



Plan de Gestión de Datos

INFORMACIÓN SOBRE EL PROYECTO

1. – Datos del Proyecto

- Título del Proyecto (en castellano)

Proceso productivo de bioterapéuticos: desarrollo de una novedosa plataforma tecnológica para la detección de impurezas.
Código trámite: 50520190100132LI

- Título del Proyecto (en inglés)

Quality and safety assessment of biotherapeutics: Development of a novel technological platform for rapid identification of impurities acquired during manufacture of protein-based pharmaceutical products.

- Descripción del Proyecto (en castellano) Resumen

En la actualidad, los cuidadosos procesos productivos y la disponibilidad de técnicas analíticas de precisión han permitido el desarrollo de bioterapéuticos de alta calidad y pureza. Sin embargo, a pesar de esto, se han reportado eventos de inmunogenicidad para casi la totalidad de los bioterapéuticos disponibles en el mercado. Por este motivo, las agencias encargadas de controlar la calidad de estas drogas han establecido cuidadosas guías con el fin de establecer las pautas y requerimientos tendientes a minimizar la probabilidad de ocurrencia de efectos indeseados. En este sentido, la agencia norteamericana Food and Drug Administration (FDA) ha establecido pautas relacionadas con el estudio de la inmunogenicidad de las proteínas de uso terapéutico. La inmunogenicidad de un bioterapéutico depende de múltiples factores relacionados con el paciente, el producto y la vía de administración. Con relación al producto, la presencia de contaminaciones derivadas del proceso productivo constituye un factor crucial. Dichas entidades, incluso cuando están presentes en niveles traza, son capaces de actuar como adyuvantes, influyendo sobre la tolerancia inmunológica hacia la proteína. Las consecuencias suelen ser de variada complejidad y generalmente involucran la generación de anticuerpos neutralizantes contra la droga. Sin embargo, en algunos pacientes, el contexto inflamatorio local puede incluso dar lugar al desarrollo de enfermedades autoinmunes.

A pesar de la relevancia de la problemática y de las nuevas exigencias por parte de las agencias reguladoras de Estados Unidos y Europa, no existen en nuestra región centros especializados que aborden la temática con la profundidad y precisión requeridas. Si bien esto constituye una barrera al momento de intentar posicionar los productos desarrollados en nuestro país en los mercados internacionales, se presenta además como una oportunidad sumamente atractiva para desarrollar estrategias de control de calidad que ubiquen a nuestro centro de investigación como pioneros en el área.

El presente proyecto se centra en el desarrollo de nuevas líneas celulares dotadas de múltiples receptores inmunológicos para la detección de contaminaciones derivadas del proceso productivo. Para lograrlo se propone el uso de una tecnología lentiviral que permita la transferencia y expresión estable de los genes que codifican para dichos



receptores. De esta manera, las nuevas líneas celulares contarán con propiedades únicas desde el punto de vista de su límite de detección, sensibilidad y capacidad para identificar en forma específica dichas entidades. La tecnología propuesta resulta novedosa y de alto impacto tecnológico, constituyendo un desarrollo sumamente promisorio en la industria biotecnológica nacional.

- Descripción del Proyecto (en inglés) Resumen

Nowadays, the sophisticated equipment and advanced pharmaceutical technology have allowed the development of biotherapeutics of high quality and purity. However, immunogenicity events have been reported for most of the biotherapeutics available in the market. Therefore, the agencies responsible for controlling the quality of these drugs have established careful guidelines in order to reduce the probability of getting unwanted effects. Thus, the US Food and Drug Administration (FDA) has established guidelines related to the study of the immunogenicity of proteins for therapeutic use.

The immunogenicity of a biotherapeutic depends on multiple factors which are related to the patient, the product and the administration route. Regarding the product, a crucial factor is the presence of contamination derived from the production process. These entities, even when present at trace levels, are capable of acting as adjuvants, influencing the immunological tolerance towards the protein. The consequences are usually of varied complexity and mostly involve the generation of neutralizing antibodies against the biotherapeutics.

Despite the relevance of the problem and the new demands by the regulatory agencies of the United States and Europe, there are no specialized centers in our region able to address the issue with the complexity and precision required. Even though this issue constitutes a barrier when trying to position the products developed in our country in international markets, it also presents itself as an extremely attractive opportunity to develop quality control strategies that position our research center as pioneers in the area.

The present project focuses on the development of new cell lines expressing multiple immunological receptors for the rapid detection of contamination derived from the manufacture of protein-based pharmaceutical products. To achieve this goal, the use of a lentiviral technology that allows the stable transfer and expression of the genes that code for these receptors is proposed. Thus, the new cell lines will have unique properties such low detection limit, high sensitivity and ability to specifically identify these entities. The proposed technology constituted a very promising development in the biotechnology industry in our country.

- Palabras Claves descriptivas del Proyecto (en castellano)

Inmunogenicidad,
proteínas terapéuticas,
control de calidad

- Palabras Claves descriptivas del Proyecto (en inglés)

Immunogenicity,
Therapeutic proteins,
Quality control.

2 – Datos del Director/ar del Proyecto

- Nombre y Apellido

Eduardo Mufarрге

- Unidad Académica

Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas (FBCB)

- Teléfono oficial de contacto

+54 342 451 5215 int 193



-Teléfono móvil de contacto

+54 342 5098771

-E-mail del Director/a del Proyecto

mufarrege@fcb.unl.edu.ar

DATOS RESULTANTES DE LA EJECUCIÓN DEL PROYECTO

-Describa la toma de muestras / datos a realizar

En una primera instancia, durante las distintas etapas del clonado, los registros se realizarán mediante la captura de imágenes de las bandas de ADN en geles de agarosa junto a un marcador de peso molecular comercial que permita corroborar el tamaño de cada banda. Por otro lado, las concentraciones de ADN se medirán en espectrofotómetro de micro volúmenes (NanoDrop, Thermofisher). En cada caso y para cada receptor, los clones serán debidamente secuenciados para verificar su identidad.

Para el caso de las líneas celulares generadas, las mismas serán evaluadas tanto por la presencia del gen en las células por PCR, como así también del transcrito correspondiente por medio de RT-PCR. En ambos casos los datos se registran por medio de electroforesis en geles de agarosa tomando imágenes de las bandas de ADN. Posteriormente, la correcta expresión de los receptores en la membrana se medirá como porcentaje de fluorescencia por medio de citometría de flujo utilizando inmuno-marcación con anticuerpos primarios comerciales y anticuerpos secundarios marcados con fluoróforos. Para ello, se cuenta en el laboratorio con un citómetro Guava® EasyCyte™ (Guava Technology, USA). Las adquisiciones se realizarán usando el software Guava CytoSoft™ 3.6.1.

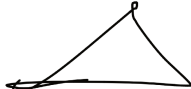
Finalmente, para la evaluación de las nuevas líneas y clones celulares obtenidos se realizará una caracterización exhaustiva de aquellos parámetros característicos de crecimiento celular y de su capacidad de detección de impurezas. La evaluación del crecimiento celular, se realizará con una curva de proliferación celular para cada línea reportera, comparándola con la curva de crecimiento de la línea wild type. La viabilidad celular se evaluará con el colorante Trypan Blue, realizando el recuento de células viables (no teñidas) y totales. Por otro lado, para la caracterización de cada línea celular se determinarán factores tales como el límite de detección y cuantificación, sensibilidad y rango de linealidad mediante técnicas de citometría de flujo y espectrofotometría.

- Datos: ¿Existe alguna razón por la cual los datos declarados no deban ser puestos a disposición de la comunidad/ser de acceso público? (marque X)

	NO
X	SI. Elija una de las opciones:
Opción	a) Se encuentra en evaluación de protección por medio de patentes
b)	b) No se inició el proceso de evaluación de patentabilidad, pero podría



	ser protegible
	c) Existe un contrato con un tercero que impide la divulgación d) Otro. Justifique.
– Período de Confidencialidad: Es el período durante el cual los datos no deberían ser publicados, contado a partir del momento de la toma de los mismos. El período máximo para la no publicación es de 5 (CINCO) años posteriores a su obtención. Luego de este periodo, los datos estarán disponibles para la comunidad/serán de acceso público.	
Si Ud. considera que este tiempo es insuficiente, y necesita prorrogar el período de confidencialidad, indique sus motivos y la cantidad de años adicionales que considera necesarios. Marque su opción con "X".	
	1 (UN) año
	2 (DOS) años
	3 (TRES) años
	4 (CUATRO) año
	5 (CINCO) años
	Otro.
	Motivos:



Eduardo F. Mufarrege



INSTRUCTIVO PARA COMPLETAR EL PLAN DE GESTIÓN (PGD)

El PGD no es un documento definitivo, sino que se desarrollará a lo largo del ciclo de vida del proyecto.

INFORMACIÓN SOBRE EL PROYECTO

1 – Datos del Proyecto

Título del Proyecto (en castellano): Deberá ingresar el título completo del proyecto (en castellano), indicando además el código asignado por la SCAyT.

Título del Proyecto (en inglés): Deberá ingresar el título completo del proyecto en inglés.

Descripción del Proyecto (en castellano): Deberá ingresar la descripción del Proyecto en castellano.

Descripción del Proyecto (en inglés): Deberá ingresar la descripción del Proyecto en inglés.

Palabras Claves descriptivas del Proyecto (en castellano): Deberá ingresar tres palabras claves descriptivas del Proyecto, en castellano.

Palabras Claves descriptivas del Proyecto (en inglés): Deberá ingresar tres palabras claves descriptivas del Proyecto, en inglés.

2- Datos del Director/a del Proyecto

Nombre y Apellido del Titular del Proyecto: Nombre completo y apellido del Titular del Proyecto.

Unidad Académica: Nombre de la Unidad Académica a la que pertenece el/la directora/a del Proyecto.

Teléfono oficial de contacto: Número de teléfono de la oficina/laboratorio/Institución del Director/a del Proyecto, donde pueda ser contactado, incluyendo número de área/país (ej: Para Santa Fe: + 54 9 342 4999-9999).

Teléfono móvil de contacto: Número de teléfono móvil del director/ar del Proyecto, donde pueda ser contactado, incluyendo número de área/país.

E-mail del Director/a del Proyecto: Correo electrónico de contacto del Director/a del Proyecto.

DATOS RESULTANTES DE LA EJECUCIÓN DEL PROYECTO

Describa la toma de muestras/datos a realizar: Información descriptiva sobre la toma de muestras que resultarán en datos/conjuntos de datos. La descripción deberá



incluir información de contexto (lugar de toma de los datos; instrumentos, etc.)

Datos: ¿Existe alguna razón por la cual los datos declarados no deban ser puestos a disposición de la comunidad/ser de acceso público? Deberá marcar con una “X” la opción correcta. En caso de responder afirmativamente, deberá justificar debidamente, comprendiendo que sólo en casos de extrema excepcionalidad esta restricción de acceso a los datos resulta practicable/aceptable.

Período de Confidencialidad: Es el periodo durante el cual los datos no deberían ser publicados, contado a partir del momento de la toma de los mismos. El periodo máximo para la no publicación es de 5 (CINCO) años posteriores a su obtención. Luego de este periodo, los datos estarán disponibles para la comunidad/serán de acceso público.

Si Ud. considera que este tiempo es insuficiente, y necesita prorrogar el período de confidencialidad, indique sus motivos y la cantidad de años adicionales que considera necesarios.

Deberá indicar los años que considera necesario prorrogar el período de confidencialidad y explicar los motivos.