



**TOGETHER**  
*for a sustainable future*

## OCCASION

This publication has been made available to the public on the occasion of the 50<sup>th</sup> anniversary of the United Nations Industrial Development Organisation.



**TOGETHER**  
*for a sustainable future*

## DISCLAIMER

This document has been produced without formal United Nations editing. The designations employed and the presentation of the material in this document do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the United Nations Industrial Development Organization (UNIDO) concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries, or its economic system or degree of development. Designations such as “developed”, “industrialized” and “developing” are intended for statistical convenience and do not necessarily express a judgment about the stage reached by a particular country or area in the development process. Mention of firm names or commercial products does not constitute an endorsement by UNIDO.

## FAIR USE POLICY

Any part of this publication may be quoted and referenced for educational and research purposes without additional permission from UNIDO. However, those who make use of quoting and referencing this publication are requested to follow the Fair Use Policy of giving due credit to UNIDO.

## CONTACT

Please contact [publications@unido.org](mailto:publications@unido.org) for further information concerning UNIDO publications.

For more information about UNIDO, please visit us at [www.unido.org](http://www.unido.org)

20014

"P

1

**DP/RLA/83/003 PROGRAMA REGIONAL DE BIOTECNOLOGIA  
PNUD/UNESCO/ONUDI PARA AMERICA LATINA Y EL CARIBE**

**INFORME FINAL**

**PROYECTO: PRODUCCION MASIVA DE ANTICUERPOS MONOCLONALES:  
UN ESFUERZO COMPARTIDO EN LATINOAMERICA**

**PAIS: CHILE**

**COORDINADOR NACIONAL: DR. ARTURO FERREIRA V.**

**FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA ANIMAL  
UNIVERSIDAD DE CHILE**

**SANTIAGO DE CHILE, AGOSTO 1991.**

En este Informe se describen todas las actividades desarrolladas durante la ejecución de este Proyecto.

**1. Investigadores participantes en Chile:**

- 1.1 Dr. Arturo Ferreira Coordinador Nacional, Universidad de Chile.
- 1.2 Dr. Hugo Folch, Coinvestigador, Universidad Austral de Valdivia.
- 1.3 Dr. Patricio Esquivel, Coinvestigador, Universidad Austral de Valdivia.
- 1.4 Dr. Alfredo de Ioannes, Coinvestigador, Pontificia Universidad Católica de Chile.

**2. Personal entrenado en el contexto de este Proyecto:**

- 2.1 Rodrigo Ramos, Universidad de Chile.
- 2.2 Angel Oñate, Universidad Austral de Valdivia.

**3. Inicio:**

Este Proyecto, tuvo como fecha de inicio para Chile, el 1° de Enero de 1990. El retraso con respecto a las fechas originales, se debió a la recalendarización de actividades propuesta por la Coordinación Técnica.

**4. Aspectos Financieros:**

**4.1 Fondos recibidos a la fecha:**

De la Representación Residente se han recibido las siguientes sumas de dinero:

1. Noviembre de 1989	:	U.S.\$5.000.
2. Mayo de 1990	:	U.S.\$4.450.
3. Octubre de 1990	:	U.S.\$2.700.
4. Mayo de 1991	:	U.S.\$3.500.
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>		
TOTAL	:	U.S.\$15.650

**4.2 Gastos a la fecha:****1. Entrenamientos de personal:**

1.1 Rodrigo Ramos. Instituto Butantan, Sao Paulo, Brasil (Pasaje y estadía de 3 meses):  
U.S.\$2.000.

1.2 Rodrigo Ramos. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba (Pasaje y estadía de 2 meses):

U.S.\$1.852.

1.3 Angel Oñate. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba (Pasaje y estadía de 2 meses y medio):

U.S.\$2.800.

**2. Equipos:**

Campana Flujo Laminar : U.S.\$5.894.

Tambor Criogénico : U.S.\$ 875.

Columnas cromatografía,  
placas microtitulación : U.S.\$2.229

---

TOTAL DE GASTOS : U.S.\$15.650.

**4.3 Saldo a la fecha:**

Total dinero recibido : U.S.\$15.650.

Total de Gastos : U.S.\$15.650.

---

Saldo a la fecha : U.S.\$ 0.000.

**5. Entrenamiento de Personal:**

5.1 **Primer Entrenamiento:** El Dr. Rodrigo Ramos M. fué seleccionado para concurrir al primer entrenamiento contemplado para nuestro país. El Dr. Ramos realizó una estadía de 3 meses (1° Abril al 31 de Junio de 1990), en el Centro de Biotecnología del Instituto Butantan, Sao Paulo, Brasil. Su Informe Técnico fué enviado oportunamente.

5.2 **Segundo Entrenamiento:** Se estimó conveniente que Rodrigo Ramos M. acudiera también al segundo periodo de entrenamiento de Octubre a Diciembre de 1990, en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba. Su Informe Técnico fué enviado oportunamente. Se adjunta certificación de entrenamiento.

5.3 Tercer Entrenamiento: Frente a la imposibilidad de Rodrigo Ramos de asistir, se seleccionó a Angel Oñate (Instituto de Inmunología, Universidad Austral de Valdivia). En relación a su Informe Técnico, de modo preliminar, se adjunta copia de carta del entrenando que explica el retraso en la entrega de éste). Se adjunta además certificación de entrenamiento.

#### 6. Caracterización de Anticuerpos Monoclonales existentes en Chile. Evaluación de potencial para expansión masiva.

Varios anticuerpos han sido producidos en Chile por investigadores participantes en este Proyecto.

#### CLON

#### CARACTERISTICAS

- |        |   |
|--------|---|
| 1-E-7  | IgE de rata anti antígeno externo de <i>Brucella abortus</i> . En inmunowesternblott reconoce a un polipetido de 14.7 kDa. Hibridoma crece muy lentamente en RPMI-1640. El antígeno de 14.7 kDa es un importante inductor de inmunidad celular (Oñate y Folch, J. Vet. Med. 36: 397; Oñate y Folch, Arch. Med. Vet. 21: 103; Oñate y Folch, Acta Microbiol. 2: 45). |
| 3-C-8  | IgG de rata anti-peroxidasa: usada para preparar complejo peroxidasa-antiperoxidasa monoclonal de utilidad en histoquímica. Crece rápidamente en RPMI-1640.   |
| 1-F-11 | IgM de rata anti-Timulina. Marca específicamente células productoras de esta hormona tímica. Util para estudios de regulación de la secreción de esta hormona.  |
| II-H-6 | IgG de ratón anti-Tiroglobulina de rata. Util en estudios de regulación de Tiroiditis autoinmune.   |

Por el momento, no se visualiza la necesidad de expandir masivamente *in vitro* algunos de estos hibridomas. A los recién mencionados, se agrega otro grupo de 3 hibridomas, de clase IgE anti-ovoalbúmina, actualmente en caracterización. Se espera usarlos en estudios de regulación de hipersensibilidad tipo I.

Por último, una inmunoglobulina de clase G, anti-Factor de Von Willebrand, se encuentra en sus etapas de caracterización preliminar.

Recientemente, con el auspicio de este Proyecto, hemos completado la instalación de un Laboratorio de Anticuerpos Monoclonales, en la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de nuestra Universidad. Este Laboratorio, sumado a la infraestructura de apoyo inmunológico de que disponemos, nos ha permitido generar anticuerpos monoclonales de clase IgG contra:

- Pili KS9 de *E. coli*, útil para la purificación por afinidad de esta molécula, con miras a usarla como inmunógeno experimental en terneros.
- Factor de Necrosis Tumoral alfa. Util en la elaboración de un inmunoensayo para monitorear niveles plasmáticos en humanos. Adecuadamente formulado para uso humano y contando con las aprobaciones éticas correspondientes, este anticuerpo podría tener valor terapéutico en shock séptico pre y post quirúrgico.

- Tc45, antígeno derivado de T. cruzi, cuyo reconocimiento se correlaciona con la resistencia al desarrollo de la enfermedad aguda (Ramos y cols, Am.J. Trop. Med. Hyg. 44(3): 314-322). Esperamos que estos anticuerpos monoclonales sean útiles para purificar Tc45 a partir de epimastigotes y para estudios de protección pasiva en animales experimentales.

**7. Solicitud de Hibridoma anti-proteína circunsporozoítica de Plasmodium falciparum a Dr. Victor Nussenzweig de New York University:**

Tarea incluida en los Acuerdos-Relatoria de la última Reunión de Coordinación Técnica (Punto 6). El Dr. Nussenzweig fué contactado y ha accedido a donar el hibridoma que produce el anticuerpo monoclonal contra epitopos repetidos de la proteína circunsporozoítica de Plasmodium falciparum. Resuelto el problema de traslado, este hibridoma estaría disponible para ser expandido.

**8. Proyecciones Nacionales:**

En una segunda etapa, montaremos una unidad para expansión in vitro de hibridomas seleccionados. En una tercera etapa, a instancias del Comité de Biotecnología de la Universidad de Chile, hemos presentado al Fondo de Desarrollo Científico y Tecnológico un Proyecto para rear un Centro de Referencia para la Producción y Expansión de de Hibridomas Productores de Anticuerpos Monoclonales (se incluyen seis primeras páginas de documento de 200 páginas). Resultado de Postulación: Esperado para Mayo de 1993.

La creación de este Centro concuerda con uno de los Objetivos Específicos del Proyecto PNUD original: " Fortalecer laboratorios de los países participantes, en función de su grado de desarrollo". Este Proyecto cuenta con el auspicio de la Universidad de Chile y su financiamiento ha sido solicitado al Banco Interamericano del Desarrollo (BID), a través de la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICYT) de nuestro país.

Debe recalcar que gran parte del ímpetu que ha adquirido la tecnología de anticuerpos monoclonales en Chile, se debe fundamentalmente al impulso inicial proporcionado por este Proyecto PNUD.

1.- PRESENTACION GENERAL

1.1.- Tipo de Proyecto  Infraestructura  Servicios  Uso Interno

1.2.a.- Título: "CENTRO DE REFERENCIA PARA LA PRODUCCION Y EXPANSION DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, POLICLONALES Y EL DESARROLLO DE ENSAYOS INMUNOMETRICOS"

1.2.b.- Palabras Claves: Sintetizar el título del proyecto en tres palabras claves

Anticuerpos  Ensayos  Referencia

1.3.a.- Area Prioritaria  
Marcar una sola opción

Minería   
Pescas incluyendo Acuicultura   
Forestal   
Agropecuaria   
Manufactura   
Informática

1.3.b.- Otras Areas Asociadas  
Marcar todas las que correspondan

Minería   
Pescas incluyendo Acuicultura   
Forestal   
Agropecuaria   
Manufactura   
Informática

1.4.- Disciplinas Científico Tecnológicas Involucradas

Prioridad	Código Disciplina
1	52
2	147
3	133
4	72
5	54

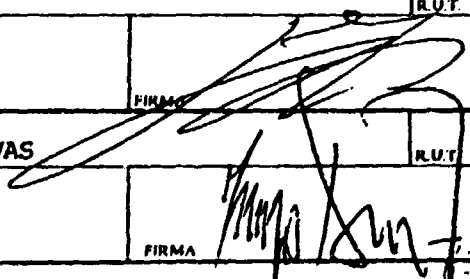
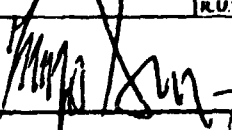
otras (indicar) \_\_\_\_\_

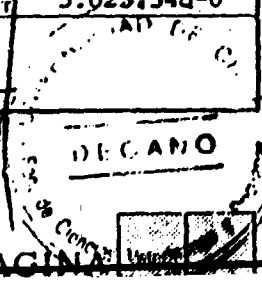
1.5.- Duración del Proyecto  3  6 meses

1.6.- Institución Responsable del Proyecto.

NOMBRE INSTITUCION <b>UNIVERSIDAD DE CHILE</b>			
RUT <b>60.910.000-1</b>	DIRECCION <b>AV. BERNARDO O'HIGGINS N°1058</b>		
TELEFONO <b>6724332</b>	FAX <b>6724314</b>	CALLE <b>10-D SANTIAGO</b>	CIUDAD <b>SANTIAGO</b>

1.7.- Autoridades Responsables del Proyecto

NOMBRE REPRESENTANTE LEGAL <b>JAIÑE LAVADOS MONTES</b>		RUT <b>3.849.316-7</b>
CARGO EN LA INSTITUCION <b>RECTOR</b>	FIRMA 	
JEFE O DIRECTOR DE LA UNIDAD RESPONSABLE <b>IÑICO DIAZ CUEVAS</b>		RUT <b>5.023.348-0</b>
CARGO EN LA INSTITUCION <b>Decano Fac. Cs. Veterinarias y Pecuarias</b>		FIRMA 



**1.8.- Director General del Proyecto**

NOMBRE (Apellido paterno, materno y nombres) <b>FERREIRA VIGOUROUX, LUIS ARTURO</b>				R.U.T. <b>4.750.096-6</b>
INSTITUCION <b>U. de Chile, Fac. Cs. Veterinarias y Pecuarias</b>				
CARGO ACTUAL <b>Académico Jornada Completa, Profesor Titular.</b>				
DIRECCION <b>Av. Santa Rosa 11735, La Pintana, Santiago-Chile.</b>				
FONO <b>5417357</b>	FAX <b>5417357</b>	ELECTRONICO	CASILLA <b>2</b>	CIUDAD <b>Santiago 15</b>



FIRMA DIRECTOR DEL PROYECTO

**1.9.- Director Alterno del Proyecto**

NOMBRE (Apellido paterno, materno y nombres) <b>AGUILLON GUTIERREZ, JUAN CARLOS</b>				R.U.T. <b>7.715.663-1</b>
INSTITUCION <b>U. de Chile, Fac. Cs. Veterinarias y Pecuarias</b>				
CARGO ACTUAL <b>Académico Jornada Completa, Instructor.</b>				
DIRECCION <b>Av. Santa Rosa 11735, La Pintana, Santiago-Chile.</b>				
FONO <b>5417357</b>	FAX <b>5417357</b>	ELECTRONICO	CASILLA <b>2</b>	CIUDAD <b>Santiago 15.</b>



FIRMA DIRECTOR ALTERNO

**1.10.- Instituciones Participantes**

INSTITUCION Y UNIDADES	RECURSOS SOLICITADOS A FONDEF EN MILLONES DE PESOS	USO INTERNO
Universidad de Chile		
Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias		
Departamento de Medicina Preventiva Animal		
	<b>148,861</b>	



Título: **CENTRO DE REFERENCIA PARA LA PRODUCCION Y EXPANSION DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, POLICLONALES Y PARA EL DESARROLLO DE ENSAYOS INMUNOMETRICOS.**

Resumen:

El Proyecto propuesto aquí plantea el establecimiento de un Centro de Referencia para la producción y expansión de anticuerpos monoclonales (AcMo), policlonales y para el desarrollo de metodología inmunológica relevante, al menos a tres áreas de interés. El objetivo de este Centro es incrementar la capacidad de la Universidad de Chile y del sistema universitario nacional en generar productos y servicios para las áreas prioritarias de desarrollo agropecuario, pesca y piscicultura, industria forestal e incluso minería. Adicionalmente, este Centro de Referencia servirá para el entrenamiento de recursos humanos en técnicas sofisticadas de investigación inmunológica y para el desarrollo de varias áreas de las ciencias biológicas básicas.

El Centro de Referencia permitirá a los investigadores de la Universidad de Chile y del país encargar la preparación de anticuerpos exquisitamente específicos y de obtenerlos en cantidades suficientes para hacer decenas de miles de ensayos. Los investigadores podrán también solicitar la estandarización y desarrollo de inmunoensayos que utilicen AcMo.

Los AcMo son reactivos esenciales del trabajo biotecnológico sofisticado, pudiendo servir, por ejemplo, para identificar claramente a una bacteria lixivante de minerales, para purificar una proteína de gran valor en pocos minutos, para realizar un diagnóstico preciso e incluso una terapia avanzada en especies animales de valor. Los servicios y materiales del Centro de Referencia también estarán disponibles a empresas del sector productivo en las áreas prioritarias, varias de las cuales han expresado su interés en dichos servicios.

En síntesis, el Centro ofrecerá servicios a usuarios internos (Universidad de Chile y otras Universidades e Institutos Tecnológicos) y externos (sector productivo de empresas privadas y estatales). Será un lugar de entrenamiento y de generación de conocimientos e investigación inmunológica avanzada, con proyecciones a los intereses de áreas prioritarias.

El financiamiento de este Centro complementará el esfuerzo inicial del Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD) que ha instalado en la Facultad de Ciencias Veterinarias un laboratorio piloto para la generación y expansión de hibridomas (actualmente en producción), señalando que este esfuerzo debiera, idealmente, afianzarse con apoyo gubernamental.

Finalmente, este Centro también complementará las actividades del Centro para la Síntesis y Secuenciación de Biomoléculas, actualmente financiado por FONDEF, y cuyo proyecto de creación fuera originalmente propuesto en conjunto con el de anticuerpos monoclonales.

Title: **PROJECT: REFERENCE CENTER FOR THE PRODUCTION AND EXPANSION OF MONOCLONAL AND POLYCLONAL ANTIBODIES, AND FOR THE DEVELOPMENT OF IMMUNOMETRIC ASSAYS.**

Abstract:

The project proposes the establishment of a Reference Center for producing and expanding monoclonal and polyclonal antibodies and for the development of immunologic methodology relevant to the three areas of interest. This Center should increase the capacity of the University of Chile and the other universities of the country in generating biological products relevant to the priority areas of agriculture and livestock development, fisheries and fish farming, forestry and even mining industries. This Reference Center would also serve for training human resources in sophisticated techniques of immunological research and for the development of various areas of basic biological sciences.

With the establishment of the Reference Center, researchers of the University of Chile and of the country will be able to order the preparation of specific antibodies and of obtaining them in sufficient amounts for carrying out tens of thousands of assays. Researchers will also be able to request the standardization and development of immunoassays using monoclonal antibodies.

Monoclonal antibodies are essential to the areas of interest and can serve, for example, for clearly identifying, in a few minutes, a mineral leaching bacteria, for purifying a very valuable protein or for performing a precise diagnosis and even an advanced therapy in valuable animals species.

The services and materials of the Reference Center will also be available to enterprises in the productive sector working in the areas of interest, several of which have already expressed their demand for these services. In short, this Center will offer internal services (University of Chile, other Universities and Technological Institutes) and external (public and private enterprises). It will be a place for training and for the generation of knowledge and advanced immunological research, relevant to the priority areas.

Funding of this Center will complement the initial effort of United Nations Program for Development (UNPD) that has already funded the implementation of a pilot laboratory for the generation and expansion of hybridomas, at the Faculty of the Veterinary Medicine and Livestock Sciences, University of Chile (at present in active production). UNPD has pointed out that this effort should be ideally supported with additional government resources.

Finally, this Center will complement the activities of the Center for the Synthesis and Sequencing of Biomolecules, already supported by FONDEF. The project for the creation of this Center was originally proposed to FONDEF fused with the Project on monoclonal antibodies.

1.12.- Relación del Proyecto con Area(s) Prioritaria(s) (no más de 10 líneas)

El Centro de Referencia aportará un importante incremento en la capacidad de investigar y desarrollar procesos de punta en áreas prioritarias tales como la lixiviación bacteriana de minerales, el desarrollo de nuevas y mejoradas especies de plantas de importancia económica (leguminosas, frutales, especies forestales), en el diagnóstico de plagas y enfermedades que disminuyen la productividad agrícola o acuícola (virus de plantas, patógenos de salmones) y en la producción de animales de mejor calidad (manipulación de embriones de bovinos y ovinos, peces transgénicos). La utilidad de las técnicas y materiales que serán aportados por el Centro de Referencia para algunos proyectos en áreas prioritarias han sido señaladas en documentos que acompañan este proyecto. Sin embargo, hay que poner énfasis en que las técnicas y materiales que pueden ser aportados por este Centro tienen una amplia utilidad para cualquier proyecto moderno básico e aplicado que use materiales o procesos de origen biológico u organismos vivos.

1.13.- Resumen de Costos del Proyecto (millones de pesos)

ITEMS	FONDEF	INSTIT.	S. PROD.	TOTAL	%
HONORARIOS	47,952	1,520	-	49,472	18,73
REMUNERACIONES	-	6,954	-	6,954	2,62
SUBCONTRATOS	-	-	-	-	-
CAPACITACION	5,720	-	-	5,720	2,15
EQUIPOS	49,786	63,345	-	113,131	42,59
SOFTWARE	0,570	1,450	-	2,020	0,76
INFRAESTRUCTURA	10,000	4,500	-	14,500	5,46
MATERIALES FUNGIBLES	18,000	36,000	-	54,000	20,33
VIAJES Y VIATICOS	1,500	-	-	1,500	0,56
PUBLICACIONES Y SEMINARIOS	1,800	-	-	1,800	0,68
GASTOS GENERALES	13,533	3,000	-	16,533	6,22
TOTAL	148,861	116,769	-	265,630	
%	55,04	43,96	-	-	100,00

## 2.- OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS

### 2.1.- Objetivos Generales (10 líneas).

- 2.1.1. Incrementar la capacidad de la Universidad de Chile y del país para aplicar investigaciones de punta en inmunología y áreas biotecnológicas relacionadas, relevantes a áreas de acuicultura, agropecuaria y minería mediante el establecimiento de Centros de Referencia que montarían equipos y técnicas orientados a estos fines.
- 2.1.2. Adiestrar a jóvenes científicos chilenos y latinoamericanos en el uso de técnicas avanzadas de inmunología y biotecnología para impulsar el desarrollo de proyectos de impacto socio-económico, especialmente en las áreas prioritarias.
- 2.1.3. Lograr que la Universidad sea autosuficiente en un área biotecnológica estratégica para el desarrollo de sus líneas de investigación y enseñanza de pre y postgrado.

### 2.2.- Objetivos Específicos (20 líneas).

- 2.2.1. Instalar un Centro de Referencia de Preparación y Producción de Anticuerpos Monoclonales con capacidad de: preparar hibridomas que produzcan AcMo contra moléculas antigénicas específicas; crecer hibridomas en frascos spinner con encapsulación de perlas de alginato de calcio para producir una cantidad de AcMo capaz de ser utilizada en decenas de miles de ensayos convencionales; mantener una colección de células productoras de AcMo de uso e interés común para los investigadores.
- 2.2.2. Brindar los servicios de este Centro a los investigadores de la Universidad de Chile, de otras universidades del país, institutos tecnológicos y empresas del sector productivo.
- 2.2.3. Entrenar a jóvenes científicos chilenos y de otros países latinoamericanos en el manejo de las técnicas empleadas en el Centro de Referencia. Difundir el uso y utilidad de estas técnicas en las empresas biotecnológicas.
- 2.2.4. Desarrollar, a petición de usuarios, técnicas inmunométricas basados en sólo el uso de AcMo o combinados con anticuerpos policlonales.
- 2.2.5. Generar, a petición de usuarios, anticuerpos policlonales en diversas especies de vertebrados y contra antígenos proporcionados por los usuarios.