

PROYECTO FONDEF DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

**INFORME FINAL**

**TITULO DEL PROYECTO:** DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA VACUNA PARA LA INMUNOCASTRACIÓN DE BOVINOS

**CÓDIGO DEL PROYECTO:** IT13I20009

**FECHA DE EMISION:** 07/06/2017

FIRMA DEL (DE LA) DIRECTOR(A) DEL PROYECTO  
LEONARDO ENRIQUE SAENZ ITURRIAGA

# I. Acta De Término Del Proyecto

## 1.1 Identificación del proyecto

TITULO DEL PROYECTO	DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA VACUNA PARA LA INMUNOCASTRACIÓN DE BOVINOS
CÓDIGO FONDEF	IT13I20009
DIRECTOR(A) DEL PROYECTO	LEONARDO ENRIQUE SAENZ ITURRIAGA
INSTITUCIÓN(ES) BENEFICIARIA(S)	UNIVERSIDAD DE CHILE
EMPRESA Y OTRAS ENTIDADES ASOCIADAS	LABORATORIOS VENCOFARMA DO BRASIL LTDA MARIO CORTES BORNAND FUNDO SANTA MAGDALENA

## 1.2 Ejecución del proyecto

FECHA DE TOMA DE RAZON POR LA CONTRALORÍA GENERAL DE LA REPÚBLICA	12/06/2014
DURACIÓN CONTRACTUAL	24
FECHA EFECTIVA DE INICIO	12/06/2014
FECHA EFECTIVA DE TÉRMINO	11/12/2016
DURACIÓN EFECTIVA	30

### 1.3 Plan de Continuidad

Nombre Institución Beneficiaria	Nombre Representante Legal	Firma
UNIVERSIDAD DE CHILE	FLAVIO ANDRÉS SALAZAR ONFRAY	Firma Electrónica

#### 1.4 Tabla de Conformidad

Nombre Institución Empresa u Otra Entidad Socia	Nombre Representante Legal	Documento conformidad
LABORATORIOS VENCOFARMADO BRASIL LTDA		
MARIO CORTES BORNAND		
FUNDO SANTA MAGDALENA	ALFREDO RICARDO POEHLS SOMMER	

## II. Informe Ejecutivo

### 2.1 Resumen Ejecutivo

#### Versión en Castellano

La castración de animales para producción de carne, es un procedimiento ampliamente utilizado pues permite inhibir el comportamiento sexual y agresivo de los animales. En los bovinos, durante el período peripubertal, entre los 8 y 16 meses de edad, el comportamiento agresivo se incrementa notoriamente, lo que está relacionado con el aumento de la producción de testosterona. Los animales adultos tienden a perseguirse y montarse unos a otros, lo cual generara en muchas ocasiones hematomas en la carne. Por otra parte, la presencia de machos y hembras en un mismo campo, genera problemas de manejo pues es difícil controlar el comportamiento sexual de los machos, los que en ocasiones logran escapar de sus corrales e ir hacia los corrales en donde se encuentran las hembras. En las hembras, la preñez trae consigo una disminución en el rendimiento de engorda, aumentos en los costos de producción y en el precio del animal. La castración quirúrgica es uno de los métodos más empleados, en Estados Unidos el 88% de los terneros para carne son castrados cada año, lo que equivale a 15 millones de procedimientos por año. En Chile alrededor del 90% de los animales son castrados cada año. Este procedimiento habitualmente se realiza con mínimas condiciones de asepsia y sin el uso apropiado de anestésicos o analgésicos para manejar el dolor, por lo que el animal se encuentra enfrentado a un estrés agudo que lo mantiene por mucho tiempo sin poder recuperar un rendimiento productivo óptimo, algunos animales se ven enfrentados a infecciones e incluso la muerte. Está descrito que mientras más edad tenga el animal que se va a castrar, más tiempo demora este en recuperar su estatus productivo, y por lo tanto el procedimiento debería realizarse a temprana edad. Sin embargo, si los animales son castrados tempranamente se resiente en forma importante la capacidad de crecimiento que tiene un animal macho con testículos, dado que la testosterona mejora el crecimiento y ganancia diaria de peso de los animales. Recientemente ha surgido una nueva biotecnología, la Inmunocastración, la cual a través de la generación de anticuerpos neutralizantes contra la hormona GnRH, se logra bloquear de manera temporal la actividad de la hormona, evitando la producción y liberación de las hormonas hipofisarias y esteroides gonadales, replicando de esta manera el efecto que produce la castración quirúrgica. Actualmente existe en el mercado una vacuna de inmunocastración para bovinos disponible, se trata de Bopriva del laboratorio Pfizer. Sin embargo, el producto posee un corto periodo de efecto, lo que está dado por su bajo poder antigénico. Esto hace inconveniente el uso de esta vacuna en ganado sometido a un sistema de engorde extensivo, en donde los animales permanecen un tiempo más prolongado antes de ser ofrecidos al mercado, como ocurre en el caso particular del sur Chile, Argentina, Brasil, etc., pues puede ser necesario revacunar hasta 4 veces los animales. Este proyecto tuvo por objetivo desarrollar y evaluar en terreno una nueva vacuna para la inmunocastración de bovinos, que permita optimizar la producción y calidad de la carne de los animales. La composición de la vacuna se baso en el uso de un antígeno recombinante de la hormona GnRH-I y un adyuvante en base a un extracto de membranas bacterianas o quitosano de bajo peso molecular, lo que permite generar un producto de bajo costo. La vacuna deberá a ser aplicada en el mes 11 de vida de los animales para posteriormente ser sometidos a una revacunación a los 30 días después de la primera aplicación para asegurar la sugestión de la testosterona por un periodo de 10 a 12 meses. Por lo tanto se requerirá solo de 2 dosis de la vacuna. Dado que se busca desarrollar una vacuna con un efecto prolongado en el tiempo, lo que se traduce en un menor número de revacunaciones, la etapa de formulación fue crucial pues se logró determinar la óptima cantidad de antígeno y el adyuvante con el mejor comportamiento para lograr un efecto prolongado. Con los resultados de este proyecto se generó la información necesaria para comenzar con los estudios fase II y III con 3 lotes de producción de la vacuna, antecedentes que son necesarios para la presentación del expediente de registro ante el SAG, para su posterior venta. Para cumplir con esa siguiente etapa, se ha adjudicado un proyecto Corfo 16COTE 66342 por la empresa

licenciataria de la patente, Vaccimed. Participaron como contraparte en este proyecto, Laboratorios Vencofarma de Brasil Ltda., una empresa farmacéutica veterinaria con amplia experiencia en el desarrollo de vacunas recombinantes y otros productos veterinarios. Participan también las empresas productoras de bovinos Hacienda Santa Magdalena y Mario Fernando Cortes Bornand (Agrícola Huifquenco), su participación fue fundamental para la realización de los estudios clínicos.

## Versión en Ingles

The castration of animals for meat production is a widely used procedure as it allows inhibiting the sexual and aggressive behavior of animals. In cattle, during the peripubertal period, between 8 and 16 months of age, aggressive behavior increases markedly, which is related to the increase in testosterone production. Adult animals tend to chase and mount each other, which will often cause bruising on the flesh. On the other hand, the presence of males and females in the same field, causes management problems because it is difficult to control the sexual behavior of males, who sometimes escape from their pens and go to the pens where the females. In females, pregnancy leads to a decrease in fattening yields, increases in production costs and in the price of the animal. Surgical castration is one of the most commonly used methods. In the United States, 88% of beef calves are castrated each year, equivalent to 15 million procedures per year. In Chile about 90% of the animals are castrated each year. This procedure is usually performed with minimal asepsis conditions and without the appropriate use of anesthetics or analgesics to manage the pain, so the animal is faced with acute stress that maintains it for a long time without being able to recover an optimal productive yield. It is described that the older the animal is to be castrated, the longer it takes to regain its productive status, and therefore the procedure should be performed at an early age. However, if the animals are castrated early, the growth capacity of a male animal with testes is significantly affected, since testosterone improves the growth and daily gain of animals. Recently, a new biotechnology called Immunocastration, has emerged which, through the generation of neutralizing antibodies against the hormone GnRH, temporarily blocks the activity of the hormone, avoiding the production and release of pituitary hormones and gonadal steroids, thus replicating the effect of surgical castration. There is currently a vaccine for bovine immunocastration available, this is Bopriva from the Pfizer laboratory. However, the product has a short period of effect, which is given by its low antigenic power. This makes the use of this vaccine inconvenient in cattle subjected to an extensive fattening system, where the animals stay a longer time before being offered to the market, as in the particular case of southern Chile, Argentina, Brazil, etc. , As it may be necessary to revaccinate up to 4 times the animals. This project aimed to develop and evaluate on the spot a new vaccine for the immunocastration of cattle, which allows to optimize the production and quality of the meat of the animals. The composition of the vaccine was based on the use of a recombinant antigen of the GnRH-I hormone and an adjuvant based on an extract of bacterial membranes or low molecular weight chitosan, which allows to generate a product of low cost. The vaccine should be applied in the 11th month of life of the animals and then undergo a revaccination 30 days after the first application to assure the suggestion of testosterone for a period of 10 to 12 months. Therefore only 2 doses of the vaccine will be required. Since a vaccine with a long-lasting effect is sought, which results in a lower number of revaccination, the formulation stage was crucial because it was possible to determine the optimal amount of antigen and the adjuvant with the best behavior to achieve an extended effect. The results of this project generated the information necessary to begin the Phase II and III studies with 3 batches of vaccine production, which are necessary for the filing of the registration file with the SAG for subsequent sale. To comply with this next stage, a project Corfo 16COTE 66342 has been awarded by the patent licensee Vaccimed. Participating as counterpart in this project, Laboratorios Vencofarma de Brasil Ltda., A veterinary pharmaceutical company with extensive experience in the development of recombinant vaccines and other veterinary products. Also participating the companies producing cattle Hacienda Santa Magdalena and Mario Fernando Cortes Bornand (Agricultural Huifquenco), their participation was fundamental for the realization of clinical studies.

## 2.2 Cuadro De Sintesis de Resultados y Objetivos

Objetivos Generales	
Nombre Objetivo	Objetivo General
Descripción	Desarrollar y evaluar en terreno un prototipo de vacuna para la inmunocastración de bovinos, que permita optimizar la producción y calidad de la carne de los animales.

Objetivos Específicos	
Nombre Objetivo	Objetivo Especifico
Descripción	Generar un prototipo de vacuna que utiliza un antígeno recombinante y un potente adyuvante para prolongar la respuesta inmunológica en los animales.
Nombre Objetivo	Objetivo Especifico
Descripción	Establecer el momento óptimo de la vacunación, que evitando el comportamiento sexual agresivo de los animales, permita alcanzar los mejores parámetros productivos.
Nombre Objetivo	Objetivo Especifico
Descripción	Establecer el número de dosis mínima y de refuerzos necesarios para mantener el efecto inmunocastrador en los animales por todo el periodo de producción.
Nombre Objetivo	Objetivo Especifico
Descripción	Determinar la duración del efecto inmunocastrador en los animales a través de la determinación de parámetros hormonales, conductuales, de eficiencia productiva y de calidad de la carne, en los animales inmunizados.
Nombre Objetivo	Objetivo Especifico
Descripción	Establecer la seguridad de la formulación inoculada, determinando la presencia de efectos secundarios en los animales vacunados.
Nombre Objetivo	Objetivo Especifico
Descripción	Se Reunirá y plasmará en un documento toda la información sobre la formulación de la vacuna, la seguridad y efectividad en ensayos en terreno. Adicionalmente, se llevaran a cabo estudios valorización de la propiedad intelectual y del mercado con el fin de contar con antecedentes que puedan ser utilizados para la transferencia de la tecnología.

### RESULTADO

Tipo	Resultado de Producción
Nombre	Vacuna para inmunocastracion de bovinos



Descripción	Vacuna de inmunocastración segura y eficaz para su administración parenteral en machos en bovinos, validada en la especie objetivo en ensayos realizados bajo condiciones de terreno. La composición de la vacuna estará basada en el uso de un antígeno recombinante de la hormona GnRH-I y un adyuvante, lo que permite generar un producto de bajo costo. En cuanto a las condiciones de administración, los animales serán vacunados a los 11 meses para posteriormente ser revacunados 4 semanas después de la primera aplicación para asegurar la sugestión de la testosterona por un periodo de 10 a 12 meses. Elaboración un dossier que contendrá los antecedentes necesarios para solicitar autorización ante el SAG para la realización de ensayos de campo con 3 lotes de producción y en 3 repeticiones de animales
-------------	--

Descripción del Logro	Con los resultados obtenidos en este proyecto se ha logrado validar, en ensayos clínicos en condiciones comerciales, un prototipo de vacuna para inmunocastración de bovinos con una duración de efectividad sobre 11 meses. Esta vacuna fue formulada en base a un antígeno recombinante (GnRX G/Q patente CL 50.593; EP 2431052 B1; US 8,940,693 B2) en una concentración de 1 mg y quitosano como adyuvante, el cual demostró ser mas seguro, con mayor estabilidad, con un alza significativamente mayor de anticuerpos en el tiempo y menores valores de testosterona, que la formulación que utilizó proteoliposomas o vesículas de membranas bacterianas como adyuvante. Utilizando este prototipo vacunal en 2 dosis aplicadas con 30 días de diferencia, en animales de 11 meses de edad, se logró suprimir la conducta sexual y agresiva de los animales, durante todo el periodo del estudio. Además, comparando los animales inmunizados con novillos que fueron castrados quirúrgicamente (gold estándar), los animales inmunocastrados lograron índices productivos mejores como mayor ganancia diaria de peso y mayor peso de la canal, sin diferencias significativas en la calidad de la carne, medida como valor de pH, terneza y jugosidad. Con estos antecedentes y definida la formulación final que tendrá la vacuna, nos hemos adjudicado el proyecto Corfo 16COTE 66342 para la realización de los estudios clínicos en terreno, con 3 lotes de la vacuna fabricados en nuestro laboratorio GMP autorizado por el Servicio Agrícola y Ganadero.
-----------------------	---

Referencia Bibliográfica	
--------------------------	--

### RESULTADO

Tipo	Resultado de Transferencia y Negocios
Nombre	Dossier del producto para ensayos de campo
Descripción	Documento técnico con la información de los resultados obtenidos de los ensayos bajo condiciones semi-controladas, en términos de la seguridad de la vacuna. Se incluirá los protocolos de escalamiento semi-industrial de la producción de la vacuna. Este documento contendrá todos los antecedentes necesarios para presentar ante el Servicio Agrícola y Ganadero una solicitud de autorización para el inicio de ensayos de campo, ensayos que se llevaran a cabo en una etapa posterior al presente proyecto.
Resultados de Producción Asociados	Vacuna para inmunocastración de bovinos

Descripción del Logro	La información obtenida en el proyecto, en relación a el efecto del tipo de adyuvante y la concentración del antígeno, que fueron efectivos en lograr un efecto inmunocastrador durante al menos 11 meses en los animales, sin alterar los parámetros de calidad de la carne, han permitido establecer, el correcto protocolo de fabricación y formulación de la vacuna para la elaboración de 3 lotes de producción, que serán testeados en la especie bovina en un ensayo en ambiente controlado (marzo de 2017) y posteriormente en un estudio en condiciones comerciales (diciembre de 2017). Estos últimos ensayos clínicos, son solicitados por el SAG para poder presentar la información de registro comercial del producto. Estos ensayos clínicos serán realizados con el financiamiento del proyecto Corfo 16COTE-66342 que comenzó a ejecutarse en enero de 2017
-----------------------	--

### RESULTADO

Tipo	Resultado de Producción Científica (Ex "Otros")
Nombre	Tesis de pregrado
Descripción	Tesis de pregrado que estará enfocada en la evaluación de la conducta agresiva en toros inmunizados con una vacuna para inmunocastración. La tesis será llevada a cabo por un estudiante de medicina veterinaria.

Descripción del Logro	A la fecha indicada, la memoria para optar al título de Médico veterinario, titulada: Determinación de los niveles plasmáticos de inmunoglobulinas y testosterona en toros al utilizar una vacuna experimental para inmunocastración, del estudiante Jorge Tapia Olivares, aun se encuentra en revisión
-----------------------	---

Referencia Bibliográfica	
--------------------------	--

### RESULTADO

Tipo	Resultado de Producción Científica (Ex "Otros")
Nombre	Publicación Científica
Descripción	Manuscrito enviado a una revista científica ISI, el cual presentará los resultados obtenidos sobre el efecto en la conducta y parámetros productivos de una vacuna recombinante para inmunocastración de bovinos.

Descripción del Logro	Manuscrito en preparación
-----------------------	---------------------------

Referencia Bibliográfica	
--------------------------	--

### RESULTADO

Tipo	Resultado de Producción Científica (Ex "Otros")
Nombre	Tesis de postgrado
Descripción	Tesis de postgrado que estará enfocada en la evaluación de la eficacia de una vacuna para inmunocastración en bovinos.

Descripción del Logro	La tesis de Doctorado titulada: Evaluación del efecto de dos adyuvantes en la eficacia a largo plazo y su relación con el comportamiento, parámetros productivos y bienestar animal de una vacuna recombinante para la inmunocastración en toros . de la estudiante Paula Ramirez en el programa de Doctorado en Ciencias Silvoagropecuarias y Veterinarias de la Universidad de Chile, aun se encuentra en etapa de revisión
-----------------------	---

Referencia Bibliográfica	
--------------------------	--

### RESULTADO

Tipo	Resultado de Producción Científica (Ex "Otros")
Nombre	Presentacion en congreso nacional
Descripción	Presentación de resultados en un congreso nacional sobre el efecto de una vacuna para inmunocastración en bovinos.
Descripción del Logro	Se realizó la presentación de los resultados de este proyecto en el XXIX World Buiatrics Congress (WBC) realizado en Dublin, Ireland, 3-8 Julio de 2016. El resumen ya se encuentra aceptado

Referencia Bibliográfica	
--------------------------	--

### RESULTADO

Tipo	Resultado de Formación de Capacidades (Ex "Otros")
Nombre	Tesis de postgrado
Descripción	Tesis de postgrado que estará enfocada en la evaluación de la eficacia de una vacuna para inmunocastración en bovinos
Descripción del Logro	La estudiante que actualmente se encuentra terminando su tesis de doctorado, se ha formado en aspectos de la evaluación clínica y etológica de animales vacunados para inmunocastración

**RESULTADO DE PRODUCCIÓN**

<b>Categoría</b>	<b>Cantidad Comprometida</b>	<b>Cantidad Lograda</b>
Producto	1	1

**RESULTADO DE TRANSFERENCIA Y NEGOCIOS**

<b>Categoría</b>	<b>Cantidad Comprometida</b>	<b>Cantidad Lograda</b>
Paquete tecnológico diseñado	1	1

**RESULTADO DE PRODUCCIÓN CIENTÍFICA (EX "OTROS")**

<b>Categoría</b>	<b>Cantidad Comprometida</b>	<b>Cantidad Lograda</b>
Evento	1	1
Publicación	1	No Hay
Tesis o Proyecto de título	2	No Hay

**RESULTADO DE FORMACIÓN DE CAPACIDADES (EX "OTROS")**

<b>Categoría</b>	<b>Cantidad Comprometida</b>	<b>Cantidad Lograda</b>
Capacidades profesionales desarrolladas o fortalecidas	1	1

### 2.3 Informe financiero a la fecha de término

	Montos Comprometidos según Convenio por fuente de financiamiento	Monto Girado por Fondef	Gastos financiados por fuente de financiamiento	%
FONDEF	119.234.000	119.234.000	111.910.139	75,62 %
FONDEF	119.234.000	119.234.000	111.910.139	37,81 %
Institución(es) Beneficiaria(s)				
UNIVERSIDAD DE CHILE	27.120.000	No Aplica	18.080.000	12,22 %
UNIVERSIDAD DE CHILE	27.120.000	No Aplica	18.080.000	6,11 %
Empresas y otras Entidades Asociadas	58.000.000	No Aplica	18.000.000	6.08 %
Totales	204.354.000	119.234.000	147.990.139	50 %

Monto por Reintegrar		7.323.861		
Monto Reintegrado a FONDEF		(0)		
Costo Final del Proyecto		295.980.278		

## 2.4 Autoevaluación de la Ejecución del Proyecto

El(la) Representante Institucional de cada Institución Beneficiara
UNIVERSIDAD DE CHILE
La Universidad de Chile hoy cuenta con una institucionalidad y una visión estratégica de acuerdo a su rol como universidad pública en el nuevo siglo, que le permitirá afrontar los desafíos actuales manteniendo su tradición y excelencia, sin claudicar en los valores que le son propios. Es por ello que es muy grato informar que la Casa de Bello se encuentra plenamente conforme con el desarrollo del proyecto código IT13I20009 titulado "DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA VACUNA PARA LA INMUNOCASTRACIÓN DE BOVINOS". El proyecto ha logrado resultados satisfactorios en lograr una formulación para una vacuna de inmunocastración de bovinos, lo que da continuidad a la línea de investigación comenzada por el proyecto Fondef código ID15i1085. Como Universidad esperamos continuar trabajando en buscar soluciones que tengan un impacto económico-social relevante, como el de este proyecto.

El(la) Director(a) del proyecto
El desarrollo de este proyecto ha exitosamente logrado comprobar la mejor formulación para una vacuna de inmunocastración de bovinos, lo que da continuidad a esta plataforma de inmunocastración, que comenzó a desarrollarse con el proyecto Fondef ID15i1085. La estrategia utilizada en estos proyectos a permitido completar el ciclo de desarrollo, ya que permite la validación en el animal objetivo de un prototipo diseñado en el laboratorio, y complementado con otros proyectos de apoyo presentes en el ecosistema de la innovación nacional, es posible empaquetar una tecnología y cumplir con los requisitos del Servicio Agrícola y Ganadero para poder registrar comercialmente un producto

## 2.5 Propuesta de Continuidad de la(s) Institucion(es) Beneficiaria(s)

Este proyecto a permitido fortalecer las actividades de I+D que se realizan en el laboratorio de vacunas veterinarias de la Universidad de Chile. El laboratorio actualmente se encuentra autorizado por el SAG para la fabricación de vacunas bajo la norma GMP, lo cual permite probar el producto en ensayos de campo a escala comercial con lotes de producción piloto. Esta capacidad instalada, nos ha permitido convertirnos en el primer laboratorio universitario con estas características y poder desarrollar diferentes productos que pueden ser empaquetados como producto y solicitar el registro del producto final. Para continuar con la validación y empaquetamiento de la tecnología de inmunocastración, a través del Spin-off Vaccimed, quien posee la licencia de la patente de la Universidad de Chile, se ha logrado la adjudicación de 3 proyectos Corfo para el empaquetamiento tecnológico. Proyecto Corfo 12IDL4 16273 para el empaquetamiento de la tecnología en cerdos, el cual ya cuenta con un dossier de registro presentado ante el SAG; Proyecto Corfo 14IDL4 30442, para el empaquetamiento tecnológico de la tecnología para su uso en perros y el proyecto de contrato tecnológico 16 COTE 66342, el cual permitirá el empaquetamiento tecnológico de la vacuna de inmunocastración en toros, el cual es continuación directa de este proyecto IT.