

PROYECTO FONDEF DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

INFORME FINAL

TITULO DEL PROYECTO: VACUNA RECOMBINANTE CONTRA LA BACTERIA LAWSONIA INTRACELLULARIS, CAUSANTE DE LA ENTEROPATIA PROLIFERATIVA PORCINA

CÓDIGO DEL PROYECTO: ID14I10335

FECHA DE EMISION: 18/12/2017

FIRMA DEL (DE LA) DIRECTOR(A) DEL PROYECTO
RAQUEL MONTESINO SEGUI

I. Acta De Término Del Proyecto

1.1 Identificación del proyecto

TITULO DEL PROYECTO	VACUNA RECOMBINANTE CONTRA LA BACTERIA LAWSONIA INTRACELLULARIS, CAUSANTE DE LA ENTEROPATIA PROLIFERATIVA PORCINA
CÓDIGO FONDEF	ID14I10335
DIRECTOR(A) DEL PROYECTO	RAQUEL MONTESINO SEGUI
INSTITUCIÓN(ES) BENEFICIARIA(S)	UNIVERSIDAD DE CONCEPCION
EMPRESA Y OTRAS ENTIDADES ASOCIADAS	INSTITUTO DE TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA Y EMPRENDIMIENTO LTDA

1.2 Ejecución del proyecto

FECHA DE TOMA DE RAZON POR LA CONTRALORÍA GENERAL DE LA REPÚBLICA	26/12/2014
DURACIÓN CONTRACTUAL	24
FECHA EFECTIVA DE INICIO	02/03/2015
FECHA EFECTIVA DE TÉRMINO	01/09/2017
DURACIÓN EFECTIVA	30

1.3 Plan de Continuidad

Nombre Institución Beneficiaria	Nombre Representante Legal	Firma
UNIVERSIDAD DE CONCEPCION	CLAUDIO RODOLFO VALDOVINOS ZARGES	Firma Electrónica

1.4 Tabla de Conformidad

Nombre Institución Empresa u Otra Entidad Socia	Nombre Representante Legal	Documento conformidad
INSTITUTO DE TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA Y EMPRENDIMIENTO LTDA		Si

II. Informe Ejecutivo

2.1 Resumen Ejecutivo

Versión en Castellano

Lawsonia intracellularis es una bacteria intracelular obligada que causa enteropatía proliferativa en una variedad de animales domésticos, incluidos los cerdos. La enfermedad se caracteriza por signos clínicos como anorexia, diarrea aguda o crónica, pérdida de peso, una marcada disminución en la tasa de crecimiento, aumenta el índice de conversión alimenticia y, finalmente, la muerte de los animales. La enteropatía proliferativa porcina tiene una amplia incidencia mundial, con pérdidas millonarias en la industria porcina. Para controlar la enfermedad, muchos productores, de diferentes países, aplican antibióticos periódicamente, a pesar de la posible inducción de resistencias y consecuencias negativas para los humanos. La vacuna comercial basada en la cepa atenuada de *Lawsonia intracellularis* (Enterisol Ileitis) controla la infección, pero muestra incompatibilidad con el uso habitual de antibióticos para el control de otras infecciones. Teniendo en cuenta este escenario, desarrollamos una vacuna recombinante multi-antigénica contra la bacteria *L. intracellularis*. La vacuna recombinante incluye tres proteínas antigénicas, cuyas secuencias corresponden a secuencias de proteínas de la membrana externa de *L. intracellularis*, combinadas con epítomos relevantes para células T y B porcinas, diseñadas mediante análisis bioinformáticos. Se utilizó *E. coli* como huésped para producir los antígenos recombinantes, teniendo en cuenta el bajo costo asociado del sistema de producción de células de bacterias. La formulación de la vacuna también contiene una citoquina porcina recombinante como refuerzo del sistema inmune y un adyuvante químico apropiado, que busca una respuesta inmune humoral y celular fuerte. La eficacia de la vacuna se evaluó después de la inmunización de los cerdos en un esquema de dos dosis de 200 $\frac{1}{4}$ g cada una por vía intramuscular, la primera inmunización al comienzo del experimento y una dosis de refuerzo tres semanas después. Los resultados mostraron un incremento significativo de la respuesta específica de IgG en el grupo experimental inmunizado con los antígenos recombinantes derivados de *L. intracellularis*, con respecto al grupo control negativo, con títulos de 1/3000. Además, se detectó un aumento significativo en la expresión relativa de IL12 / GAPDH proinflamatorio y CD4 / CD3 en las primeras dos semanas posteriores a la inmunización, lo que es indicativo del desarrollo de una respuesta inmune celular de tipo Th1, deseada para el patógeno intracelular obligado. Además, se llevó a cabo un estudio post-mortem para evaluar la protección contra la infección con *L. intracellularis* en los cerdos vacunados. La necropsia reveló daños en el tracto gastrointestinal en los animales del grupo negativo; sin embargo, estas lesiones no se observaron en el grupo inmunizado con la vacuna recombinante. Los resultados demuestran que la vacuna multiantigénica recombinante provoca una respuesta inmunogénica, que protege a los cerdos contra la infección por *L. intracellularis*. Los resultados fueron presentados a la entidad nacional de patente [INAPI Chile, Cod. CL 2017-2196, con fecha de prioridad 30 de agosto de 2017.

Versión en Inglés

Lawsonia intracellularis is an obligate intracellular bacteria that cause proliferative enteropathy in a variety of domestic animals, including swine. The disease is characterized by clinical signs as anorexia, acute or chronic diarrhea, weight of loss, a marked decrease in the growth rate, increases the food conversion index, and eventually death of the animals. The porcine proliferative enteropathy has a wide world incidence, with millionaire losses in the swine industry. To control the disease, many producers, of different countries, apply antibiotics periodically, in spite of the possible induction of resistances and negative consequences for

humans. The available commercial oral attenuated *Lawsonia intracellularis* vaccine (Enterisol Ileitis) controls the infection, but implies application problems associated to the incompatibility with the routine use of antibiotics for the control of other infections. Considering the actual scenery, we developed a recombinant subunit multi-antigenic vaccine against the bacteria *L. intracellularis*. The recombinant vaccine includes three antigenic proteins, which sequences correspond to *L. intracellularis* outer membrane protein sequences, combined with additional relevant epitopes for porcine T and B cells, designed by bioinformatic analyses. The *E. coli* system was used as host to produce the recombinant multi-antigens, taking in account the associate low cost of the bacteria cell production system. The vaccine formulation also contains a recombinant porcine cytokine as enhance of the immune system, and an appropriate chemical adjuvant, seeking for a strong humoral and cellular immune response. Vaccine effectiveness was assessed after immunization of pigs in a schedule of prime immunization, using a dose of 200 $\frac{1}{4}$ g of antigens by intramuscular route, followed of a booster three weeks later, in the same conditions and concentration. The results showed a significant increment of IgG specific response in the experimental group immunized with the recombinant *L. intracellularis* derived antigens, respect to the negative control group, with titers that rise 1/3000. Moreover, a significant increase in the relative expression of pro-inflammatory IL12/GAPDH and CD4/CD3 in the first two weeks post-immunization was detected, which is indicative for development of a Th1-type cellular immune respond, desired for obligate intracellular pathogen. In addition, a post-mortem study was carried out to evaluate the protection against infection with *L. intracellularis* in the vaccinated pigs. Necropsy revealed damages in the gastrointestinal tract in the animals from the negative group; however, these lesions were not observed in the group immunized with the recombinant vaccine. The results evidence that our recombinant multi-antigenic vaccine elicit an immunogenic response, which protect the pigs against *L. intracellularis* infection. The results were presented in Chilean national patent [INAPI Chile, Cod. CL 2017-2196, with priority date August 30th, 2017.

2.2 Cuadro De Sintesis de Resultados y Objetivos

Objetivos Generales	
Nombre Objetivo	OBJETIVO GENERAL
Descripción	<p>Generar una vacuna intranasal recombinante que proteja a los cerdos de la infección por la bacteria <i>L. intracellularis</i>. La vacuna intranasal estará basada en antígenos particulados que exponen epitopos seleccionados mediante análisis bioinformático y mapeo serológico del genoma de la bacteria <i>L. intracellularis</i> combinados con la utilización de un adyuvante molecular, asociados a un vehículo mucoadherente apropiado para potenciar la inmunidad mucosal. Inducir con esta formulación vacunal una respuesta inmune humoral (mucosal y sistémica), celular potente, y específica en animales inmunizados, incrementada por el carácter particulado de los antígenos y por el empleo de la ruta mucosal con el fin de controlar la infección en su estado agudo, crónico, o subclínico. Generar una estrategia de producción simplificada, eficiente y conjunta de las inmunógenos en un producto con buen nivel costo/factibilidad para uso en medicina veterinaria porcina.</p>
Objetivos Específicos	
Nombre Objetivo	OBJETIVO ESPECIFICO
Descripción	<p>Identificar a partir de un análisis de genómica computacional de <i>L. intracellularis</i> secuencias o genes que codifiquen proteínas o péptidos relevantes, determinantes de patogenicidad y epitopos para células B y T en la bacteria. Sintetizar y expresar en <i>E. coli</i> los genes y fragmentos de genes seleccionados, e identificar aquellos mejor reconocidos durante un mapeo serológico utilizando sueros específicos de cerdos infectados por <i>L. intracellularis</i>. Generar construcciones quiméricas insertando estos fragmentos en la secuencia de la proteína base VP1 del RHDV, la cual es capaz de ensamblarse para formar partículas ordenadas de alto peso molecular y exponer dominios antigénicos foráneos. Diseñar además un sistema doble de expresión de genes foráneos para la expresión de los antígenos particulados y el interferón beta porcino como adyuvante molecular.</p>
Nombre Objetivo	OBJETIVO ESPECIFICO
Descripción	<p>Expresar de forma soluble e intracelular en <i>P. pastoris</i> variantes particuladas autoensambladas de la proteína VP1 que exponen múltiples dominios antigénicos de la bacteria <i>L. intracellularis</i>. Expresar al unísono un adyuvante molecular (interferón-beta porcino), caracterizar ambas moléculas, purificarlas y formular los prototipos de una vacuna intranasal que será administrada a ratones y cerdos con el fin de demostrar en ensayos de competencia la habilidad de los sueros de cerdos enfermos y vacunados de reconocer los antígenos particulados. Demostrar además la inducción en cerdos de una respuesta inmune mucosal y celular potente contra <i>L. intracellularis</i>.</p>
Nombre Objetivo	OBJETIVO ESPECIFICO

Descripción	<p>Se realizará una transformación genética de la levadura <i>P. pastoris</i> para expresar en un mismo clon los antígenos seleccionados en forma de partículas de alto peso molecular y un adyuvante mucosal necesario para potenciar el tipo de respuesta protectora frente a <i>L. intracellularis</i>. El antígeno vacunal particulado se expresará intracelularmente debido al tamaño esperado y el adyuvante molecular en forma soluble secretado al medio de cultivo, con niveles de expresión útiles para el escalado y producción industrial, del orden de las centenas de miligramos por litro de cultivo. Ambas moléculas se producirán en un proceso de fermentación, se semipurificarán mediante exclusión por peso molecular y se formularán para conformar una preparación vacunal en quitosano soluble como vehículo mucoadherente. Para asegurar los negocios asociados, el modelo de negocios se basa en presentar una solicitud de patente nacional para proteger el diseño del antígeno vacunal multimérico y la formulación combinada, así como su aplicabilidad. La Universidad de Concepción se reservará la prerrogativa de explotar dicha tecnología mediante la transferencia del paquete tecnológico a empresas biotecnológicas o farmacéuticas veterinarias nacionales o extranjeras. Sería estratégico presentar la solicitud de patente nacional una vez que se cumplan los objetivos científicos para garantizar la fecha de prioridad de la invención y realizar el estudio de patentabilidad en los países con mayores intereses y mercado en la industria porcina, evaluando niveles de demanda y posibilidades de penetración de mercado. Al término del proyecto se dispondrá de una formulación vacunal establecida y probada preliminarmente en animales de experimentación. Así, se podrán ingresar solicitudes de patentes en países interesados, poniendo énfasis en países con economías emergentes y grandes inversiones en la producción porcina.</p>
-------------	---

RESULTADO

Tipo	Resultado de Producción
Nombre	Formulación vacunal intranasal contra <i>L. intracellularis</i>

Descripción	Se compone de una formulación vacunal basada en antígenos recombinantes quiméricos derivados de la bacteria <i>L. Intracellularis</i> , seleccionados mediante bioinformática y modelación molecular y enriquecidos en epitopes B y T. Los antígenos componentes de la vacuna se producirán de forma artificial en microorganismos genéticamente modificados. Además, la potencia inmunomoduladora de la formulación vacunal se fortalecerá con la adición de una citoquina inmunopotenciadora producida también de forma recombinante en microorganismos. A partir de los diseños generados se comparará la eficacia inmunológica y la capacidad protectora de las formulaciones generadas, demostrando la inducción de una respuesta inmune mucosal y celular potente contra <i>L. intracellularis</i> . Se selecciona una formulación altamente inmunogénica de antígenos con carácter particulado que junto a un adyuvante molecular y un vehículo muco-adherente se emplea por la ruta mucosal con el fin de controlar la infección por <i>L. intracellularis</i> . Se escala la producción de los principios activos de la formulación en fermentación de 10 L de microorganismo productor, evaluando los parámetros de costo/factibilidad para uso en medicina veterinaria porcina.
-------------	--

Descripción del Logro	Se presenta como: Formulación vacunal, que contiene el IFA, el adyuvante molecular (interferón porcino) y el adyuvante Montanide, se envasa en frascos de 100 mL de polipropileno de alta densidad, sellados con tapón de caucho y retapa de aluminio con cierre Flip-off. Cada frasco contiene 100 dosis de preparado vacunal. Los principales competidores son las vacunas basadas en bacteria viva atenuada (Enterisol Ileitis). Ventajas respecto al competidor. 1) Menores costos de obtención, el costo por dosis producida será de aproximadamente 300 pesos (47 centavos de USD); 2) no presenta incompatibilidad con el uso de antibióticos; 3) su uso no implica riesgos de reversión de la virulencia. Producción. Se producirá en las instalaciones habilitadas en la Universidad de Concepción. En la actualidad se concluye la puesta en marcha de una Unidad de Prototipaje en la Facultad de Ciencias Biológicas que tiene capacidad para producir en condiciones GMP vacunas de uso veterinario. Una vez realizada la puesta en marcha se espera poder lograr la certificación del SAG para producir en esta instalación los lotes de vacuna requeridos para la Solicitud de Registro Sanitario.
-----------------------	---

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

RESULTADO

Tipo	Resultado de Protección
Nombre	Solicitud de patente Nueva vacuna intranasal recombinante contra <i>Lawsonia int</i>
Descripción	Se presentará la solicitud de patente ante el Instituto Nacional de Propiedad Industrial al inicio del segundo semestre del segundo año del proyecto. Serán patentadas las secuencias específicas identificadas en el genoma de <i>L. intracellularis</i> que correspondan a dominios relevantes involucrados efectivamente en la protección, más el paquete tecnológico, o sea, el diseño que permite la inserción de estos fragmentos en sitios específicos de la proteína VP1 para la exposición en sus regiones más expuestas, el ensamblaje de la misma, y el proceso de expresión, separación y adyuvación de las moléculas que conforman la vacuna intranasal.

Descripción del Logro	La solicitud de la patente fue presentada el 30 de agosto, y tiene por número CL 2017-2196.
-----------------------	---

RESULTADO

Tipo	Resultado de Producción Científica (Ex "Otros")
Nombre	Seminario de Difusion
Descripción	Se realizará un seminario de difusión a la comunidad, en los cuales se abordarán las características del proyecto, sus objetivos, resultados obtenidos, relevancia científica, aportes teóricos y prácticos, novedades y aportes a la producción y la sociedad. Se prevé con estas acciones dar consecutividad a las líneas de trabajo recientes del grupo que involucran enfermedades porcinas y colocana este colectivo, a la institución y al país en una condición de percepción favorable en cuanto a la capacidad de desarrollo de vacunas y biofármacos con utilidad en la industria farmacéutica, y en particular en este caso, en la industria farmacéutica veterinaria.

<p>Descripción del Logro</p>	<p>Chillan, 13 de Enero de 2017 SEMINARIO DE DIFUSIÓN Estimados, Como parte del desarrollo del proyecto de IDeA FONDEF Vacuna recombinante contra la bacteria Lawsonia intracellularis, causante de la enteropatía proliferativa porcina se realizó el seminario de difusión a la comunidad en el cual se abordó las características del proyecto, sus objetivos, resultados obtenidos, relevancia científica, aportes teóricos y prácticos, novedades y aportes a la producción y la sociedad. Participaron en el seminario productores y veterinarios de la Región del BioBio que se han interesado en el trabajo que realiza el laboratorio en la investigación y el desarrollo de fármacos para uso veterinario, y que tienen como objetivo el control de enfermedades prevalentes en el sector. Los participantes: empresa en la que trabajan y funciones que desempeñan se describen a continuación. Además participaron estudiantes de pre y postgrado vinculados al sector. Alvaro Ruiz , UdeC, Docente, Director Departamento Patología Cesar Cid, Agrícola Venetto Ltda, Veterinario, Gerente produccion. Francisca Castillo, Maxagro, Veterinario, Veterinaria Juan Manuel Quezada, Nutricervice, Veterinario, Veterinario Rodrigo Matinez, PIC Andina, Veterinario, Servicios Tecnicos Guillermo Alfaro, Ricardo Yanine, Veterinario, Jefe de Produccion Jorge Espinoza, Sucession Yanine, Veterinario, Gerente Produccion Cesar Contretras, Agrícola Coexca, Veterinario, Gerente Produccion Cristian Catalan, Maxagro, Veterinario, Gerente Produccion Agrícola Chillan Viejo S.A Gonzalo Mena, Agrícola Super (agrosuper), Veterinario, Gerente Produccion Cesar Mellado, UdeC, Estudiante, Pregrado Stephanie Andrades, UdeC, Estudiante, Pregrado Carolina Baeza, UdeC, Veterinaria, Postgrado De acuerdo a los objetivos planteados al inicio del proyecto, se prevé que estas acciones contribuyan a dar consecutividad a las líneas de trabajo recientes del grupo que involucra entre otras el desarrollo de un antígeno vacunal para el control de la bacteria Lawsonia intracellularis causante de la enteropatía porcina. Además se dan a conocer las capacidades creadas en la Facultad de Ciencias Biológicas y Ciencias Veterinarias de la Universidad de Concepción y el País para el desarrollo de vacunas y biofármacos con utilidad en la industria farmacéutica veterinaria. La vinculación con los productores es muy importante para continuar con el desarrollo del candidato vacunal y demostrar su eficacia inmunológica, además de conocer la prevalencia de otras enfermedades u otras necesidades de la industria para mantener niveles de producción estables con una masa porcina sana. La infraestructura creada y el personal calificado está atento a cualquier necesidad del sector veterinario. El seminario también contribuyó a la formación del personal más joven vinculado a la Facultad de Ciencias Veterinarias que cursan estudios de pre- y post-grado. Dra. Raquel Montesino Seguí DIRECTORA DEL PROYECTO Facultad de Ciencias Biológicas Universidad de Concepción</p>
<p>Referencia Bibliográfica</p>	

RESULTADO DE PRODUCCIÓN

Categoría	Cantidad Comprometida	Cantidad Lograda
Producto	1	1

RESULTADO DE PROTECCIÓN

Categoría	Cantidad Comprometida	Cantidad Lograda
Patente	1	1

RESULTADO DE PRODUCCIÓN CIENTÍFICA (EX "OTROS")

Categoría	Cantidad Comprometida	Cantidad Lograda
Evento	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	149.020.000	149.020.000	148.907.848	74,17 %
FONDEF	149.020.000	149.020.000	148.907.848	37,08 %
Institución(es) Beneficiaria(s)				
UNIVERSIDAD DE CONCEPCION	37.280.000	No Aplica	51.864.200	25,83 %
UNIVERSIDAD DE CONCEPCION	37.280.000	No Aplica	51.864.200	12,92 %
Empresas y otras Entidades Asociadas	0	No Aplica		0 %
Totales	186.300.000	149.020.000	200.772.048	50 %

Monto por Reintegrar		112.152		
Monto Reintegrado a FONDEF		(0)		
Costo Final del Proyecto		401.544.096		

2.4 Autoevaluación de la Ejecución del Proyecto

El(la) Representante Institucional de cada Institución Beneficiaria
UNIVERSIDAD DE CONCEPCION
<p>El equipo de investigadores involucrado en el proyecto que se informa está constituido por académicos e investigadores de diferentes facultades de la Universidad de Concepción lo que constituye un avance importante en la realización de trabajo interdisciplinario. La institución valora este trabajo que finalmente resulta en una mayor eficiencia de las horas dedicadas, así como también en su impacto académico por su contribución en la formación de mejores profesionales y del aporte que la universidad hace a la Sociedad. Por otra parte el proyecto ha contribuido en el fortalecimiento de las relaciones Universidad-Empresa. Se espera que la vacuna que fue resultado de este proyecto, pueda ser empaquetada y transferida, de tal manera que pueda llegar al mercado y constituirse en un aporte de la academia al sector productor porcino, elevando con ello el prestigio y responsabilidad social empresarial de nuestra Universidad.</p>

El(la) Director(a) del proyecto
<p>Dentro del marco del proyecto y para dar cumplimiento a los objetivos propuestos en el proyecto se creó un equipo multidisciplinario de trabajo, compuesto por investigadores, médicos veterinarios y personal técnico que fue muy importante para la ejecución exitosa del proyecto. Las tareas de investigación-desarrollo se realizaron en el laboratorio de biofármacos recombinantes de la Facultad de Ciencias Biológicas en la Universidad de Concepción. El laboratorio cuenta con equipamiento tanto para el trabajo de biología molecular como para el desarrollo de procesos biotecnológicos. El trabajo desarrollado permitió el cumplimiento los objetivos propuestos: 1) Obtener una formulación vacunal basada en antígenos recombinantes contra la bacteria intracelular obligada <i>Lawsonia intracellularis</i>, que además mostró eficacia ante el reto con el patógeno. 2) Establecer un proceso para la producción/formulación de los antígenos recombinantes y presentar un documento de propiedad intelectual que reivindique el diseño, formulación y aplicabilidad de la vacuna. 3) Divulgar los resultados a través de presentación en congresos, reunión con productores y contribuir a la formación de capital humano calificado en el área de la biotecnología. El desarrollo de proyectos aplicados en la Facultad de Ciencias Biológicas ha impulsado el desarrollo de capacidades para la producción de biofármacos. La Unidad de Prototipaje en la Facultad de Ciencias Biológicas tiene capacidad para producir en condiciones de buenas prácticas de fabricación vacunas de uso veterinario. Una vez realizada la puesta en marcha y obtenida la certificación del SAG, se producirá en esta instalación los lotes de vacuna requeridos para la Solicitud de Registro Sanitario y para los estudios de campos donde se validará la eficacia de los antígenos, en la segunda etapa del proyecto. Actualmente existen empresas interesadas (Veterquímica, y Virbac Asia Pacific Co., LTD.) en la adquisición de la tecnología y está abierto el proceso de negociaciones para la transferencia tecnológica del proceso productivo. Por último y no menos importante ha sido el trabajo realizado con los ejecutivos de Fondef, que han atendido el proyecto, y la comisión evaluadora, su participación y orientación ha incidido positivamente en el cumplimiento y buen desarrollo del proyecto.</p>

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

A partir de los resultados obtenidos con la ejecución de este proyecto se ha generado un conjunto de impactos en diferentes áreas. También existen otros que pudieran obtenerse con el desarrollo de nuevas tareas que garanticen la continuidad de la línea desarrollada. Entre los impactos más significativos se pueden mencionar:

IMPACTOS ECONOMICO SOCIAL: El principal impacto económico social del proyecto fue la generación de la primera vacuna recombinante efectiva contra la bacteria *Lawsonia intracellularis* que provoca la enfermedad enteropatía proliferativa porcina. Esta enfermedad se encuentra presente en todas las granjas y criaderos de nuestro país provocando una reducción significativa en la ganancia de peso de los animales e incrementando el costo de producción en las granjas productoras. Esta vacuna también impacta de forma positiva en la economía del país si se tiene en cuenta que en estos momentos se está trabajando con una empresa nacional productora de medicamentos veterinarios para lograr llevar la vacuna a una etapa de producción y comercialización. El logro de estos impactos se podrá materializar en la medida que se continúe con el proyecto y se lleve a su fase productiva y de comercialización. Para ello es necesario completar tareas en el ámbito tecnológico del proceso productivo de la obtención de la vacuna, así como la validación de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos a escala piloto realizando nuevos ensayos a escala de granja productora para lo cual se preparan actualmente las condiciones.

IMPACTOS CIENTIFICO TECNOLOGICO: En primer lugar debemos señalar la vinculación de profesionales con experiencia pertenecientes a diferentes instituciones y sectores que colaboraron en la realización del proyecto. Se logró la incorporación de investigadores y profesionales de las Facultades de Ciencias Biológicas y Ciencias Veterinarias de la Universidad de Concepción, de directivos y profesionales de las empresas productoras de cerdos más grandes de la Región del BioBio y de profesionales de empresas productoras de medicamentos veterinarios como VETERQUIMICA. Cada parte colaboró con su experiencia en diferentes áreas, entre ellas se puede mencionar; la bioinformática, la biología molecular, la ingeniería de procesos biotecnológicos, conocimientos clínicos en porcinos, en manejo y cuidado de los animales, experiencia en el proceso de producción de cerdos y las dificultades más comunes que prevalecen en las granjas productoras, experiencias en la producción de medicamentos y los principales aspectos a tener en cuenta para lograr la producción de una vacuna costo efectiva. Como resultado de la suma de toda esta experiencia volcada en la realización del proyecto se generó una patente que protege la propiedad intelectual de este desarrollo y se encuentran en preparación dos artículos científicos que estarán listos para revisión a finales del presente año. Otro impacto relevante del proyecto fue su integración a la mesa de conversaciones entre la UdeC, Gremios Productores y el SAG, que se celebra desde 2014 y donde un tema importante de discusión en la actualidad es el estado de avance de la vacuna contra *Lawsonia intracellularis*.

IMPACTOS INSTITUCIONALES: El proyecto ha impactado fuertemente en el fortalecimiento de la línea de medicamentos biológicos de uso veterinario que se viene desarrollando desde hace más de tres años en la Universidad de Concepción. Como un resultado derivado del proyecto se comenzó a trabajar en la búsqueda de inmunopotenciadores y en la actualidad se encuentran en desarrollo más de cinco biomoléculas con estas funciones, fundamentalmente diferentes tipos de interferones e interleukinas. Otro impacto relevante del proyecto ha sido su impulso en la habilitación de un espacio, Unidad de Prototipado y Escalamiento, con condiciones similares a las BPF para lograr la producción de lotes de vacunas certificados por el SAG que permitan la realización de ensayos clínicos en granjas productoras de cerdos y que sirvan para ser incorporados en la Solicitud de Registro Sanitario que se prevé realizar. Desde la óptica institucional el proyecto ha impactado fuertemente en la visión de la Universidad con respecto a proyectos de rápida aplicación y grandes posibilidades de transferencia tecnológica. En estos momentos la OTL-UdeC se encuentra en fase de presentación del producto a empresas que han mostrado su interés por obtener la tecnología que se desarrolló como resultado de este proyecto.

IMPACTOS AMBIENTALES: Uno de los temas ambientales más discutidos en la actualidad en el seno de la OMS y la OIE, es el uso abusivo de antibióticos y su participación en la aparición de cepas microbianas resistentes a antibióticos. La enteropatía proliferativa porcina causada por la *Lawsonia intracellularis* no escapa a esta problemática, pues su tratamiento tanto profiláctico como curativo depende del suministro de grandes dosis de antibióticos. La vacuna propuesta tiene un fuerte impacto en esta situación, pues su uso y aplicación reduce y evita la cantidad de antibióticos que deberán utilizarse para mantener controlada la enfermedad. En forma particular,

en nuestra región, todos los impactos identificados tienen una gran relevancia. Pero debe señalarse de forma especial el impacto que ha tenido el proyecto en la colaboración y vinculación entre diferentes instituciones de la Región como son la Universidad de Concepción, los gremios de productores de cerdos y las autoridades regulatorias (SAG). Esta vinculación ha abierto una puerta para el desarrollo de proyectos futuros que ya se encuentran en fase de postulación. **COMPROMISOS INSTITUCIONALES PARA LA CONTINUIDAD DEL PROYECTO.** Con el objetivo de garantizar el correcto desempeño del proyecto y seguir avanzando a etapas superiores en la producción y comercialización de los resultados obtenidos, se han planificado una serie de tareas que involucran a diferentes actores, como son: Facultad de Ciencias Biológicas, UdeC, Fac. de Ciencias Veterinarias, UdeC, VETERQUIMICA, Gremios Productores de Cerdos, SAG. Entre las tareas más relevantes están: -Ajustar y Validar Proceso de Producción del Ingrediente Farmacéutico Activo en condiciones GMP - Definir Proceso de producción de Vacuna - Validar la vacuna propuesta con ensayos clínicos en campo. - Solicitar al SAG Registro Sanitario de la vacuna Para el cumplimiento de estas tareas se desarrollarán actividades relacionadas que de forma específica quedarán recogidas en la propuesta de postulación a la segunda etapa. De forma paralela se irá trabajando de conjunto con la OTL-UdeC para avanzar en la búsqueda de partners interesados en la Transferencia Tecnológica del producto. El correcto cumplimiento de los objetivos propuestos nos permitirá maximizar los impactos obtenidos por el proyecto, así como lograr otros nuevos que se vean materializados en un aporte de nuestra Universidad a la matriz económica y social de la región y el país.