
  - Debe entregarse en las oficinas de FIA, personalmente o por correo. En este último caso, la fecha válida es la de ingreso a FIA, no la fecha de envío de la correspondencia.

## CONTENIDO

1.	ANTECEDENTES GENERALES .....	4
2.	EJECUCIÓN PRESUPUESTARIA DEL PROYECTO .....	4
3.	RESUMEN DEL PERÍODO ANTERIOR .....	5
4.	RESUMEN DEL PERÍODO INFORMADO.....	6
5.	OBJETIVO GENERAL DEL PROYECTO .....	6
6.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS (OE).....	6
7.	RESULTADOS ESPERADOS (RE) .....	7
8.	CAMBIOS Y/O PROBLEMAS.....	12
9.	ACTIVIDADES REALIZADAS EN EL PERÍODO.....	12
10.	HITOS CRÍTICOS DEL PERÍODO.....	15
11.	CAMBIOS EN EL ENTORNO.....	17
12.	DIFUSIÓN .....	17
13.	CONCLUSIONES .....	18
14.	ANEXOS .....	20

## 1. ANTECEDENTES GENERALES

Nombre Ejecutor:	Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias
Nombre(s) Asociado(s):	Vaccimed S.A.
Nombre(s) Asociado(s):	NGenLab S.A
Coordinador del Proyecto:	Leonardo Sáenz Iturriaga
Regiones de ejecución:	Comunas de la Pintana, Osorno y Valdivia
Fecha de inicio iniciativa:	1 de julio de 2012
Fecha término Iniciativa:	30 de junio de 2015

## 2. EJECUCIÓN PRESUPUESTARIA DEL PROYECTO

Costo total del proyecto			
Aporte total FIA			
Aporte Contraparte	Pecuniario		
	No Pecuniario		
	Total		

Acumulados a la Fecha		Monto (\$)
Aportes FIA del proyecto		
1. Aportes entregados	Primer aporte	
	Segundo aporte	
	Tercer aporte	
	Cuarto aporte	
	Quinto aporte	
2. Total de aportes FIA entregados (suma N°1)		
3. Total de aportes FIA gastados		
4. Saldo real disponible (N°2 – N°3) de aportes FIA		
Aportes Contraparte del proyecto		
1. Aportes Contraparte programado	Pecuniario	
	No Pecuniario	
2. Total de aportes Contraparte gastados	Pecuniario	
	No Pecuniario	
3. Saldo real disponible (N°1 – N°2) de aportes Contraparte	Pecuniario	
	No Pecuniario	

### 2.1 Saldo real disponible en el proyecto

Indique si el saldo real disponible, señalado en el cuadro anterior, es igual al saldo en el Sistema de Declaración de Gastos en Línea (SDGL):

SI	x
NO	

### 2.2 Diferencia entre el saldo real disponible y lo ingresado en el SDGL

En el caso de que existan diferencias, explique las razones.

## 3. RESUMEN DEL PERÍODO ANTERIOR

Informar de manera resumida las principales actividades realizadas y los principales resultados obtenidos en el período anterior a éste informe. Entregar valores cuantitativos y cualitativos.

En el periodo anterior se realizaron 3 actividades principales:

1° Se terminó de estandarizar la producción de la vacuna bajo norma GMP, obteniendo óptimos rendimientos de producción en un menor tiempo por lote productivo, básicamente al modificar el procedimiento de extracción del solvente de las membranas, desde un proceso de diálisis, el cual era poco escalable, a un proceso de captura por afinidad del solvente, el cual entrega mejores rendimientos, menor posibilidad de contaminación, menores pérdidas de antígenos por degradación y menor tiempo de producción.

2° Se comenzó un ensayo clínico en terreno, en el mes de mayo, en la zona de Valdivia, utilizando la vacuna generada en el laboratorio GMP. Un total de 30 animales (10 vaquillas y 20 vacas) fueron inmunizadas en los días 45 y 15 preparto y 45 postparto con 1,5 mg de antígenos en proteoliposomas de E. coli, St. Uberis y S. aureus. Un número igual de animales fueron inmunizados con placebo.

3° Se comenzó con el procedimiento de protección industrial de la vacuna bajo patente de invención, dado que en el reporte de prepatentabilidad se consideró que la tecnología cumple con las características de ser novedoso y tener nivel inventivo

#### 4. RESUMEN DEL PERÍODO INFORMADO

Informar de manera resumida las principales actividades realizadas y los principales resultados obtenidos en el período informado. Entregar valores cuantitativos y cualitativos.

En este periodo se consolidaron las siguientes actividades iniciadas en el periodo anterior:

1° Se continuó con el ensayo clínico en terreno en la localidad de Mafil. Para esto se realizaron 3 vacunaciones en los animales y se ha realizado muestreo constante de los animales para determinar el alza en los títulos de anticuerpos, así como la incidencia de nuevas infecciones intramamarias, además se realizó microbiología y análisis de la presencia de células somáticas en la leche.

2° Con fecha 7 de enero de 2015 se comienza un segundo ensayo de campo en lechería de la zona central con un n de 200 animales vacunados para determinar la efectividad de la vacuna frente a patógenos de mayor incidencia en esta zona del país.

3° Se continuó con el proceso de autorización del laboratorio GMP ante el servicio Agrícola y Ganadero, lo cual incluyó la habilitación de una nueva construcción la que alberga una nueva bodega para producción, un nuevo laboratorio de I+D, fuera del recinto de producción y oficinas para el departamento de control de calidad y producción separadas para lograr la independencia entre los roles.

4° Se presentó la patente de invención en INAPI (No.3247-2014) el 28 de noviembre de 2014.

5° Se ha comenzado con la difusión del proyecto en algunas actividades de innovación y emprendimiento y en el 18° Congreso Nacional de Medicina Veterinaria.

#### 5. OBJETIVO GENERAL DEL PROYECTO

Desarrollar e implementar una vacuna polivalente en base a nanovesículas, contra los principales patógenos causantes de mastitis en Chile.

#### 6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS (OE)

##### 2.1 Porcentaje de Avance

El porcentaje de avance de cada objetivo específico se calcula luego de determinar el grado de avance de los resultados asociados a éstos. El cumplimiento de un 100% de un objetivo específico se logra cuando el 100% de los resultados asociados son alcanzados.

N° OE	Descripción del OE	% de avance a la fecha
1	Identificar y caracterizar patógenos causantes de mastitis clínica y subclínica desde rebaños de la zona central y sur de Chile.	100
2	Formular una vacuna polivalente en base a nanovesículas de patógenos de importancia nacional.	100

3	Evaluar a nivel preclínico el potencial inmunoprotector de una vacuna polivalente en base a nanovesículas, utilizada por vía parenteral y/o mucosal, en ganado bovino.	100
4	Evaluar en ensayos de campo, la seguridad, efectividad y duración del prototipo de vacuna en la incidencia y severidad de las mastitis clínicas y subclínicas en los animales inmunizados.	90
5	Determinar el costo del escalamiento industrial de la tecnología.	100
6	Transferir la tecnología desarrollada al sector lechero e iniciar el proceso de registro.	50

## 7. RESULTADOS ESPERADOS (RE)

### 3.1 Cuantificación del avance de los RE a la fecha

N° OE	N° RE	Resultado Esperado (RE)	Indicador de Resultados (IR)					% de avance a la fecha
			Nombre del indicador	Fórmula de cálculo	Estado actual del indicador	Meta del indicador (situación final)	Fecha alcance meta	
1	1	Patógenos bacterianos de mayor incidencia, aislados desde mastitis clínica y subclínica de rebaños de la zona central y sur. Patógenos caracterizados en cuanto a la presencia de factores de patogenicidad más comunes.	Especies de patógenos causantes de mastitis	N° de especies de patógenos aislados y caracterizados	1 especie de patógeno	4 especies de patógenos	Diciembre 2012	100

Descripción y justificación del avance de los resultados esperados a la fecha.

El cumplimiento de este resultado esperado fue informado en el informe de avance técnico N° 1 y 2

Documentación de respaldo (indique en que n° de anexo se encuentra)

La documentación de avance y cumplimiento de este resultado esperado están en el informe técnico N°1 y 2

N° OE	N° RE	Resultado Esperado (RE)	Indicador de Resultados (IR)					% de avance a la fecha
			Nombre del indicador	Fórmula de cálculo	Estado actual del indicador	Meta del indicador (situación final)	Fecha alcance meta	
2	1	Vacuna experimental en base a nanovesículas, con antígenos provenientes de los agentes bacterianos de mayor incidencia y severidad de mastitis en Chile.	Diversidad de antígenos en la formulación para generar la respuesta protectora de la vacuna	N° de especies de patógenos incorporadas a la formulación con diferentes antígenos	Diversidad antigénica contra 1 patógeno	Diversidad antigénica contra 4 especies de patógenos	Diciembre de 2012	100

Descripción y justificación del avance de los resultados esperados a la fecha.

El cumplimiento de este resultado esperado fue informado en el informe de avance técnico N° 2

Documentación de respaldo (indique en que n° de anexo se encuentra)

La documentación de avance y cumplimiento de este resultado esperado están en el informe técnico N°2

N° OE	N° RE	Resultado Esperado (RE)	Indicador de Resultados (IR)					% de avance a la fecha
			Nombre del indicador	Fórmula de cálculo	Estado actual del indicador	Meta del indicador (situación final)	Fecha alcance meta	
3	1	Vacuna experimental inmunoprotectora frente a mastitis clínica y subclínica	Potencial inmunoprotector	N° de patógenos para los cuales se brinda inmunoprotección	Inmunoprotección contra 1 patógeno	Inmunoprotección contra 4 patógenos	Diciembre de 2013	100

Descripción y justificación del avance de los resultados esperados a la fecha.

El cumplimiento de este resultado esperado fue informado en el informe de avance técnico N° 3

Documentación de respaldo (indique en que n° de anexo se encuentra)

La documentación de avance y cumplimiento de este resultado esperado están en el informe técnico N°3

N° OE	N° RE	Resultado Esperado (RE)	Indicador de Resultados (IR)					% de avance a la fecha
			Nombre del indicador	Fórmula de cálculo	Estado actual del indicador	Meta del indicador (situación final)	Fecha alcance meta	
4	1	Prototipo de vacuna seguro y efectivo	Tasa de Incidencia mensual de mastitis	N° de casos nuevos/vacas en ordeña	7% mensual	5% mensual	Febrero de 2015	90

Descripción y justificación del avance de los resultados esperados a la fecha.

Actualmente el ensayo clínico se encuentra finalizando y se están realizando los últimos análisis de efectividad de la vacuna

Documentación de respaldo (indique en que n° de anexo se encuentra)

La presencia de infecciones intramamarias por grupo de animales en el transcurso del ensayo se detalla en el anexo #1

N°	N°	Resultado	Indicador de Resultados (IR)	% de avance a la
----	----	-----------	------------------------------	------------------

OE	RE	Esperado (RE)	Nombre del indicador	Fórmula de cálculo	Estado actual del indicador	Meta del indicador (situación final)	Fecha alcance meta	fecha
4	2	Prototipo de vacuna seguro y efectivo	Duración de un cuadro de mastitis	Nº de días por caso	7-10	6,2	Febrero de 2015	90%

Descripción y justificación del avance de los resultados esperados a la fecha.

Actualmente el ensayo clínico se encuentra finalizando y se están realizando los últimos análisis de efectividad de la vacuna

Documentación de respaldo (indique en que nº de anexo se encuentra)

La presencia de infecciones intramamarias por grupo de animales en el transcurso del ensayo se detalla en el anexo #1

Nº OE	Nº RE	Resultado Esperado (RE)	Indicador de Resultados (IR)					% de avance a la fecha
			Nombre del indicador	Fórmula de cálculo	Estado actual del indicador	Meta del indicador (situación final)	Fecha alcance meta	
4	3	Prototipo de vacuna seguro y efectivo	Severidad del cuadro de mastitis	Nº de animales con grado 1, 2 y 3 / Nº de animales totales en lactancia	Grado 1 ( <b>leve</b> ): 37,8% Grado 2 ( <b>moderado</b> ): 35,6% Grado 3 ( <b>severo</b> ): 26,6%	Grado 1 ( <b>leve</b> ): 45% Grado 2 ( <b>moderado</b> ): 35% Grado 3 ( <b>severo</b> ): 20%		90%

Descripción y justificación del avance de los resultados esperados a la fecha.

Actualmente el ensayo clínico se encuentra finalizando y se están realizando los últimos análisis de efectividad de la vacuna

Documentación de respaldo (indique en que nº de anexo se encuentra)

La presencia de infecciones intramamarias por grupo de animales en el transcurso del ensayo se detalla en el anexo #1

Nº	Nº	Resultado	Indicador de Resultados (IR)	% de
----	----	-----------	------------------------------	------

OE	RE	Esperado (RE)	Nombre del indicador	Fórmula de cálculo	Estado actual del indicador	Meta del indicador (situación final)	Fecha alcance meta	avance a la fecha
5	1	Costo estimado de producción	Costo unitario vacuna de mastitis	U\$\$ / dosis	Sin información de costo	>2 U\$\$ (considerando como referencia precio de venta de dosis 4U\$\$)	Abril de 2014	100%

Descripción y justificación del avance de los resultados esperados a la fecha.

El cumplimiento de este resultado esperado fue informado en el informe de avance técnico N° 3

Documentación de respaldo (indique en que n° de anexo se encuentra)

La documentación de avance y cumplimiento de este resultado esperado están en el informe técnico N°3

N° OE	N° RE	Resultado Esperado (RE)	Indicador de Resultados (IR)					% de avance a la fecha
			Nombre del indicador	Fórmula de cálculo	Estado actual del indicador	Meta del indicador (situación final)	Fecha alcance meta	
6	1	Inicio del proceso de registro del producto frente al organismo regulador.	Dossier elaborado y entregado en el SAG	N° de presentación de solicitudes de registro	0	1	Junio de 2015	50%

Descripción y justificación del avance de los resultados esperados a la fecha.

Desde el informe técnico N°3 hasta la fecha se ha continuado avanzando en la elaboración del expediente de registro, actualmente se cuenta con el protocolo de fabricación de la vacuna completo y con el protocolo de ensayo clínico completo y en ejecución, sin embargo hasta que se tenga la autorización del laboratorio productor de la vacuna por parte del SAG, no se puede completar el expediente de registro de la vacuna

Documentación de respaldo (indique en que n° de anexo se encuentra)

La documentación de avance y cumplimiento de este resultado esperado se encuentran en el anexo N°1 y 3 de este informe

## 8. CAMBIOS Y/O PROBLEMAS

Especificar los cambios y/o problemas en el desarrollo del proyecto durante el período informado.

Describir cambios y/o problemas	Consecuencias (positivas o negativas), para el cumplimiento del objetivo general y/o específicos	Ajustes realizados al proyecto para abordar los cambios y/o problemas
Retraso en la autorización por parte del SAG del laboratorio de vacunas para la producción de vacunas	Este retraso en la autorización retrasa la producción de los 3 lotes de producción necesaria para realizar el ensayo de campo que debe ser incluido en el expediente de registro	Se han realizado todas las modificaciones solicitadas por el Servicio, se está a la espera de la autorización. Es altamente probable de que la presentación del expediente de registro se realice una vez terminado el proyecto

## 9. ACTIVIDADES REALIZADAS EN EL PERÍODO

## 9.1 Actividades programadas en el plan operativo y realizadas en el período del informe

### Ensayo de Campo:

#### Solicitud del permiso ante el SAG para realizar el ensayo de Campo:

Se procedió con la solicitud de autorización del Laboratorio de Vacunas Veterinarias por el Servicio Agrícola y Ganadero para el funcionamiento del laboratorio GMP. Para cumplir con esta normativa, el SAG solicita la documentación de aseguramiento de la calidad que es generada en el laboratorio productor, la cual incluye todos los procedimientos necesarios para la producción de una vacuna, los controles de calidad que se realizan al producto terminado, además de todos los controles que deben realizarse a las materias primas, instrumental, equipamiento y procedimientos que debe seguir el personal. Junto con esto el SAG también solicita los planos y especificaciones de la construcción. Una vez revisada la documentación el SAG realiza una visita técnica de inspección de las instalaciones el día 15 de abril. Después de la visita el servicio solicitó una serie de antecedentes adicionales sobre procedimiento de producción de control de calidad del laboratorio, además de modificaciones estructurales en el laboratorio, las que incluyen la ampliación de la bodega principal de producción, del laboratorio de control de calidad, la construcción de un nuevo laboratorio para I+D, que no comparta elementos con el laboratorio de producción y la construcción de 2 nuevas oficinas separadas para el funcionamiento de control de calidad y producción.

Esta solicitud significó la construcción y adaptación de las instalaciones, la cual se encuentra finalizada y a la espera de coordinar una nueva visita técnica por parte del SAG.

Una vez que todo este trámite se encuentre concluido y el laboratorio autorizado, se pueden generar las dosis de vacunas y el procedimiento en terreno necesario para solicitar la autorización comercial de la vacuna.

### Ensayo clínico:

Con las vacunas formuladas en el laboratorio GMP se comienza un ensayo en terreno en la localidad de Mafil, Valdivia. Los animales son separados en 2 grupos (vacunados y placebo) y luego reciben 3 dosis de la vacuna polivalente.

Los partos en los animales comenzaron entre la última semana de julio y la primera de agosto y posteriormente los animales fueron muestreados mensualmente para evaluar la efectividad de la vacuna en este esquema de vacunación.

En el anexo número 1 se pueden observar los resultados experimentales obtenidos hasta la fecha, principalmente relacionados con la incidencia de mastitis en el período.

## 9.2 Actividades programadas y no realizadas en el período del informe

Todas las actividades programadas para esta etapa han sido realizadas

### **9.3 Actividades programadas para otros períodos y realizadas en el período del informe**

### **9.4 Actividades no programadas y realizadas en el período del informe**

#### Solicitud de protección de la tecnología:

Con fecha 28 de noviembre de 2014, se presentó la patente de invención en INAPI (No.3247-2014) se adjunta anexo n 2 con memoria descriptiva de la patente y el certificado de presentación

## 10. HITOS CRÍTICOS DEL PERÍODO

Hitos críticos	Fecha programada de cumplimiento	Cumplimiento (SI / NO)	Documentación de respaldo (indique en que nº de anexo se encuentra)
Patógenos aislados y caracterizados	Dic 2012	si	Anexo 1 primer y segundo informe de avance
Vacuna experimental formulada	Dic 2012	si	Anexo 1 primer y segundo informe de avance
Evaluación de la efectividad de la vacuna experimental en ambiente controlado	Dic 2013	si	Anexos 1, 2 y 3 tercer informe de avance
Escalamiento industrial de la vacuna realizado	Febrero 2014	si	Anexo 1 cuarto informe de avance
Valorización del escalamiento industrial realizado	Abril 2014	si	Anexo 4 cuarto informe de avance
Evaluación de la efectividad de la vacuna escalada en prueba de campo	Febrero 2015	no	Cumplimiento parcial, información en anexo n 1 de este informe
Expediente de registro entregado en SAG	Junio 2015	no	En proceso de autorización por SAG, documentación adjunta

**10.1. En caso de hitos críticos no cumplidos en el período, explique las razones y entregue una propuesta de ajuste y solución en el corto plazo.**

Si bien la presentación del dossier de registro está programada para junio de 2015, y no para este período, es poco probable que se pueda llegar a cumplir este objetivo.

Para poder presentar un expediente de registro ante el SAG, se necesitan 3 elementos principales.

1° Se debe tener un protocolo de producción de vacunas que cumpla con la normativa GMP de aseguramiento de la calidad del producto fabricado, en un laboratorio autorizado por el SAG.

2° Se debe tener un ensayo de campo realizado con 3 lotes de producción en el laboratorio GMP autorizado. Este estudio permite determinar la efectividad y seguridad de la formulación y la regularidad del proceso productivo, que no haya diferencia en los resultados por lote de producción.

3° Se debe contar con un estudio de estabilidad de los lotes de producción, esta debe ser realizada a temperatura de refrigeración y por un tiempo no menor a 6 meses. Esto determinará cuanto es la duración de la vacuna autorizada una vez comercializada.

Esto significa que como el laboratorio de producción no ha sido aún autorizado, no se han podido producir los 3 lotes de producción necesarios para realizar el ensayo de campo ni los ensayos de estabilidad del producto, necesarios para completar la información necesaria para el expediente de registro y por lo tanto es altamente probable que este objetivo sea cumplido durante este año, pero una vez finalizado el proyecto.

## 11. CAMBIOS EN EL ENTORNO

Indique si han existido cambios en el entorno que afecten el proyecto en los ámbitos tecnológico, de mercado, normativo y otros

En el tema normativo se han realizado cambios en la estructura del laboratorio necesarios para recibir la autorización del SAG como laboratorio productor, una vez obtenida la autorización se realizarán las dosis de vacunas necesarias para realizar nuevamente un estudio de campo aceptado por el Servicio

## 12. DIFUSIÓN

**12.1 Describa las actividades de difusión programadas durante el período:**

Fecha	Lugar	Tipo de Actividad	Nº participantes	Documentación Generada

**12.2 Describa las actividades de difusión realizadas durante el período:**

Fecha	Lugar	Tipo de Actividad	Nº participantes*	Documentación Generada*
29 agosto 2014	Los Angeles	Difusión en jornadas de innovación organizadas por CMV de los Angeles	100	Adjunto en anexos
2 diciembre de 2014	Santiago	XVIII congreso chileno de Medicina Veterinaria	100	Adjunto anexos
12 diciembre de 2014	Chillan	Taller "INNOVACIÓN Y EMPRENDIMIENTO AGROPECUARIO	50	ADJUNTO ANEXOS

\*Debe adjuntar en anexos material de difusión generado y listas de participantes

## 13. CONCLUSIONES

### 13.1 ¿Considera que los resultados obtenidos hasta la fecha permitirán alcanzar el objetivo general del proyecto?

**Objetivo general: Desarrollar e implementar una vacuna polivalente en base a nanovesículas, contra los principales patógenos causantes de mastitis en Chile**

En el anexo número 1 se puede observar los gráficos que reúne todos los datos experimentales obtenidos hasta la fecha, principalmente relacionados con la incidencia de mastitis en el periodo. El estudio demuestra que los animales de esta localidad presentan principalmente mastitis por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus uberis* y que no se observaron mastitis originadas por *E. coli*. Como se observa en los gráficos, luego del parto los animales vacunados mostraron un 15 y un 40% de disminución en los cuadros de mastitis comparado al grupo placebo en vacas y vaquillas respectivamente. Este excelente resultado, sin embargo fue disminuyendo considerablemente llegando a casi igualarse en los últimos muestreos. Este resultado puede indicar que sea necesaria una cuarta vacunación de los animales durante la lactancia. Indudablemente, se necesita tener todos los resultados para poder analizar el evento completo y sobre todo poder realizar un ensayo con un mayor número de animales, lo que permita generar un resultado estadísticamente más confiable. Considerando este resultado, lo mas probable es que los animales necesiten una cuarta dosis de la formulación para generar protección persistente en el caso de los patógenos gram +.

Paralelamente se está realizando un segundo ensayo de terreno en la zona central, con un número mayor de animales y en una región en la cual el mayor número de mastitis se produce por *E. coli*, para lo cual la formulación de la vacuna debería mostrar mejores resultados.

En cuanto a la implementación de la vacuna, dadas las modificaciones que ha solicitado el SAG al laboratorio, se ha retrasado la producción de los lotes de producción y el análisis de estabilidad de estos, necesarios para completar el expediente de registro, por lo que hasta el momento con los resultados que se tienen en el proyecto no se puede alcanzar el objetivo general del proyecto.

**13.2 ¿Considera que el objetivo general del proyecto se cumplirá en los plazos establecidos en el plan operativo?**

Dada la demora en la autorización del laboratorio por parte del SAG, es altamente probable que el objetivo general no sea cumplido en la fecha de término del proyecto, sin embargo se espera que esto se logre finalizando el año 2015.

**13.3 ¿Ha tenido dificultades o inconvenientes en el desarrollo del proyecto?**

Hemos tenido demora en la autorización por parte del SAG del laboratorio GMP, dado a que solicitaron modificaciones estructurales en el laboratorio, que necesitaron levantar nuevos recursos por parte de la unidad y la construcción de nuevos espacios necesarios para lograr el funcionamiento.

**13.4 ¿Cómo ha sido el funcionamiento del equipo técnico del proyecto y la relación con los asociados, si los hubiere?**

El equipo técnico ha funcionado de acuerdo a lo establecido.

El nuevo asociado al proyecto, la empresa NGenLabs S.A. quien reemplazó a comercializadora Crandon, se encuentra en proceso de validar los aportes al proyecto, sin embargo dado que se encuentra en una etapa final, los aportes serán en actividades relacionadas con esta última etapa, mas relacionadas con la elaboración del expediente de registro, los últimos ensayos de campo o las actividades de difusión del proyecto.

**13.5 En relación a lo trabajado en el período informado, ¿tiene alguna recomendación para el desarrollo futuro del proyecto?**

Actualmente el laboratorio se encuentra a la espera de la última visita técnica del SAG. Una vez autorizado el laboratorio se procederá a la elaboración de los 3 lotes de producción para ser testeados en terreno y poder completar la información necesaria en el dossier de registro del producto. Es altamente probable que estos plazos se cumplan una vez que el proyecto haya concluido.

**13.6 Mencione otros aspectos que considere relevante informar, (si los hubiere).**

Actualmente el proyecto se encuentra plenamente vigente pero con atraso debido a la autorización por parte el organismo regulatorio (SAG), una vez que se logre la autorización se generarán los lotes de producción necesarios para replicar el estudio en terreno. Para esto los animales ya se encuentran disponibles en el fundo Santa Sara para realizar un estudio con un n aproximado de 200 animales.

**14. ANEXOS**

Realice y enumere una lista de documentos adjuntados como anexos.

Anexo 1: Resultados del ensayo clínico en la localidad de Mafil, hasta la fecha

Anexo 2: Presentación de patente para vacuna de mastitis en INAPI y memoria de la patente

Anexo 3: Documentación del proceso de autorización del laboratorio ante el SAG

Anexo 4: Documentación difusión

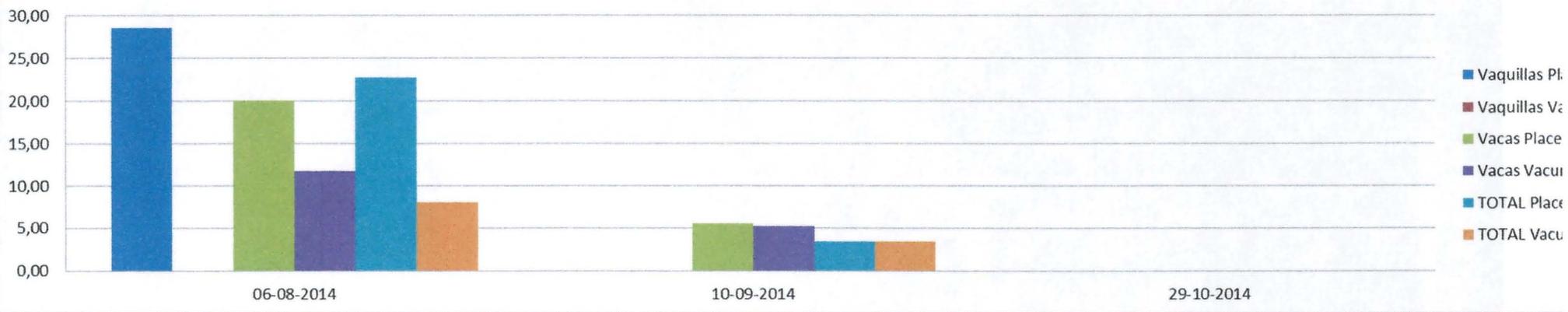
## **ANEXO 1**

**Tabla maestra con los resultados del ensayo clínico  
en la localidad de Mafil**

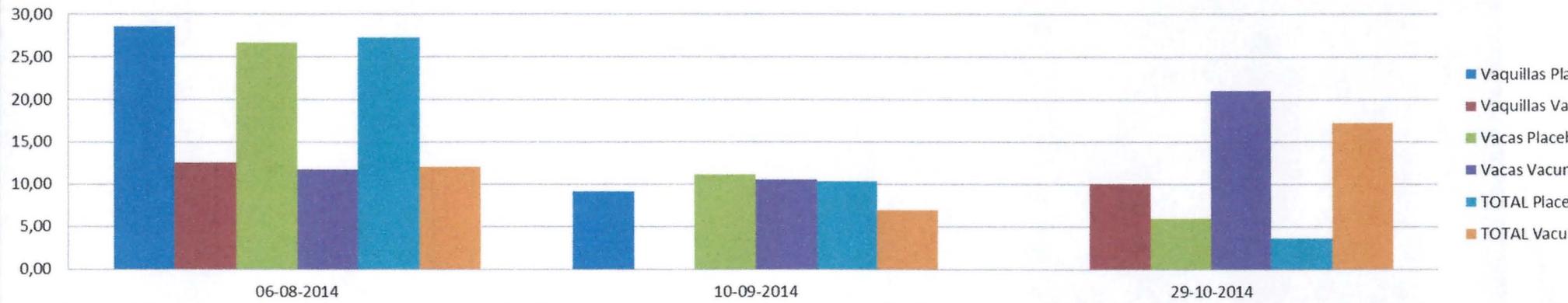
# Graficos resultados estudio clínico en localidad de Mafil

- Estudio muestra resultados de los muestreos realizados a los animales después del parto.
- A los 10 días post parto (6 de agosto) se observa un alto número de vacas y vaquillas placebo con infecciones intramamarias, las que fueron disminuyendo en los posteriores muestreos hasta igualar y representar un menor porcentaje comparadas con los animales vacunados.

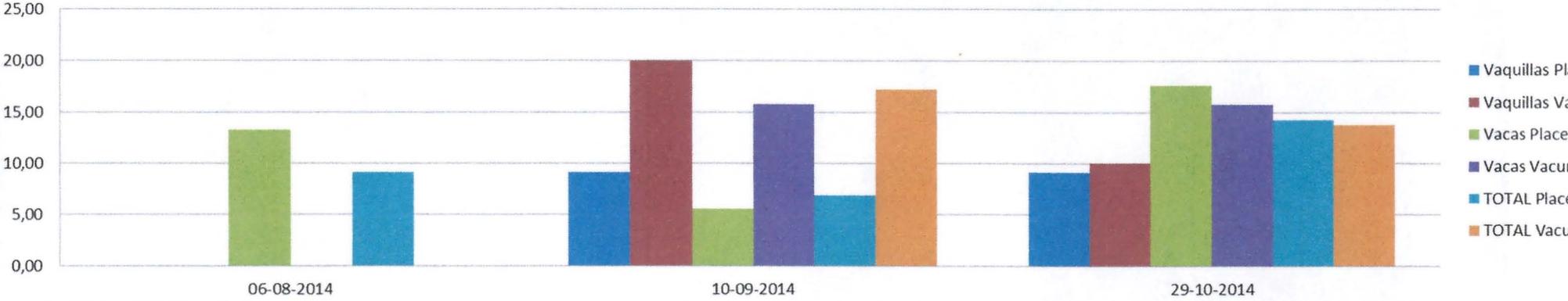
### Mastitis clínica predial



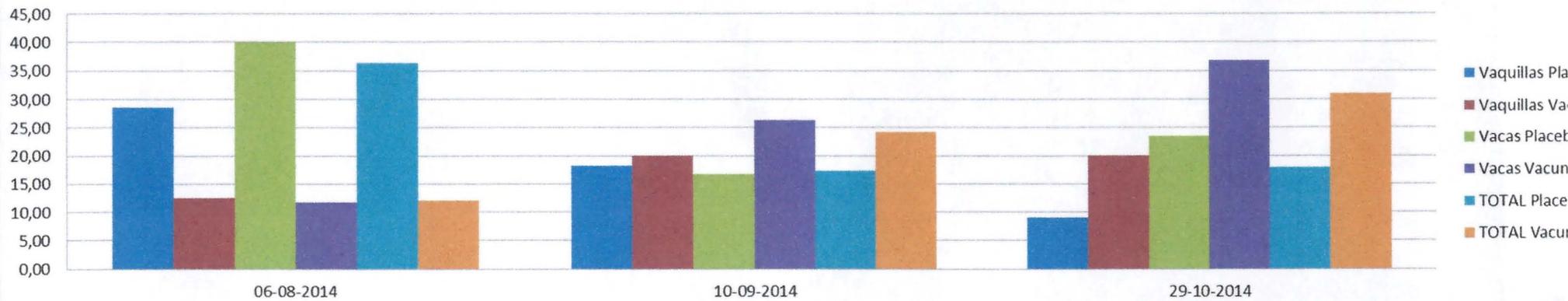
### Mastitis clínica laboratorio



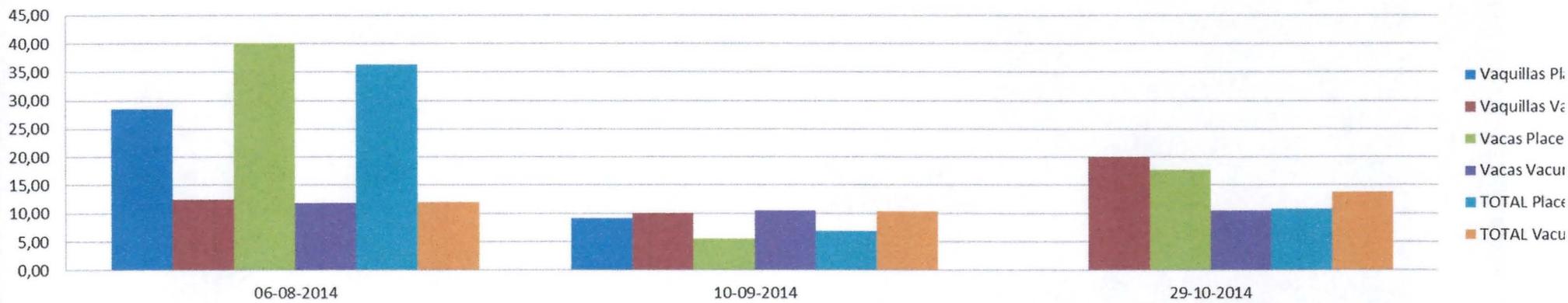
### Mastitis subclínica



### Total infecciones intramamarias



### Neoinfecciones intramamarias



## **ANEXO 2**

**Presentación de patente para vacuna de mastitis en  
INAPI y memoria de la patente**

## FPI - 40

## SOLICITUD DE REGISTRO DE PATENTES

12	TIPO DE SOLICITUD	PRIORIDAD		DOCUMENTOS ACOMPAÑADOS	
		<input checked="" type="checkbox"/> INVENCIÓN	31 N° _____	<input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN	<input type="checkbox"/> LISTADO DE SECUENCIAS
		<input type="checkbox"/> MODELO DE UTILIDAD	32 FECHA ____   ____   ____	<input checked="" type="checkbox"/> MEMORIA DESCRIPTIVA	<input type="checkbox"/> CERTIFICADO DEPOSITO MATERIAL BIOLÓGICO
		<input type="checkbox"/> DISEÑO INDUSTRIAL	33 PAIS _____	<input checked="" type="checkbox"/> PLIEGO DE REIVINDICACIONES	<input type="checkbox"/> DIVULGACIÓN INOCUA
		<input type="checkbox"/> DIBUJO INDUSTRIAL	31 N° _____	<input checked="" type="checkbox"/> DIBUJOS	<input type="checkbox"/> TRADUCCIÓN SOLICITUD INTERNACIONAL PCT
		<input type="checkbox"/> ESQUEMA DE TRAZADO O TOPOGRAFÍA DE CIRCUITOS INTEGRADOS	32 FECHA ____   ____   ____	<input type="checkbox"/> PODER	<input type="checkbox"/> INFORME DE BUSQUEDA PCT
		<input type="checkbox"/> DIVISIONAL N° SOLICITUD ORIGEN	33 PAIS _____	<input type="checkbox"/> CESION	<input type="checkbox"/> EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL PCT
			31 N° _____	<input type="checkbox"/> DOCUMENTO(S) DE PRIORIDAD	
			32 FECHA ____   ____   ____		
			33 PAIS _____		
			31 N° _____		

PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

CAPÍTULO I CAPÍTULO II 

86	N° SOLICITUD INTERNACIONAL PCT:	FECHA: ____   ____   ____
87	N° PUBLICACIÓN INTERNACIONAL PCT:	FECHA: ____   ____   ____
51	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)	
54	<b>TÍTULO O MATERIA DE LA SOLICITUD</b> Vacuna subunitaria, polivalente altamente inmunogénica contra mastitis en mamíferos, de una formulación que comprende mezcla de fragmentos de pared y membranas celular y pequeños liposomas originados desde la membrana celular de los patógenos seleccionados de Staphylococcus aureus, Escherichia coli y Streptococcus uberis, donde dichos fragmentos de pared celular y membranas liberan elementos intracelulares inmuoestimulantes tales como proteínas de membrana, lipopolisacárido, peptidoglicano, exo	

71	<b>SOLICITANTE</b>	Apellido Paterno, Apellido Materno, Nombre o Razón Social	UNIVERSIDAD DE CHILE
RUT:	DIRECCIÓN (Calle, Número)		SEXO
	TIPO	CIUDAD	REGIÓN
	1: Persona Natural 2: Inst. Investigación 3: Universidad 4: Otra persona Jurídica		PAIS CHILE
	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	E-MAIL	TELÉFONO
			<input type="checkbox"/> 1: Masculino 2: Femenino

72	<b>INVENTOR O CREADOR</b>	Apellido Paterno, Apellido Materno, Nombre o Razón Social	LAPIERRE ACEVEDO, Lisette Nicole
RUT:	DIRECCIÓN (Calle, Número)		SEXO
	TIPO	CIUDAD	REGIÓN
	1: Persona Natural 2: Inst. Investigación 3: Universidad 4: Otra persona Jurídica		PAIS CHILE
	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	E-MAIL	TELÉFONO
			<input type="checkbox"/> 1: Masculino 2: Femenino

74	<b>REPRESENTANTE</b>	Apellido Paterno, Apellido Materno, Nombre o Razón Social	ESTUDIO FEDERICO VILLASECA Y CIA.
RUT:	DIRECCIÓN (Calle, Número)		SEXO
	CIUDAD	REGIÓN RM	PAIS CHILE
	E-MAIL	TELÉFONO	
			<input type="checkbox"/> 1: Masculino 2: Femenino

De conformidad con el Art. 44 de la Ley N° 19.039 sobre Propiedad Industrial, declaro/declaramos que los datos consignados en este formulario son verdaderos

N° DE PODER  
(N° de Custodia Inapi)

30778

USO EXCLUSIVO INAPI  
RECEPCIÓN

Fecha	N° Solicitud
Fecha Publicación	
N° de Registro	Fecha de Registro

## ANEXO SOLICITUD DE PATENTES OTRO/S, SOLICITANTE/S, INVENTOR/ES, Y OTRA/S PRIORIDAD/ES

### PRIORIDAD

31	N°	_____
32	FECHA	__   __   __
33	PAIS	_____

31	N°	_____
32	FECHA	__   __   __
33	PAIS	_____

31	N°	_____
32	FECHA	__   __   __
33	PAIS	_____

<b>71</b>	<b>SOLICITANTE</b>	Apellido Paterno, Apellido Materno, Nombre o Razón Social			
RUT:		DIRECCIÓN (Calle, Número)			<b>SEXO</b>
<b>TIPO</b> 1: Persona Natural 2: Inst. Investigación 3: Universidad 4: Otra persona Jurídica		CIUDAD	REGIÓN	PAIS	1: Masculino 2: Femenino <input type="checkbox"/>
		E-MAIL	TELÉFONO		
<b>71</b>	<b>SOLICITANTE</b>	Apellido Paterno, Apellido Materno, Nombre o Razón Social			
RUT:		DIRECCIÓN (Calle, Número)			<b>SEXO</b>
<b>TIPO</b> 1: Persona Natural 2: Inst. Investigación 3: Universidad 4: Otra persona Jurídica		CIUDAD	REGIÓN	PAIS	1: Masculino 2: Femenino <input type="checkbox"/>
		E-MAIL	TELÉFONO		
<b>71</b>	<b>SOLICITANTE</b>	Apellido Paterno, Apellido Materno, Nombre o Razón Social			
RUT:		DIRECCIÓN (Calle, Número)			<b>SEXO</b>
<b>TIPO</b> 1: Persona Natural 2: Inst. Investigación 3: Universidad 4: Otra persona Jurídica		CIUDAD	REGIÓN	PAIS	1: Masculino 2: Femenino <input type="checkbox"/>
		E-MAIL	TELÉFONO		
<b>72</b>	<b>INVENTOR O CREADOR</b>	Apellido Paterno, Apellido Materno, Nombre o Razón Social <b>SÁENZ ITURRIAGA, Leonardo Enrique</b>			
RUT:		DIRECCIÓN (Calle, Número)			<b>SEXO</b>
<b>TIPO</b> 1: Persona Natural 2: Inst. Investigación 3: Universidad 4: Otra persona Jurídica		CIUDAD	REGIÓN	PAIS <b>CHILE</b>	1: Masculino 2: Femenino <input type="checkbox"/>
		E-MAIL	TELÉFONO		
<b>72</b>	<b>INVENTOR O CREADOR</b>	Apellido Paterno, Apellido Materno, Nombre o Razón Social			
RUT:		DIRECCIÓN (Calle, Número)			<b>SEXO</b>
<b>TIPO</b> 1: Persona Natural 2: Inst. Investigación 3: Universidad 4: Otra persona Jurídica		CIUDAD	REGIÓN	PAIS	1: Masculino 2: Femenino <input type="checkbox"/>
		E-MAIL	TELÉFONO		
<b>72</b>	<b>INVENTOR O CREADOR</b>	DIRECCIÓN (Calle, Número)			
RUT:		Apellido Paterno, Apellido Materno, Nombre o Razón Social			<b>SEXO</b>
<b>TIPO</b> 1: Persona Natural 2: Inst. Investigación 3: Universidad 4: Otra persona Jurídica		CIUDAD	REGIÓN	PAIS	1: Masculino 2: Femenino <input type="checkbox"/>
		E-MAIL	TELÉFONO		
<b>72</b>	<b>INVENTOR O CREADOR</b>	Apellido Paterno, Apellido Materno, Nombre o Razón Social			
RUT:		DIRECCIÓN (Calle, Número)			<b>SEXO</b>
<b>TIPO</b> 1: Persona Natural 2: Inst. Investigación 3: Universidad 4: Otra persona Jurídica		CIUDAD	REGIÓN	PAIS	1: Masculino 2: Femenino <input type="checkbox"/>
		E-MAIL	TELÉFONO		



HOJA TÉCNICA (RESUMEN)

(12) TIPO DE SOLICITUD

INVENCIÓN	X	MODELO DE UTILIDAD		(51) Int. Cl.	
-----------	---	--------------------	--	---------------	--

(21) Número de Solicitud		
--------------------------	--	--

(22) Fecha de Solicitud	28	11	2014
-------------------------	----	----	------

(30) Número de Prioridad (País, N° y Fecha)

(72) Nombre Inventor(es) (Incluir Dirección)
1) SÁENZ ITURRIAGA, Leonardo Enrique, ENTRE OTRO

(71) Nombre Solicitante (Incluir Dirección y Teléfono)
UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE CHILE,

(74) Representante (Incluir Dirección y Teléfono)
ESTUDIO FEDERICO VILLASECA Y COMPAÑÍA

(54) Título de la Invención (Máximo 330 caracteres)
Vacuna subunitaria, polivalente altamente inmunogénica contra mastitis en mamíferos, de una formulación que comprende mezcla de fragmentos de pared y membranas celular y pequeños liposomas originados desde la membrana celular de los patógenos seleccionados de Staphylococcus aureus, Escherichia coli y Streptococcus uberis, donde dichos fragmentos de pared celular y membranas liberan elementos intracelulares inmunoestimulantes tales como proteínas de membrana, lipopolisacárido, peptidoglicano, exo

(57) Resumen (Máximo 1600 caracteres)
Vacuna subunitaria, polivalente altamente inmunogénica contra mastitis en mamíferos, de una formulación que comprende mezcla de fragmentos de pared y membranas celular y pequeños liposomas originados desde la membrana celular de los patógenos seleccionados de Staphylococcus aureus, Escherichia coli y Streptococcus uberis, donde dichos fragmentos de pared celular y membranas liberan elementos intracelulares inmunoestimulantes tales como proteínas de membrana, lipopolisacárido, peptidoglicano, exo

## **ANEXO 3**

### **Documentación del proceso de autorización del laboratorio ante el SAG**

## **ANEXO 4**

### **Documentación difusión**

**LUNES 1 DE DICIEMBRE**

Hora	Medicina Animales Compañía SALÓN MANQUEHUE	Medicina de la Conservación SALÓN PARQUE	Enfermedades Zoonóticas SALÓN POLO	Producción Animal SALÓN FARELLONES	Medicina de Equinos SALÓN ANDES
8:00-8:55	ACREDITACIÓN				
9:00-9:25	BIENVENIDA				
9:30-9:55	<b>Stacey Schultz-Cherry, CEIRS St Jude Children's Research Hospital</b> Investigación y vigilancia de Influenza. SALÓN MANQUEHUE				
10:00-10:25					
10:30-10:55	CAFÉ				
11:00-11:25	Mark Papich, NCSU Farmacología del Dolor	Miguel Bueno, Buinzo. Bienestar animal en colecciones de fauna salvaje en cautividad	Romy Weinborn, UST Talca. Brucelosis canina en perros callejeros	Sonia Barriá, CORFO Diversificación acuícola en Chile	Andrés Smetana, U. Buenos Aires Colapso dinámico de la vía respiratoria alta en el equino de alta exigencia
11:30-11:55		Mauricio Fabry, Parque Metropolitano. Programas de Conservación de Fauna Nativa del Zoológico Nacional de Chile	Angel Oñate, U. de Concepción. Vacunas de nueva generación para <i>Brucella abortus</i>	Liesbeth Van Der Meer, OCEANA. Crisis pesquera, nadando contra la corriente	
12:00-12:25		Martín Zordán, ALPZA. Zootecnia y Acuarios en Latinoamérica: Embajadas de Biodiversidad	GZO-1 GZO-2	Marcelo Araneda, Aquainnovo Bio-economía aplicada a sistemas productivos animales y acuáticos	
12:30-14:25	ALMUERZO				
14:30-14:55	Pablo Otero, UBA Manejo del dolor en el paciente hospitalizado. Uso de bloqueos neuroaxiales y periféricos	Alejandro R. Vila, Wildlife Conservation Society. Especies, espacios y áreas marinas protegidas. Un desafío para la Patagonia	Patricio Retamal, U. de Chile. La fauna silvestre como reservorio de <i>Salmonella enterica</i>	Simposio Internacional: Genética Animal en la Era Genómica José Manuel Yáñez, U. de Chile. Introducción. Scott Newman, Genus plc-ABS. Genetic improvement in the real world Ross Houston, The Roslin Institute – U. of Edinburgh. Application of genomics to selective breeding for disease resistance	Andrés Smetana, U. Buenos Aires. Afecciones de la vía respiratoria baja y su relación con el rendimiento atlético
15:00-15:25		Max Bello, Desafíos de proteger a la especie que más tiempo ha habitado el planeta: los tiburones	Galia Ramirez, U. de Chile. Las enfermedades zoonóticas desatendidas		
15:30-15:55		MCO-5 MCO-8	GZO-3 GZO-4 GZO-12		
16:00-16:55	CAFÉ + POSTERS. TERRAZA DE LAS COLUMNAS				
17:00-17:25	MO-1 MO-2	Daniel Gonzalez-Acuña, U. de Concepción. El ser humano, los pingüinos y los patógenos en el territorio antártico.	Fernando Fredes, U. de Chile <i>Cryptosporidium</i> , un patógeno zoonótico re-emergente en Chile y en el mundo. Nuevos antecedentes	PO-1 PO-2 PO-3 PO-4	Oscar Peralta, U. de Chile Factores que determinan el éxito en el uso de células madre mesenquimales para terapia regenerativa en la patología osteoarticular.
17:30-17:55	Hedio Bustamante, UACH Mecanismos moleculares en la transición de dolor agudo a crónico	MCO-6 MCO-7	Rodrigo Fuentes, MINSAL Riesgo de Chile frente a la introducción de zoonosis emergentes		
18:00-18:25	Mariela Goich, RAV-UCH Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático	Paulo Corti, UACH Hábitat, patógenos, y genética: consideraciones para el manejo y conservación del huemul			
18:30-18:55	INAGURACIÓN/COCKTAIL				

**MARTES 2 DE DICIEMBRE**

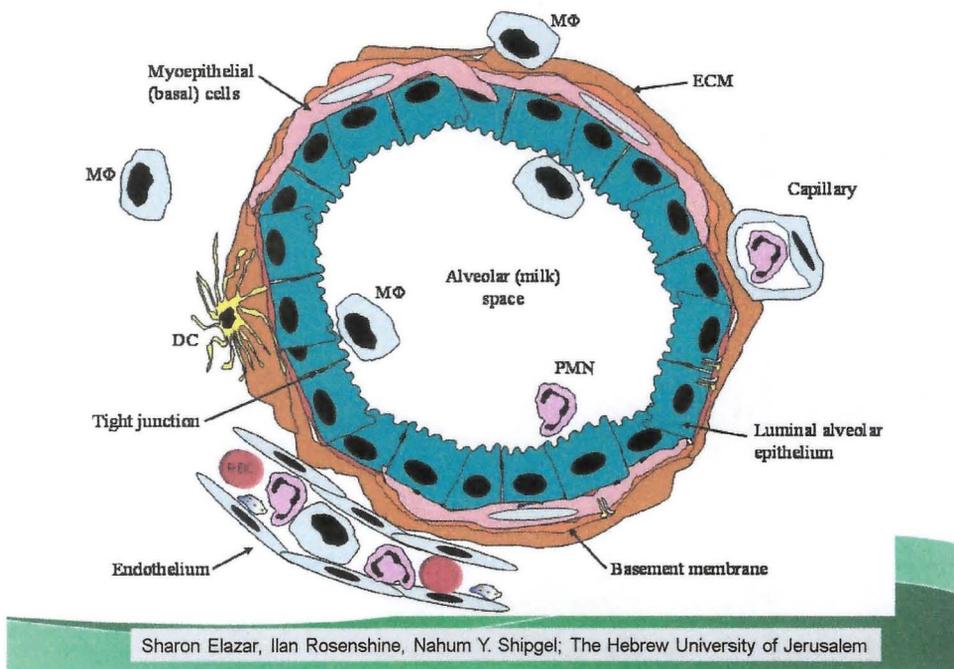
Hora	Medicina Animales Compañía SALÓN MANQUEHUE	Medicina de la Conservación SALÓN PARQUE	Inocuidad alimentaria SALÓN POLO	Producción Animal SALÓN FARELLONES	Gestión Sanitaria SALÓN ANDES
9:00-9:25	Mark Papich, NCSU Farmacología Antibióticos	Nicole Gottdenker, U. of Georgia. Cambios antropogénicos y las enfermedades de la fauna silvestre	Michel Leporatti, ACHIPIA. Nuevos desafíos de la inocuidad alimentaria	Sergio García, U. de Sidney. Oportunidades para aumentar la eficiencia de los sistemas lecheros a través de la automa- tización y robótica.	Julio Pinto, FAO. Rol de FAO en el desarrollo y gestión de proyectos de salud animal a nivel internacional
9:30-9:55			Jaime Labbé, Productos Fernández Desarrollando compromiso y confianza en la cadena de alimentos		Leopoldo Stuardo, OIE. La gobernanza de los Servicios Veterinario, pilar fundamental de una estrategia sanitaria
10:00-10:25		Constanza Napolitano, U. de Chile. Patógenos emergentes y ambientes perturbados: Detec- ción molecular en la interfase animales domésticos-silvestres	GZO-9 GZO-10	Alejandro Castillo, UC Davis. Manejo de Acidosis en ganado bovino lechero	Jonathan Rushton, RVC. La importancia del comportamien- to humano en la epidemiología de las enfermedades animales
10:30-10:55	CAFÉ				
11:00-11:25	MO-3 MO-4 MO-5 MO-6	Eduardo Silva, UNAB. Planificación basada en evidencia para la conservación de mamíferos amenazados	Arturo Anadón, U. Complutense de Madrid Residuos de medicamentos veterinarios y riesgos para la salud pública	Alejandro Castillo, UC Davis (Continuación)	GZO-5 GZO-6
11:30-11:55		MCO-1 MCO-2 MCO-3 MCO-4	Betty San Martin, U. de Chile. Buenas prácticas del uso de Fármacos en Animales de producción y su relación con la Inocuidad de alimentos	Sergio García, U. de Sidney. Intensificación de producción lechera en base a la utilización de forraje	Hernán Rojas, CERES BCA. Gestión sanitaria estratégica
12:00-12:25	Sonia Anticevic, U. de Chile Indicaciones terapéuticas para el pioderma canino por <i>Staphylococcus pseudintermedius</i>		GZO-11 GZO-13		Jonathan Rushton, RVC. Logrando una balance entre las pérdidas económicas en producción y nuestra reacción a la presencia de una enfermedad – que es el rol del sacrificio y la indemnización?
12:30-14:25	ALMUERZO				
14:30-14:55	Heloisa Juten U. Federal Rural de Río de Janeiro Evaluación clínica y quirúrgica del Felino Hipertiroideo Casos clínicos y quirúrgicos de desordenes de la micción en gatos	Taller "Desafíos de la investi- gación en el manejo y conser- vación de fauna silvestre en Chile" Maximiliano Sepúlveda, AMEVEFAS Introducción Paul Cross, NRMS Center. Connecting research and managment of wildlife disease around Yellowstone.	Lisette Lapiere, U. de Chile Resistencia a los antimicro- bianos en bacterias patógenas aisladas de alimentos.	Marcos Muñoz, U de Concep- ción. Patobiología de la mastitis bovina, nuevas respuestas para una vieja enfermedad.	GZO-7 GZO-8
15:00-15:25			Rolando Gonzalez, 3M Food Safety Programas de monitoreo ambiental en plantas de proceso		Fernando Flores, Novartis. El rol de la industria farmacéuti- ca en la producción de proteína animal
15:30-15:55			Leonardo Saénz, U. de Chile. Estrategias inmunológicas para el control de la mastitis bovina	Marcela Lara, SERNAPESCA. Control de Caligidosis en Chile	
16:00-16:55	CAFÉ + POSTERS. TERRAZA DE LAS COLUMNAS				
17:00-17:25	Rodrigo Tardón, U. de Concep- ción Evaluando un fondo de ojo anormal Tratando de curar una queratitis rebelde	Continuación Taller "Desafíos de la investigación en el manejo y conservación de fauna silvestre en Chile". Javier Simonetti, U. de Chile. Carlos Valdovinos, Tribunales Ambientales. Alejandra Figueroa, Ministerio del Medio Ambiente. Claudio Ternicier, Subsecretario Ministerio de Agricultura.	Fernando Sampedro, U. of Minnesota Herramientas para la priorización y evaluación de riesgos alimentarios	PO-5 P06 PO-7 P8 PO-9 PO-10 PO-11 PO-12	Alicia Gallardo, Sernapesca- Rolando Ibarra, Intesal. Estudio de caso I: Gestión Sanitaria en animales acuáticos. Gonzalo Mena (Agrosuper). Estudio de caso II: Gestión Sanitaria en animales terrestres
18:00-18:25	Loreto Muñoz, U. de Chile Abordaje clínico del gato geriátrico		Workshop Cierre Fondef		Jonathan Rushton (RVC)- Julio Pinto (FAO). Síntesis de estudios de caso
18:30-18:55					
19:00-19:55	Comunicación Resumen Encuentro Universidades-Colegio Médico Veterinario de Chile, SALÓN MANQUEHUE				



## Estrategias inmunológicas para el control de Mastitis

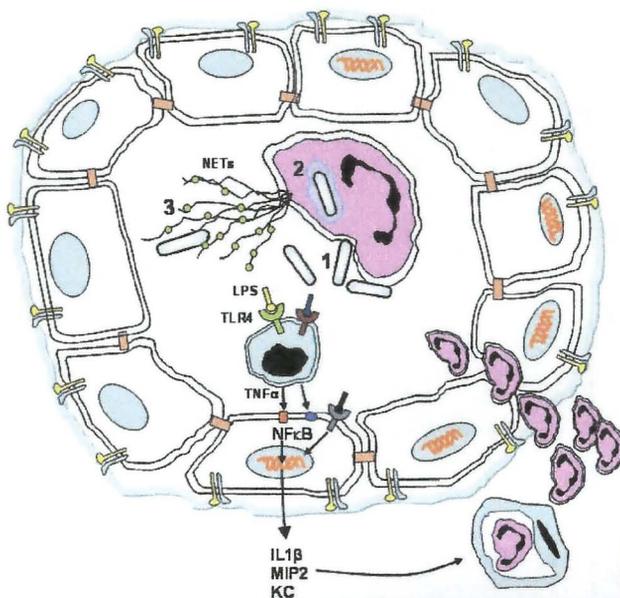
Dr. Leonardo Sáenz Iturriaga  
Laboratorio de Vacunas Veterinarias  
Facultad de Ciencias veterinarias y Pecuarias  
Universidad de Chile





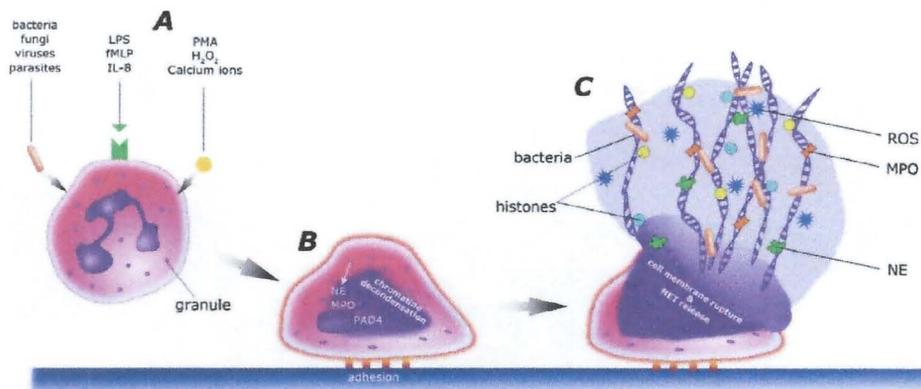
## Mecanismos de defensa

- Cuatro clases de inmunoglobulinas (Ig) han sido descritas en la glándula mamaria, IgA, IgE, IgG (IgG1, IgG2) e IgM (Butler, 1986)
- IgA, antiadhesividad, de producción local.
- IgG opsonizante y en elevada concentración en la leche.
- Celulas somaticas: Macrofagos, linfocitos y neutrofilos.
- En infección aumenta el numero de neutrofilos en glandula, con actividad fagocitica.
- Macrofagos alveolares son criticos en la señalización inmune, mientras que los neutrofilos son esenciales en el control y eliminación bacteriana.



Sharon Elazar, Ilan Rosenshine, Nahum Y. Shpigel; The Hebrew University of Jerusalem

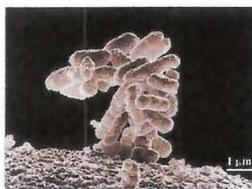
## Netosis



Marcin Zawrotniak and Maria Rapala-Kozik, 2013

## Control de una infección bacteriana

- Un efectivo control de una infección bacteriana depende de 2 fuerzas opuestas
  - Mecanismos específicos e inespecíficos de defensa en el hospedero.
  - Expresión de factores de virulencia responsables de sobrevivida y proliferación.
- La mayoría de los patógenos se limitan a proliferar en mucosa o necesitan transitar a través de ella para causar la enfermedad.
- La presencia de inmunidad local juega un rol fundamental.



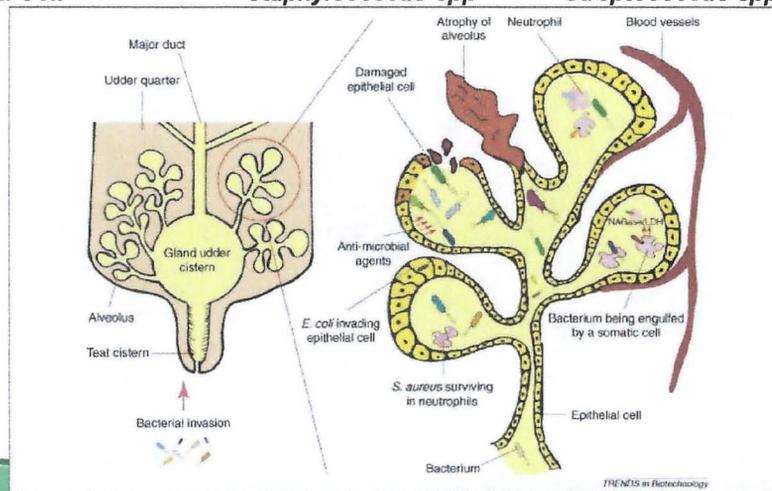
*E. coli*

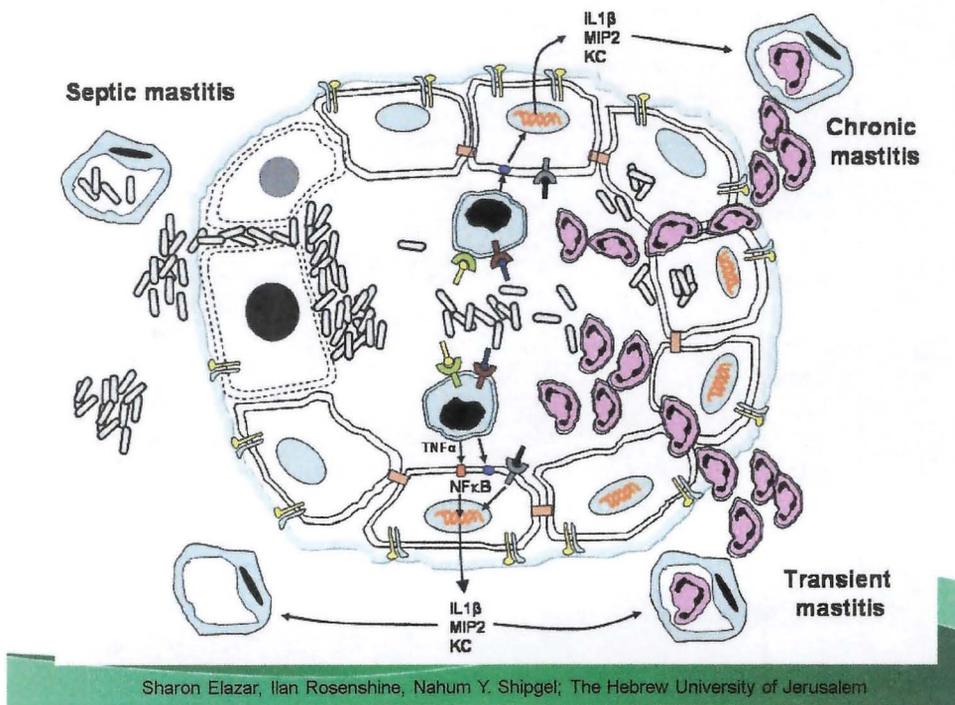


*Staphylococcus spp*

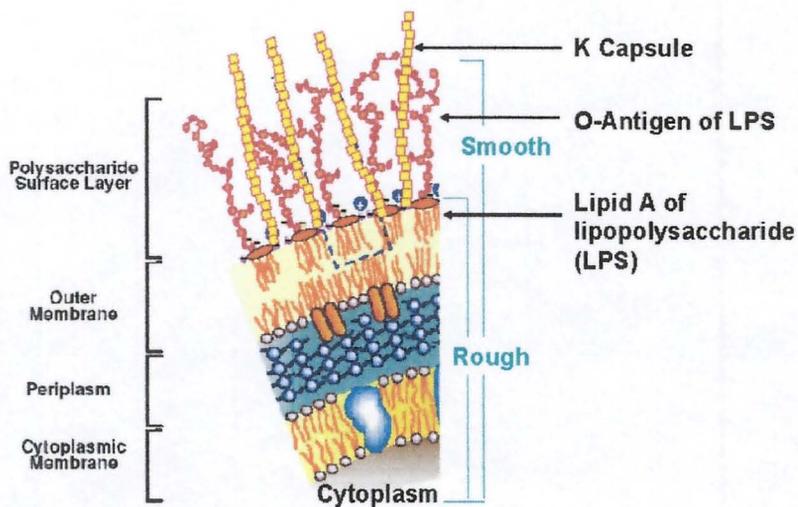


*Streptococcus spp*



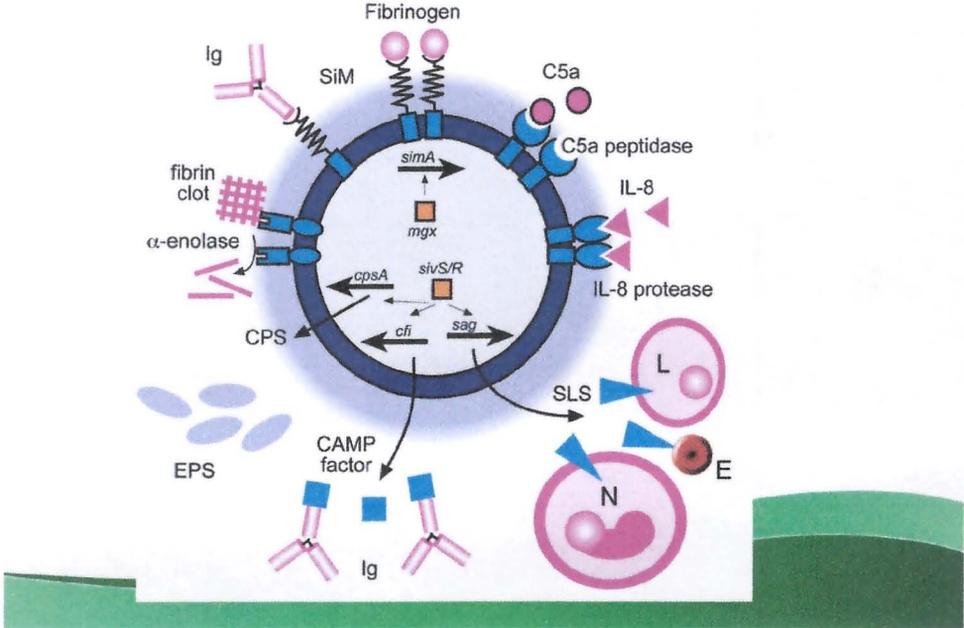


### *E. coli*



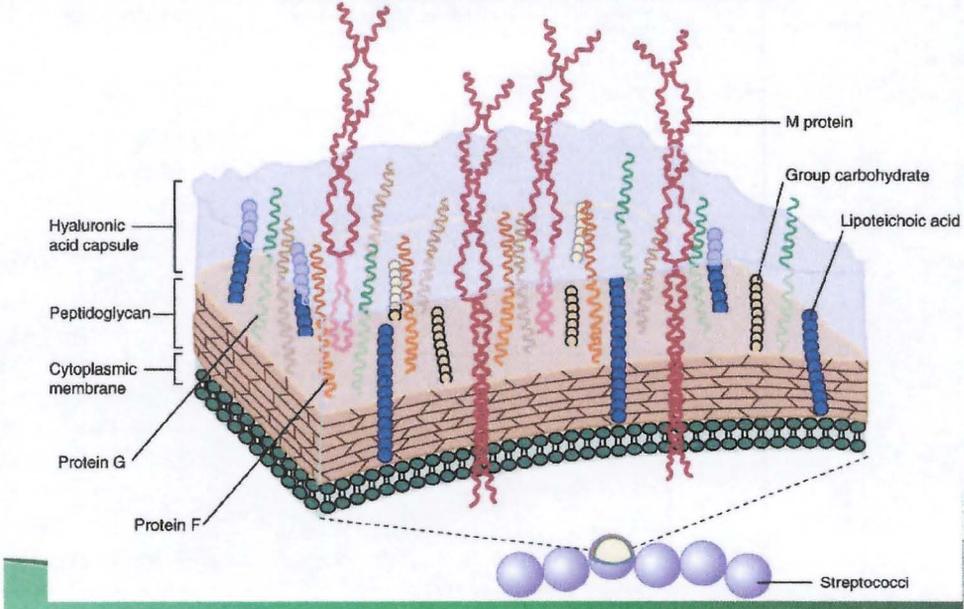
Journal of Endotoxin Research, Vol. 7, No. 3, 2001

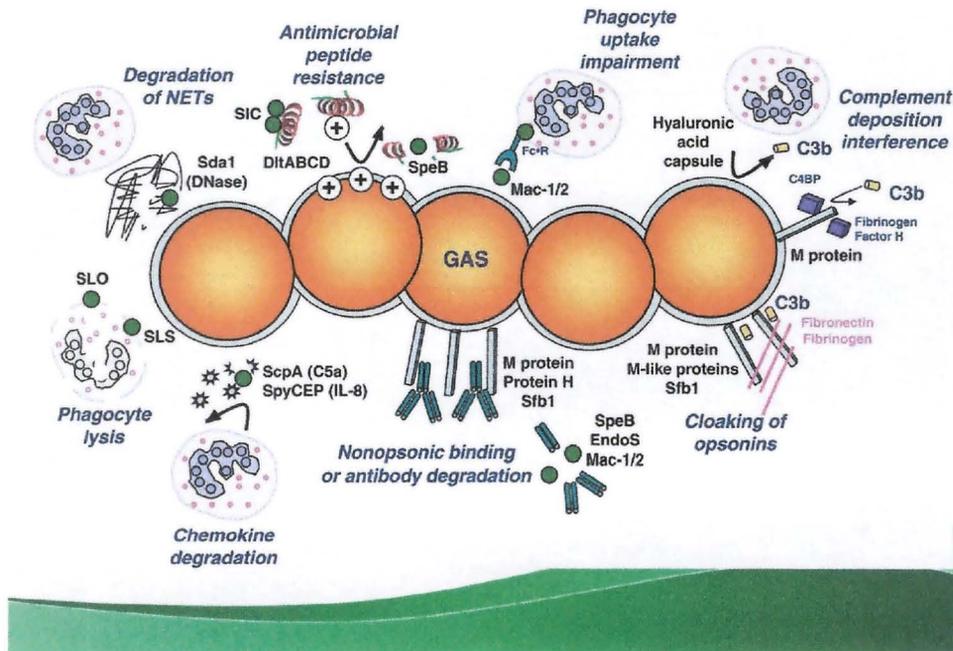
### *S. Aureus*



### *Streptococcus spp.*

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.





## A considerar

- La defensa contra bacterias encapsuladas depende de la capacidad fagocítica de neutrófilos.
- La presencia de IgGs anti polisacárido capsular gatilla los mecanismos por los cuales se identifica y fagocita a la bacteria por opsonización.
- Sin embargo los polisacáridos capsulares generan respuestas inmunes T independientes en las que solamente de manera transiente se produce IgM e IgG, su inmunogenicidad es limitada y normalmente no se produce memoria inmunológica.

## Clases de vacunas utilizadas

- Vacunas inactivadas: organismos enteros que han sido inactivados para prevenir su multiplicación *in vivo*, pero que retengan su inmunogenicidad.
  - La inactivación se produce generalmente usando calor (lo menos usado) o sustancias químicas (formaldehído).
  - El procedimiento afecta la inmunogenicidad de los epitopes.
  - Baja inmunidad celular y baja memoria
  - Múltiples dosis requeridas con alto número de microorganismos.
  - Alto grado de seguridad.
  - Bajo costo y grado de desarrollo.
  - Existen otras alternativas de inactivación actualmente en evaluación



## Vacuna polivalente contra mastitis

**FIA PYT 0055-2012**

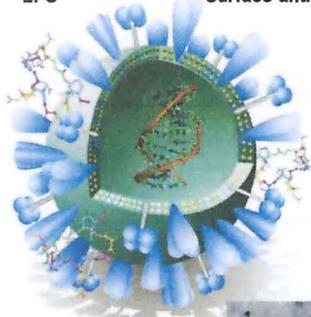
## Laboratorio de Vacunas Veterinarias



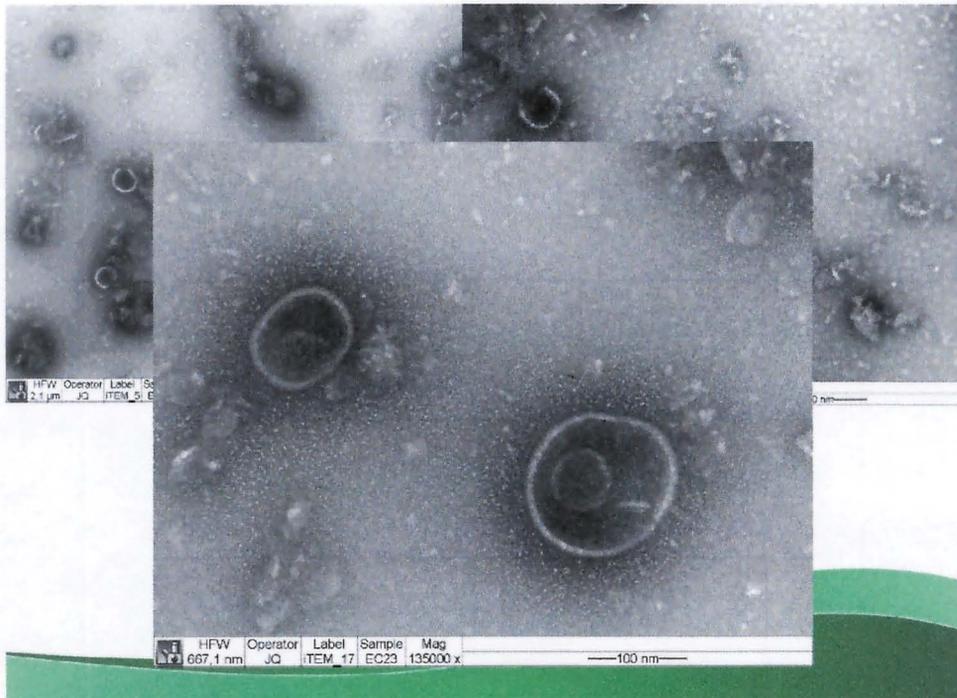
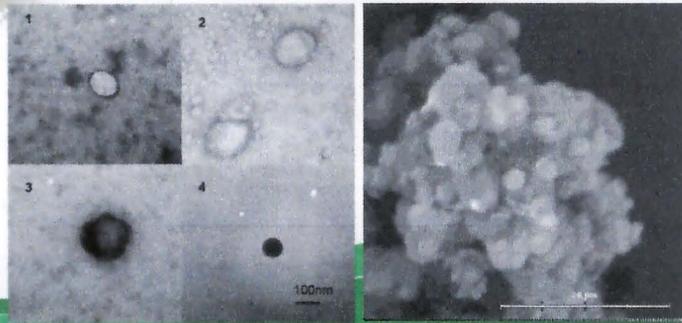
### Cepas de trabajo

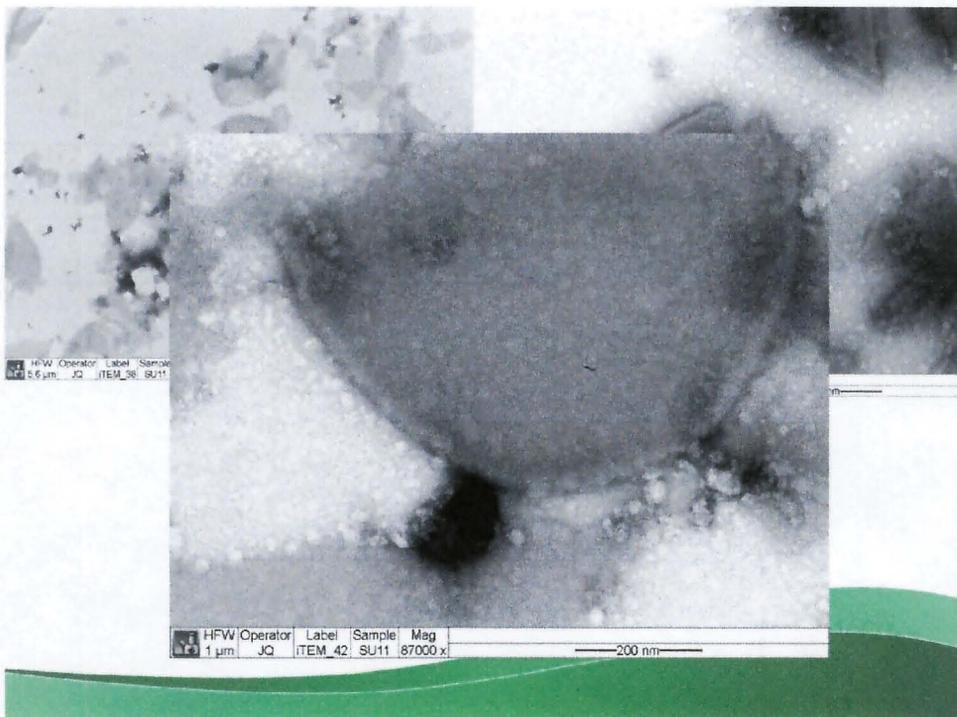
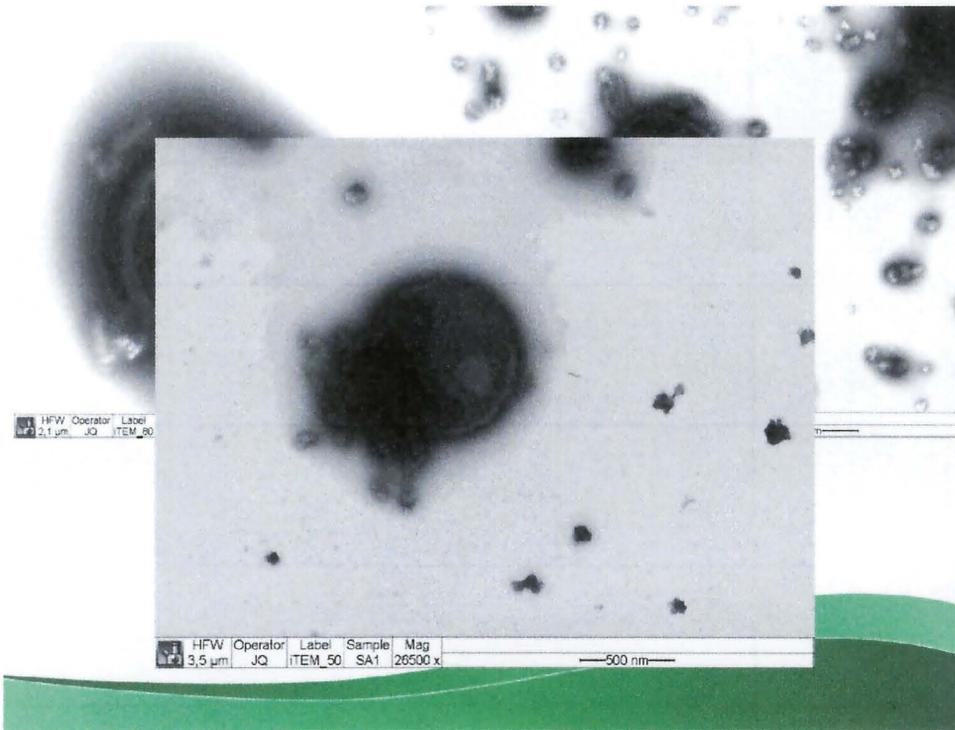
- Cepas de ***E. coli*** : hly<sub>A</sub>, lpf, eae, sfa, pap and efa1.
- Cepas de ***S. aureus*** : clfA, fnbP, cap 5, cap 8, A-hemicaA, mecA and nuc.
- Cepas de ***St. Uberis*** : cpn60, cfu, skc/pauA, suam, hasA, hasb, hasC, gapC, oppF and lbp.

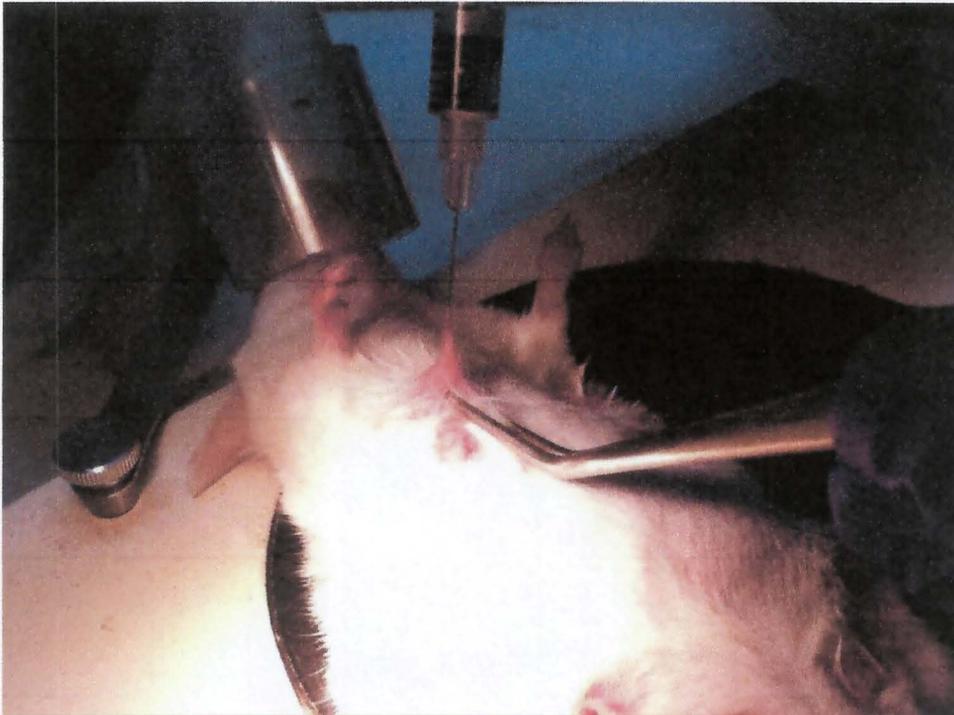
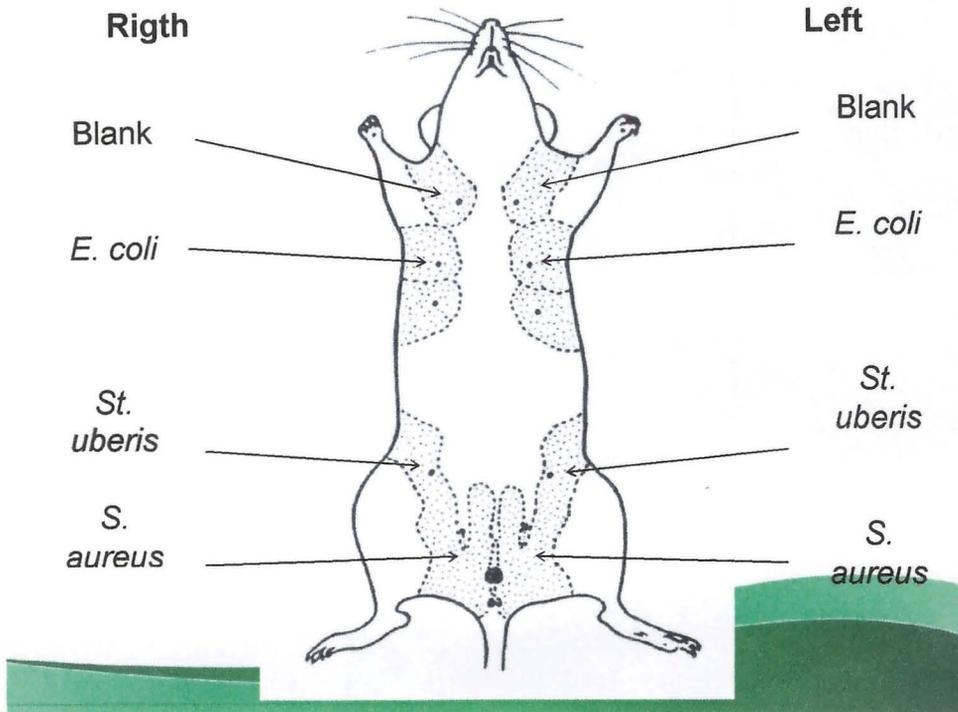
LPS Surface antigens



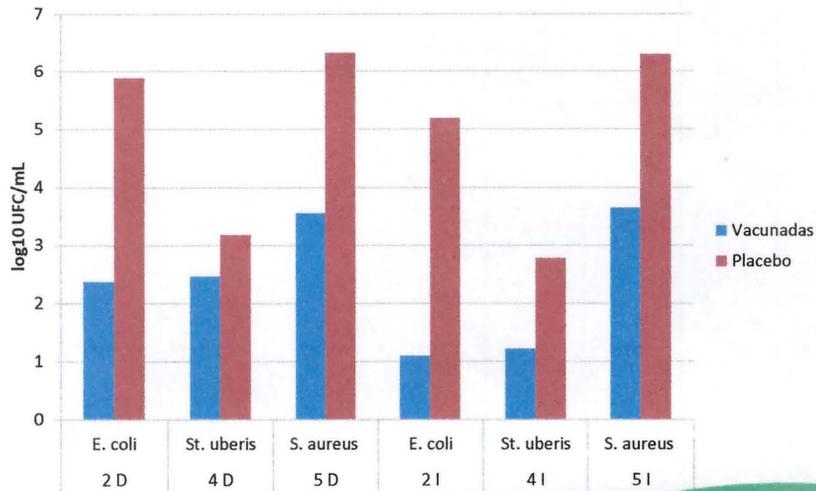
Capsule



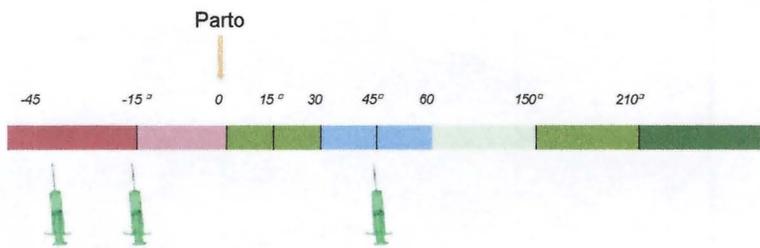




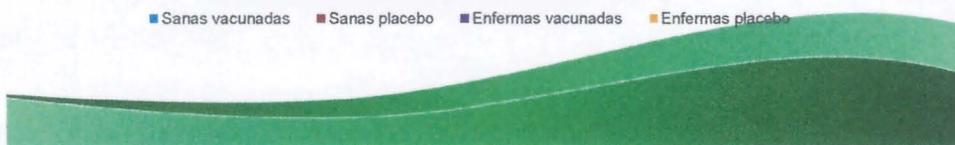
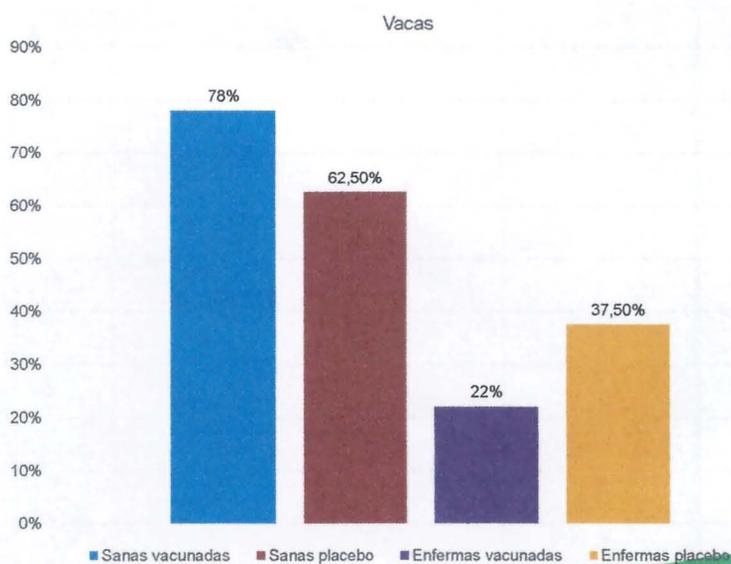
Cantidad (UFC/mL) de *E. coli*, *St. uberis* y *S. aureus* desde glándula mamaria post-desafío

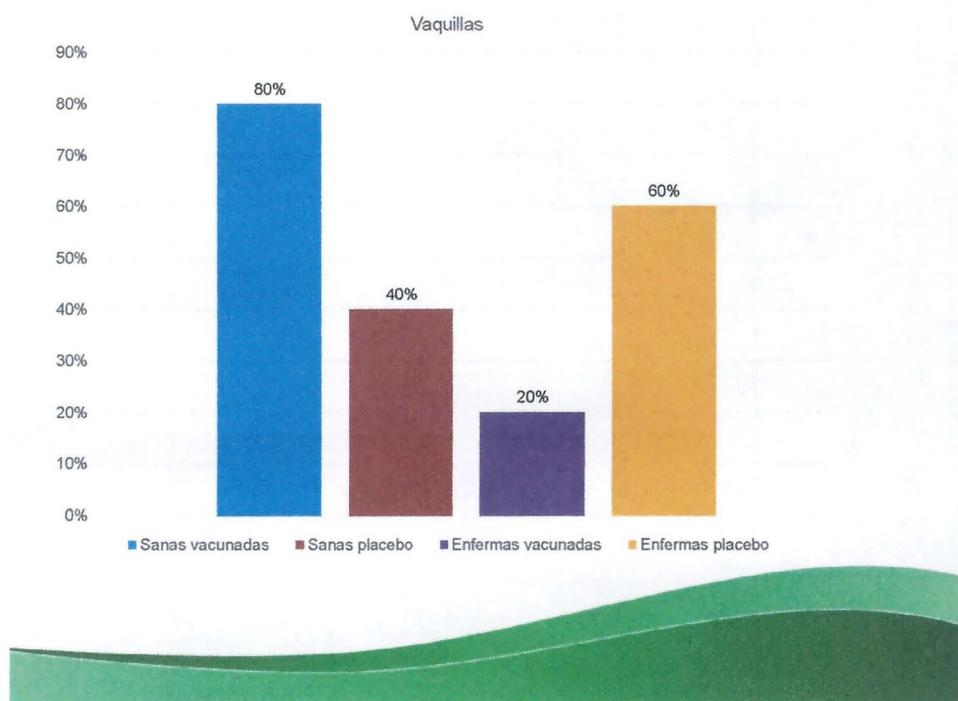


### Ensayo clínico en terreno



n=60





**Gracias**

Leonardo Sáenz Iturriaga





# II Jornada Nacional de Innovación en Producción Animal

Viernes 29 de Agosto - Los Ángeles - Región del Bio Bio

UNA IDEA ORIGINAL DE MV'S DEL SUZ DE CHILE



ACUAPONÍA  
DR. GERMÁN MERINO



PRODUCCIÓN ORGÁNICA  
Y VALOR AGREGADO A LA  
LECHE DE CABRA  
SRA. NATALIE VÁSQUEZ



USO DEL COBRE EN  
TRATAMIENTO DE LA  
MÁSTITIS  
SR. GUILLERMO FIGUEROA



EL DESAFÍO DE INNOVAR  
DR. CLAUDIUS KÖBERICH



INNOVACIÓN EN VACUNAS  
DR. LEONARDO SÁENZ



PRODUCCIÓN DE CARNE  
NATURAL DE AVES Y  
CERDOS  
DRA. PATTI ENGLISH



CONTROL HOMEOPÁTICO  
DE LA VITREOSIS  
DR. ALEJANDRO MONTERO



CULTIVO DEL CAMARÓN  
DE VEGA  
SRA. ROSA CANUMIL



ACERO INOXIDABLE...  
¿AÚN? NUEVAS  
OPORTUNIDADES PARA  
MÁQUINAS DE ORDENÍA  
SR. ALBERTO NUÑEZ



UNIDAD DE FAENA MÓVIL  
DRA. PATTI ENGLISH



PRODUCCIÓN DE  
PETRICES  
DR. ALBERTO MATTHEI

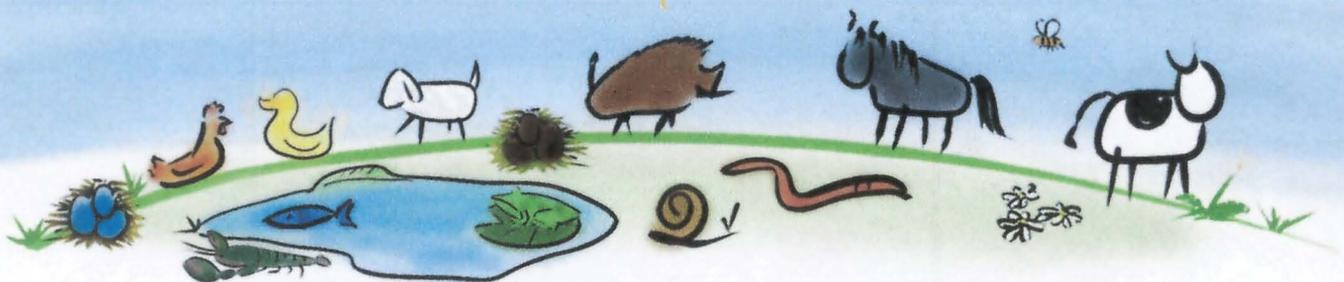


LAS 5 LEYES DE LA  
INNOVACIÓN  
DR. ALEX ARANCIBIA

DIRECCION A:  
PROFESIONALES DEL AGRO,  
AGRICULTORES Y ESTUDIANTES



LUGAR:  
LICEO AGRÍCOLA Y FORESTAL EL HUERTÓN,  
CAMINO A ANTUCO, KM 6. LOS ANGELES  
PROFESIONALES Y PÚBLICO EN GENERAL:



ORGANIZA



PATROCINA

AUSPICIA



COLABORA





## Desarrollo y transferencia tecnológica de una vacuna polivalente contra mastitis

Proyecto FIA PYT 0055-2012

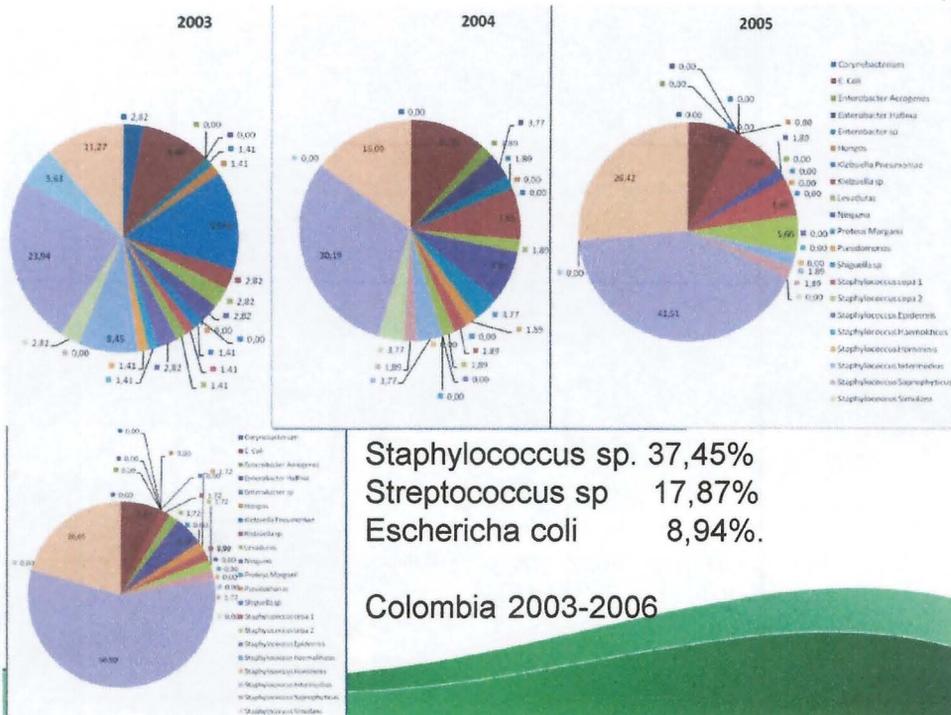
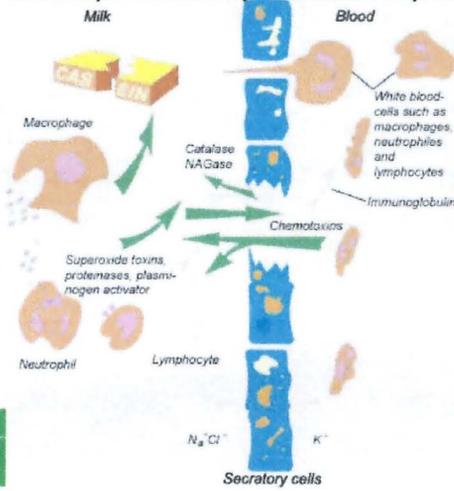
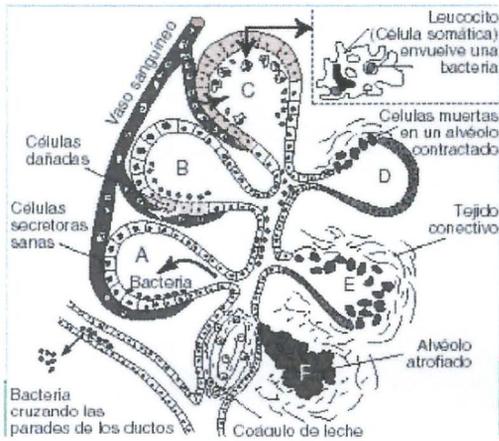




*E. Coli*

*Staphylococcus sp*

*Streptococcus sp*



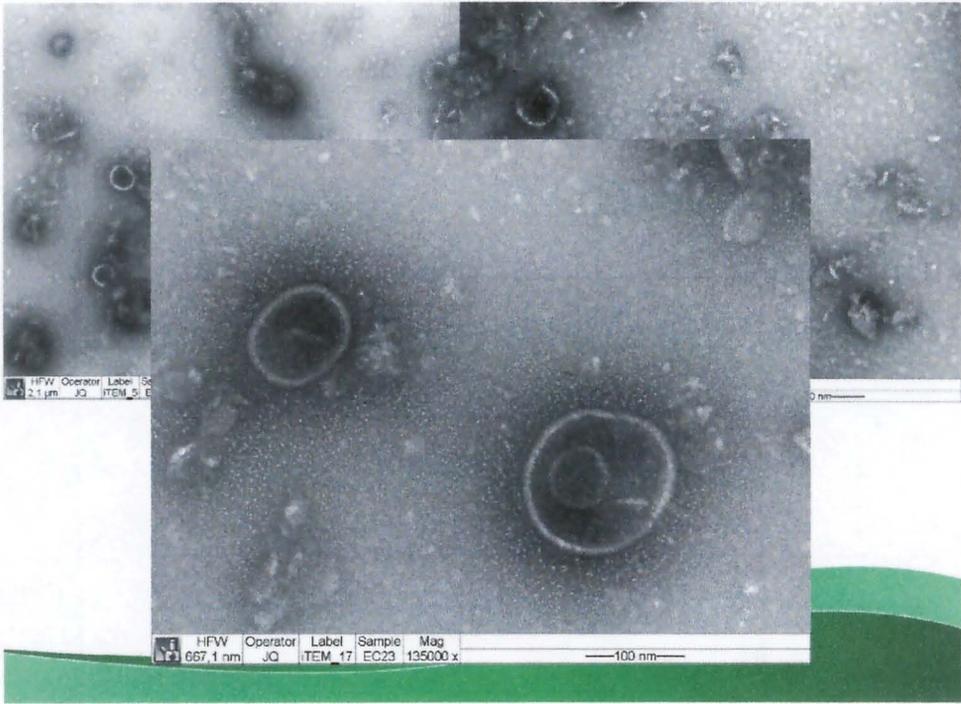
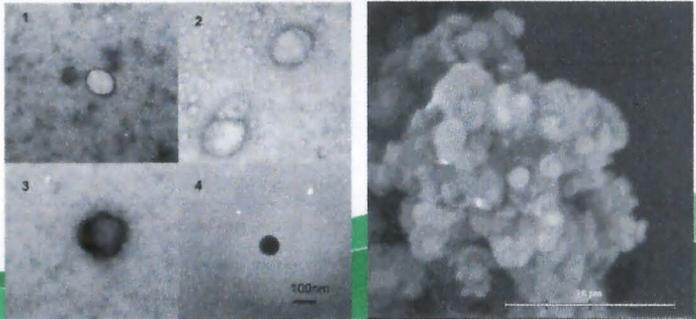
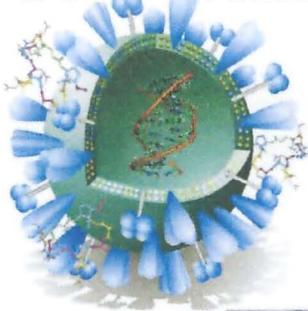
## San Martin et al 2002

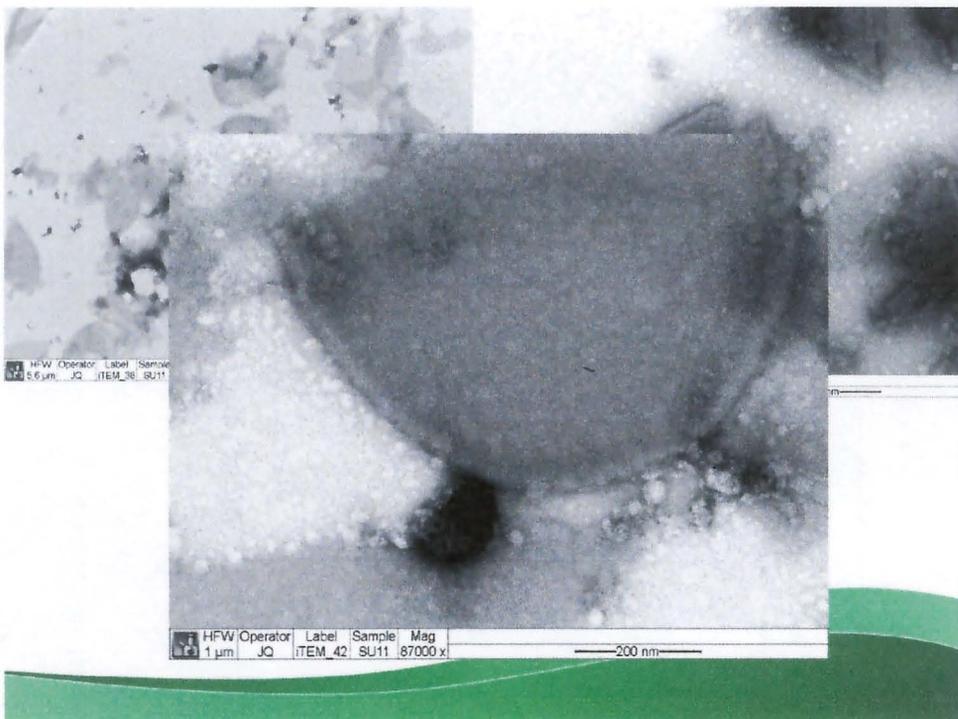
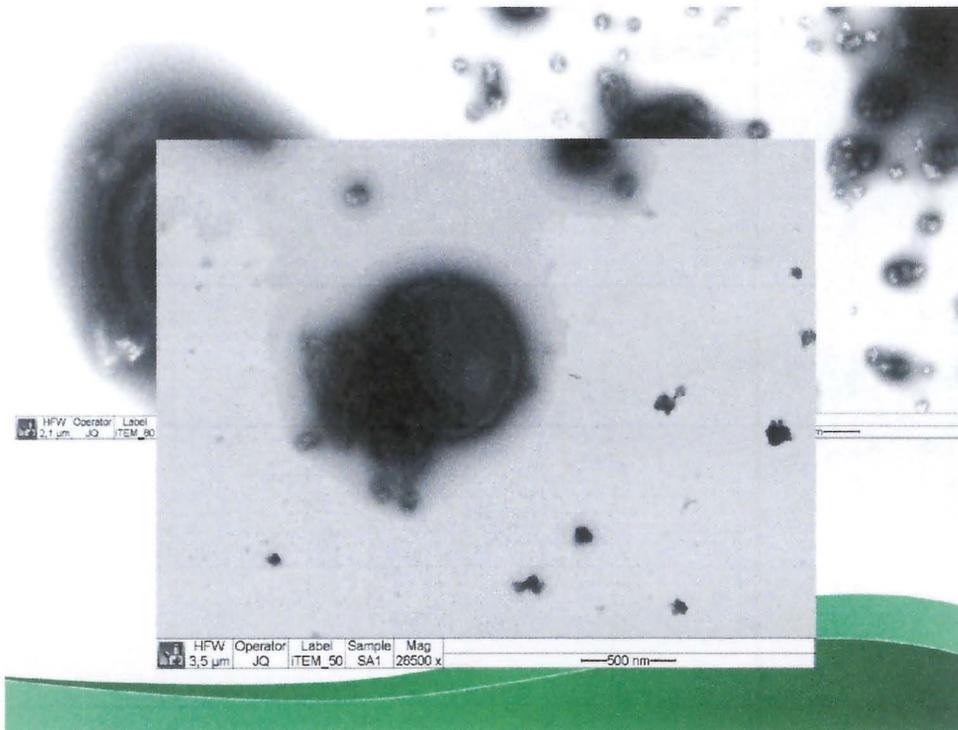
Patógenos	VR, RM		XR	
	N° cepas	%	N° cepas	%
<i>Escherichia coli</i>	183	40.76	40	3.95
<i>Enterobacter</i> spp	6	1.34	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	1.56	-	-
<i>Pseudomonas</i> spp	3	0.67	-	-
Bacilos gramnegativos NT*	4	0.89	2	0.20
SCN**	72	16.04	271	26.78
<i>Staphylococcus aureus</i>	73	16.25	562	55.53
<i>Streptococcus agalactiae</i>	8	1.78	8	0.79
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	43	9.58	33	3.26
<i>Streptococcus uberis</i>	15	3.34	35	3.46
<i>Streptococcus</i> spp	22	4.90	54	5.33
<i>Corynebacterium</i> spp	9	2.00	7	0.69
<i>Actinomyces pyogenes</i>	2	0.45	-	-
<i>Micrococcus</i> spp	2	0.45	-	-
Total	449	100.00	1.012	100.00

## Cepas de trabajo

- 3 cepas de *E. coli*, positivas a los factores de virulencia: hly<sub>a</sub>, lpf, eae, sfa, pap y efa1.
- 1 cepa de *S. aureus*, positiva a los factores de virulencia clfA, fnbP, cap 5, cap8 A-hemicaA, mecA y nuc.
- 2 cepas de *St. Uberis*, positivas a los factores de virulencia: cpn60, cfu, skc/pauA, suam, hasA, hasb, hasC, gapC, oppF y lbp para *S. uberis*

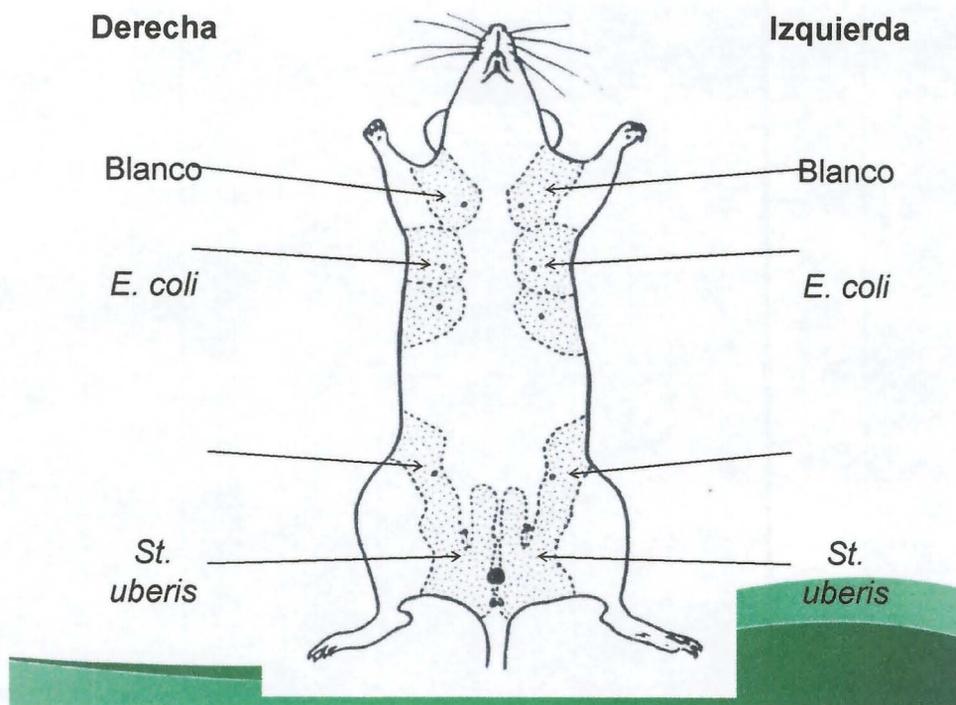
LPS PORINAS



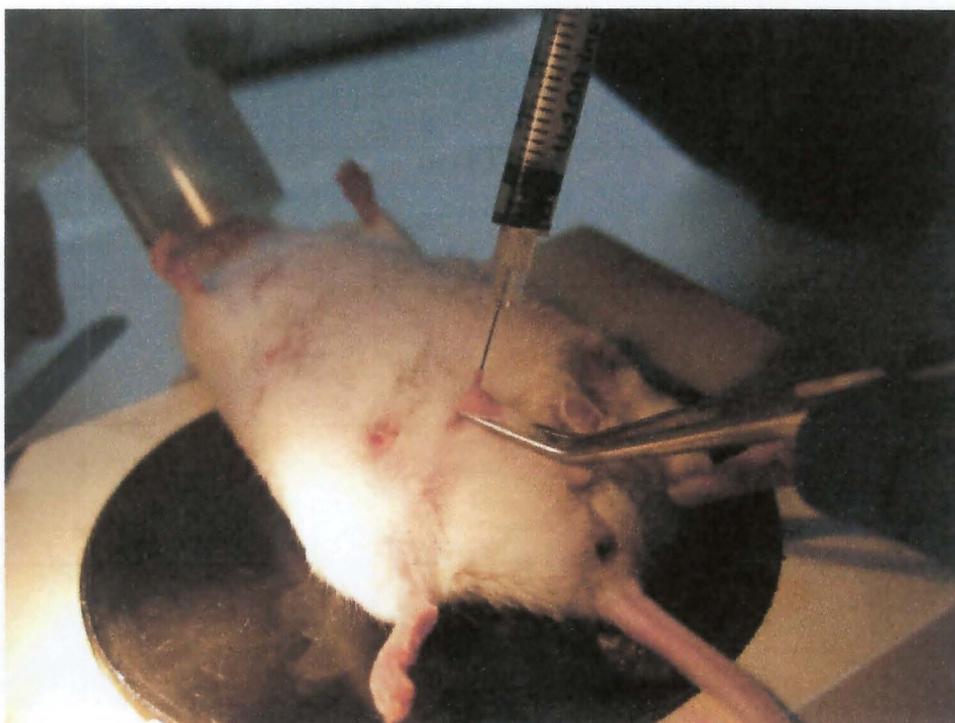
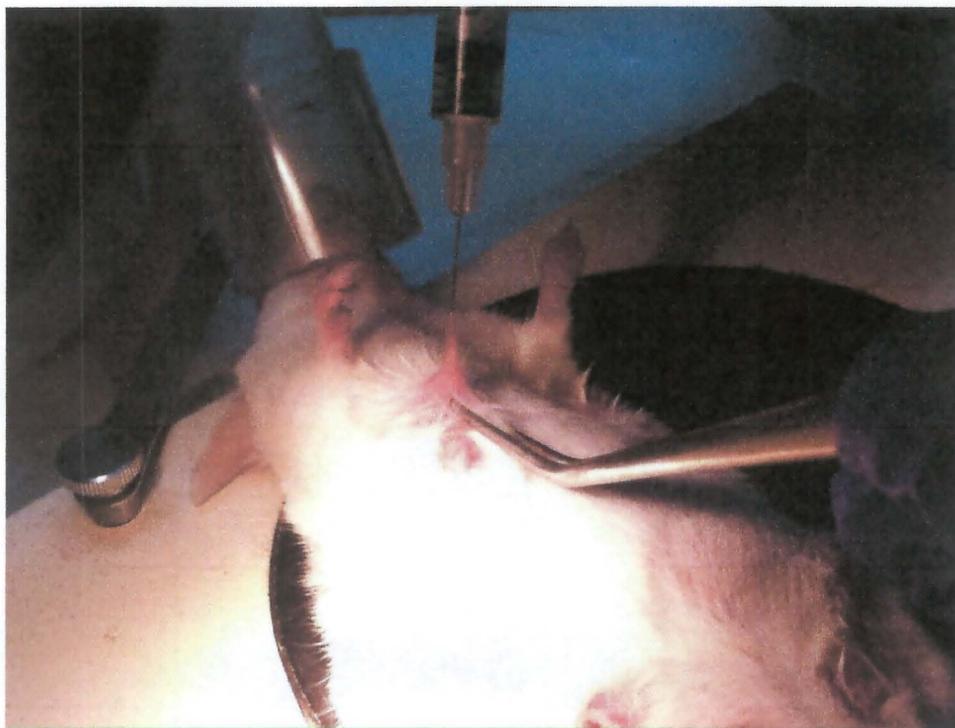


## Ensayo preclínico ratones

Jaula	Macho	Hembras	Identificación	Tratamiento
J1	1	3	1 1R 1N	Placebo Placebo Vacuna
J2	1	4	2 2R 2N 2NR	Vacuna Placebo Vacuna Placebo
J3	1	2	3 3R	Vacuna Placebo
J4	1	3	4 4R 4N	Vacuna Placebo Vacuna



09/01/2015



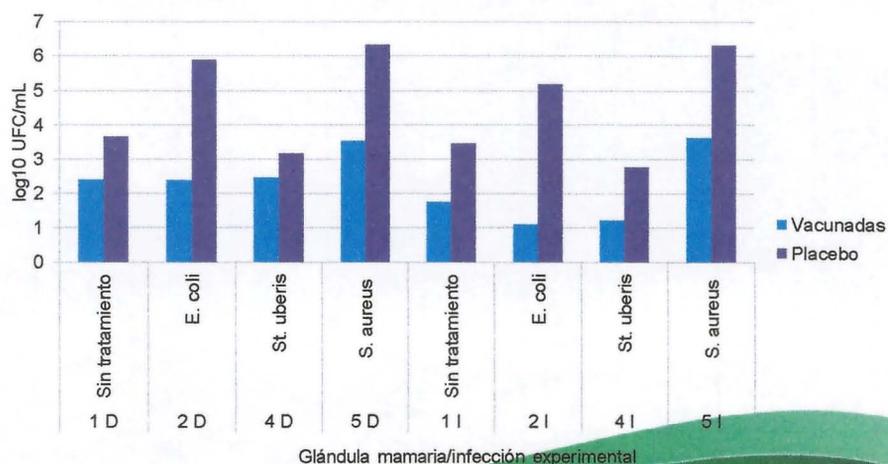
## Resultados

Aislamiento y recuento (UFC/mL) de *E. coli*, *St. uberis* y *S. aureus* desde glándulas mamarias de ratonas vacunadas y posteriormente sometidas a infección experimental

Glándula mamaria	Tratamiento	Vacunadas		Placebo	
		1N	3	1	3R
1 D	Sin tratamiento	$2 \times 10^3$	$3 \times 10^1$	$4,2 \times 10^5$	$5 \times 10^1$
2 D	<i>E. coli</i>	0	$5,47 \times 10^4$	$1,01 \times 10^7$	$5,53 \times 10^4$
4 D	<i>St. uberis</i>	0	$8,03 \times 10^4$	$2,11 \times 10^6$	0
5 D	<i>S. aureus</i>	$6,1 \times 10^4$	$2 \times 10^2$	$10^7$	$4,37 \times 10^5$
1 I	Sin tratamiento	$3 \times 10^3$	0	$2,7 \times 10^5$	$3 \times 10^1$
2 I	<i>E. coli</i>	0	$1,5 \times 10^2$	$4,26 \times 10^6$	$5,36 \times 10^3$
4 I	<i>St. uberis</i>	0	$2,6 \times 10^2$	$3,4 \times 10^5$	0
5 I	<i>S. aureus</i>	$6 \times 10^3$	$3,09 \times 10^3$	$2,75 \times 10^6$	$1,47 \times 10^6$

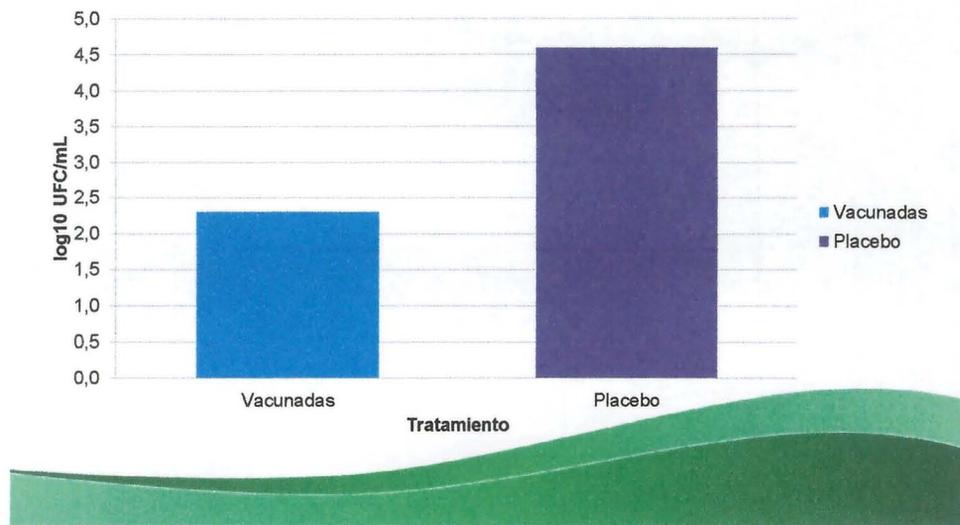
## Resultados

Recuento bacteriano promedio ( $\log_{10}$  UFC/mL) en ratonas vacunadas v/s placebo, según infección experimental/glándula mamaria

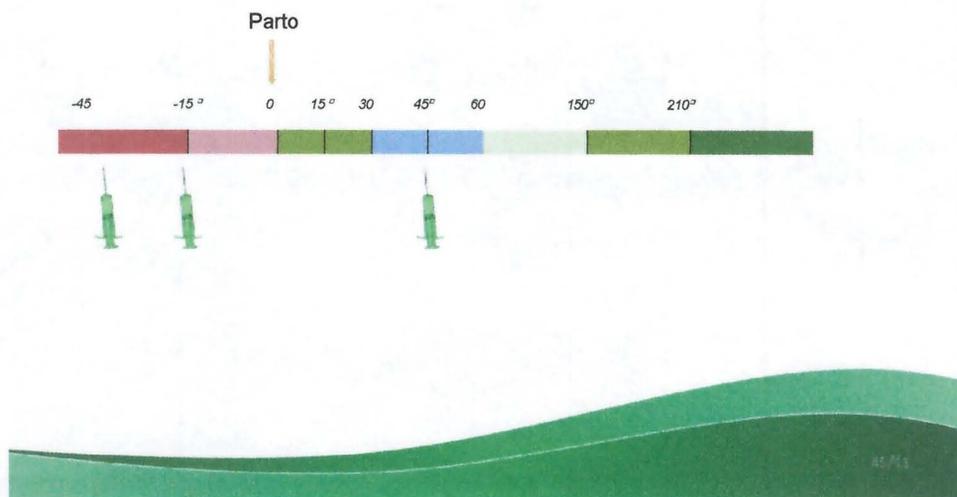


## Resultados

Recuento bacteriano total promedio (log<sub>10</sub> UFC/mL) en ratonas vacunadas v/s placebo y sometidas a infección intramamaria experimental



## Ensayo Clínico en Vacas



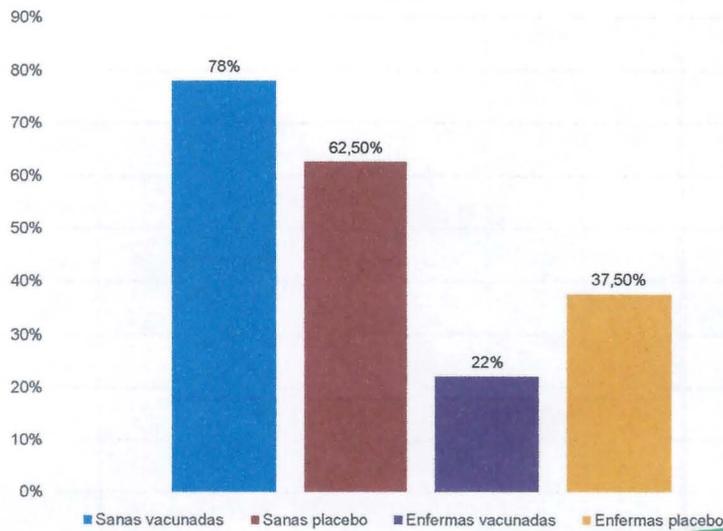
## Ensayo clínico en vacas

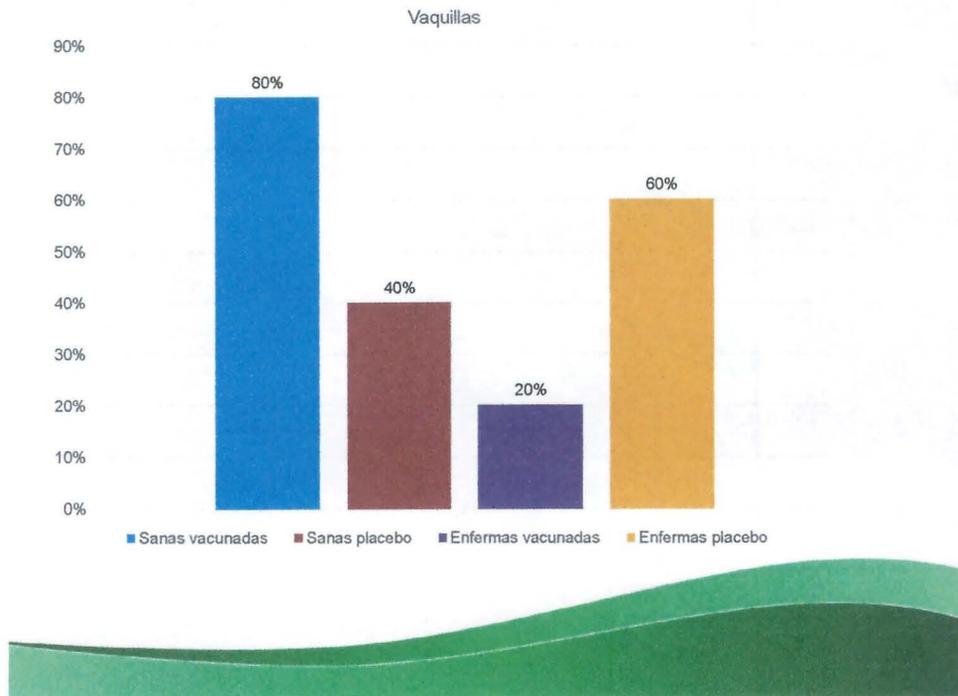


N°	Registro SAG	TRATAMIENTO	Fecha estimada de parto	1° DOSIS	RCS Cel/ml	Mastitis
1	1442574	VACUNA	31-07-2014	12-06-2014	246.000	MS
2	1442617	VACUNA	31-07-2014	12-06-2014	29.000	
3	1442948	VACUNA	30-07-2014	12-06-2014	29.000	
4	1442968	VACUNA	01-08-2014	12-06-2014	152.000	
5	3027334	PLACEBO	31-07-2014	12-06-2014	35.000	
6	3027396	VACUNA	28-07-2014	12-06-2014	48.000	
7	3027434	VACUNA	31-07-2014	12-06-2014	55.000	
8	3027444	PLACEBO	29-07-2014	12-06-2014	2.654.000	MC
9	3027451	PLACEBO	31-07-2014	12-06-2014	4.076.000	MC
10	3027459	VACUNA	01-08-2014	12-06-2014	58.000	
11	3059092	VACUNA	01-08-2014	12-06-2014	36.000	
12	3053100	PLACEBO	31-07-2014	12-06-2014	180.000	
13	3053147	PLACEBO	31-07-2014	12-06-2014	38.000	
14	3053156	VACUNA	29-07-2014	12-06-2014	4.047.000	MC
15	3058743	PLACEBO	29-07-2014	12-06-2014	71.000	
16	3076306	VACUNA	28-07-2014	12-06-2014	178.000	
17	3076320	PLACEBO	31-07-2014	12-06-2014	65.000	
18	3076327	VACUNA	28-07-2014	12-06-2014	8.838.000	Calos tro
19	3077075	PLACEBO	31-07-2014	12-06-2014	54.000	
20	3077138	VACUNA	31-07-2014	12-06-2014	91.000	
21	5904934	VACUNA	28-07-2014	12-06-2014	173.000	
22	6212002	PLACEBO	31-07-2014	12-06-2014	2.291.000	MC
23	6212037	VACUNA	31-07-2014	12-06-2014	28.788.000	MC
24	6212131	VACUNA	31-07-2014	12-06-2014	122.000	
25	6212148	PLACEBO	29-07-2014	12-06-2014		
26	6212156	PLACEBO	29-07-2014	12-06-2014	78.000	
27	6212161	VACUNA	28-07-2014	12-06-2014	4.934.000	MC
28	6212171	PLACEBO	04-08-2014	12-06-2014		
29	6212174	PLACEBO	28-07-2014	12-06-2014	106.000	
30	6212197	PLACEBO	28-07-2014	12-06-2014	68.000	
31	6212711	VACUNA	31-07-2014	12-06-2014	47.000	
32	6212727	PLACEBO	31-07-2014	12-06-2014	158.000	
33	6212833	PLACEBO	31-07-2014	12-06-2014	5.229.000	MC
34	6212835	PLACEBO	31-07-2014	12-06-2014		
35	6212843	PLACEBO	02-08-2014	12-06-2014		
36	6212875	VACUNA	28-07-2014	12-06-2014		
37	6212918	PLACEBO	01-08-2014	12-06-2014	445.000	Mc
38	6212943	PLACEBO	01-08-2014	12-06-2014	1.022.000	MC

N°	Registro SAG	TRATAMIENTO	Fecha estimada de parto	1° DOSIS	RCS Cel/ml	Matitis
1	6218219	VACUNA	09-08-2014	12-06-2014	6.339.000	MC
2	6218228	VACUNA	29-07-2014	12-06-2014	75.000	
3	6218266	PLACEBO	29-07-2014	12-06-2014	54.000	
4	6218268	VACUNA	28-07-2014	12-06-2014	33.000	
5	6218288	PLACEBO	29-07-2014	12-06-2014	140.000	
6	6218300	PLACEBO	28-07-2014	12-06-2014	348.000	MS
7	6218315	PLACEBO	10-08-2014	12-06-2014		
8	6218318	PLACEBO	29-07-2014	12-06-2014	MC	MC
9	6218344	PLACEBO	28-07-2014	12-06-2014	441.000	MC
10	6218345	VACUNA	27-07-2014	12-06-2014	43.000	
11	6218346	VACUNA	28-07-2014	12-06-2014	47.000	
12	6218348	PLACEBO	28-07-2014	12-06-2014	548.000	MC
13	6218367	VACUNA	28-07-2014	12-06-2014	42.000	
14	6218371	PLACEBO	28-07-2014	12-06-2014		
15	6218377	PLACEBO	29-07-2014	12-06-2014	93.000	
16	6218382	PLACEBO	29-07-2014	12-06-2014	47.000	
14	6218388	VACUNA	03-08-2014	12-06-2014	140.000	
15	6218394	PLACEBO	29-07-2014	12-06-2014	2.498.000	MC
16	6218400	VACUNA	04-08-2014	12-06-2014	7.728.000	MC
17	6239602	VACUNA	29-07-2014	12-06-2014	47.000	
18	6239608	PLACEBO	28-07-2014	12-06-2014	489.000	MC
19	6239609	VACUNA	28-07-2014	12-06-2014	41.000	

Vacas





## Conclusiones Finales

- Se puede competir de igual con grandes empresas mundiales.
- La ciencia en Chile es de primer nivel.
- Hay que mirar a la competencia y entender las necesidades del mercado.