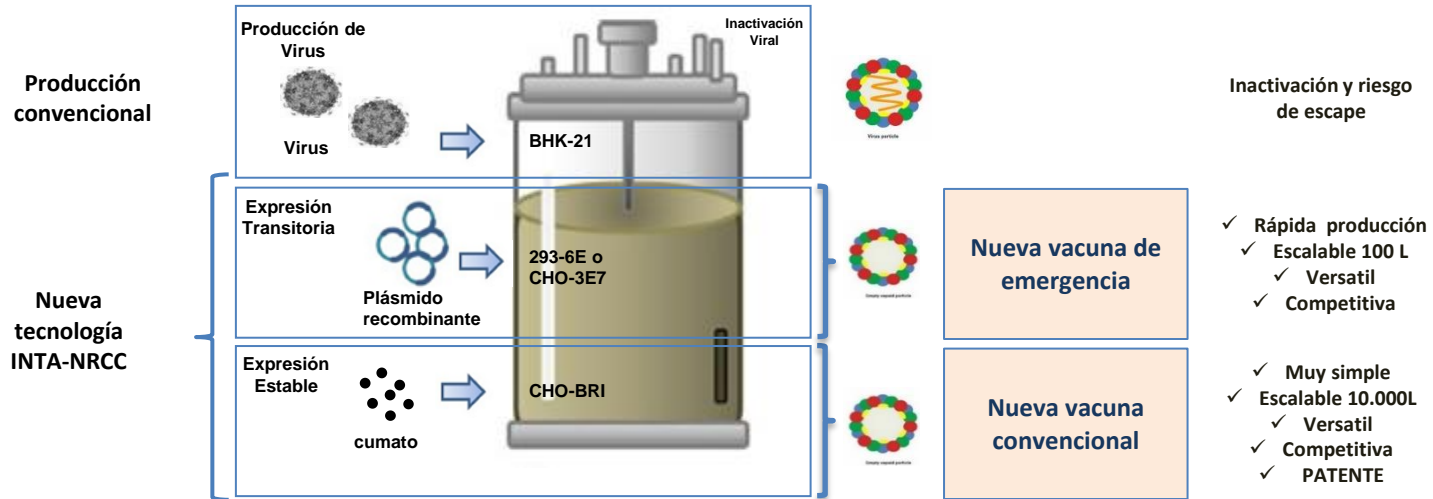


1. Metodologías utilizadas en la producción de vacunas anti-aftosa:

Comparación entre la producción de la vacuna de referencia y nuestra vacuna innovadora



- La metodología que empleamos para producir nuestra vacuna recombinante se basa en el crecimiento en un biorreactor de las células de mamífero (CHO^{BRI}™ marca registrada del NRCC, NRC 12671) que contienen la información para producir VLPs del virus de la fiebre aftosa (Patente sistema inducible INTA-NRCC N° WO 2022/094730 A1).
- Los **biorreactores** que utilizamos son los **mismos** que se usan en la producción de las vacunas anti-aftosa actuales para replicar a las partículas virales infectivas en células de mamífero BHK-21.

2. Hitos logrados

Células CHO



Banco maestro y de trabajo producido y certificado



Optimización del rendimiento de producción de VLPs en el sistema inducible



REPRODUCIBILIDAD

ESCALABILIDAD



Producción de VLPs A2001 en 1 L

VERSATILIDAD



Producción de VLPs de distintos serotipos con la estrategia de construcciones quiméricas A/01C

INMUNOGENICIDAD



Títulos de anticuerpos similares a la vacuna comercial de referencia en ratones, bovinos y cerdos



3. Patentes

PATENTE LINEA CELULAR CHO INDUCIBLE - NRCC ✓

PATENTE VLP FMDV NRCC-INTA ✓

FASES NACIONALES:

CANADÁ
ARGENTINA
EEUU
BRASIL
ARGELIA
EMIRATOS ARABES
TAHILANDIA
VIETNAM
JORDANIA ✓

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau
(43) International Publication Date
12 May 2022 (12.05.2022) W I P O ! P G T



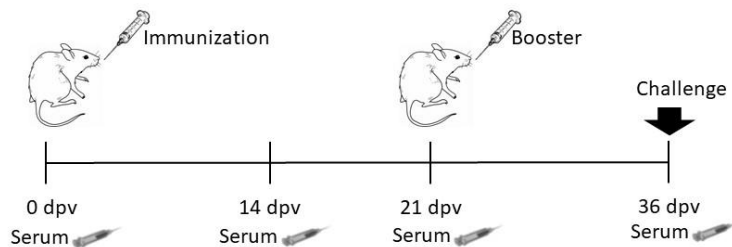
(10) International Publication Number
WO 2022/094730 AI

(51) International Patent Classification:
C12N 15786 (2006.01) C12N 15785 (2006.01) 1439, C.A.B.A., C1033AAE (AR). NATIONAL RESEARCH COUNCIL OF CANADA [CA/CA]; 1200 Montreal Road, Ottawa, Ontario K1A 0R6 (CA).
A61B 397135 (2006.01) C12N 7700 (2006.01)
C07B 14709 (2006.01) C12N 9750 (2006.01)
C12N 15742 (2006.01) C12P 21700 (2006.01)
C12N 15756 (2006.01)
(72) Inventors: **MIGNAQUI, Ana** Clara; El Ciervo 258, Di-na Huapi, Rio Negro (AR). **WIGODOROVITZ, Andres**; Chacabuco 71 Florida, Buenos Aires (AR). **DUROCHIER, Yves**; 5335 Place d'Argenteuil, Montreal, Quebec H4J 1M1 (CA).
(22) International Filing Date: PCT/CA2021/051592
09 November 2021 (09.11.2021) (74) Agent: **BCF LLP**; 2500-1100 Bou1 René-Lévesque O, Montréal, Québec H3B 5C9 (CA).
(25) Filing Language: English (81) Designated States *unless otherwise indicated, for every kind of national protection available I*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MU, MV, MW, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SN, SV, SY, TD, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VE, VG, VI, VN, WS, YE, ZA, ZM, ZW.

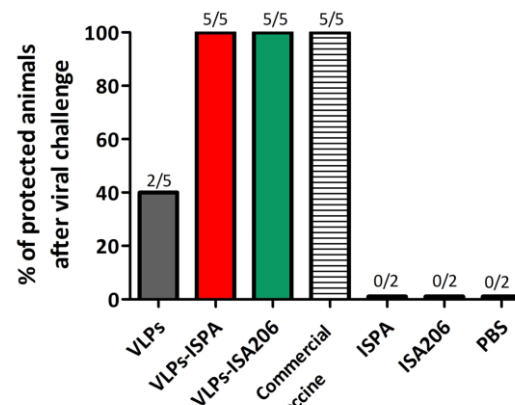
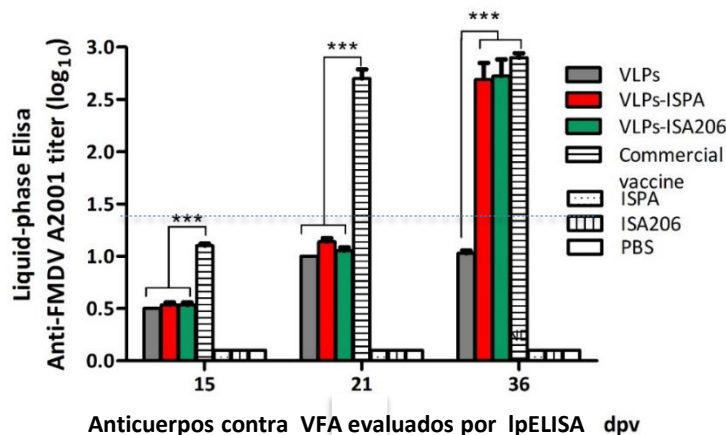
(26) Publication Language: English
(30) Priority Data:
P20200103102 09 November 2020 (09.11.2020) AR
(71) Applicants: **INSTITUTO NACIONAL DE TEC-NOLOGIA AGROPECUARIA** [AR/AR]; Rivadavia



4. Pruebas en modelos de animales de laboratorio de la vacuna experimental



Esquema de inmunización



Protección contra el desafío en ratones BALB/c

VACCINE	SNT
VLPs	0.95±0.04
VLPs-ISPAs	1.05±0.06*
VLPs-ISA206	1.41±0.02**
Commercial vaccine	1.76±0.08**
ISPA	<0.5
ISA206	<0.5
PBS	<0.5

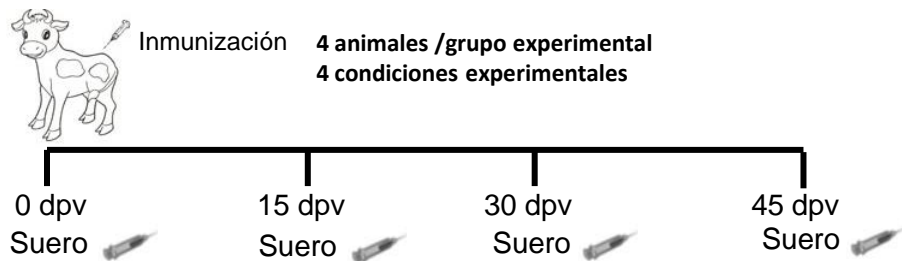
Título de anticuerpos neutralizantes a los 36 dpv

Virus Res 2021 May; 297:198339. doi: 10.1016/j.virusres.2021.198339. Epub 2021

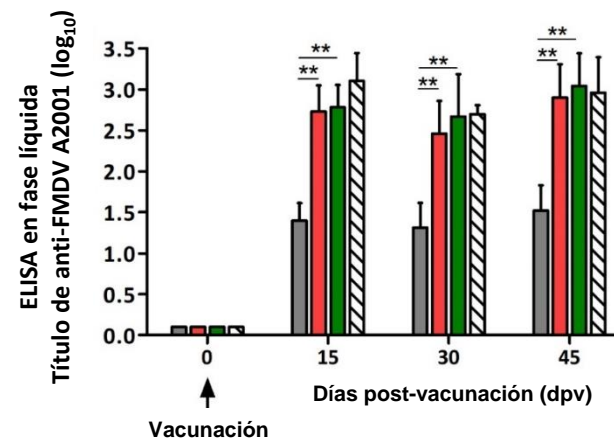


5. Pruebas a campo de la vacuna experimental: ganado bovino

1. Esquema de inmunización en bovinos



2. Anticuerpos contra VFA medidos por IpELISA



- VLPs
- VLPs + ISPA (Adyuvante propio en desarrollo)
- VLPs + ISA 206 (Adyuvante Montanide™ ISA 206, SEPPIC)
- Vacuna comercial de referencia

3. Anticuerpos Neutralizantes inducidos post-vacunación

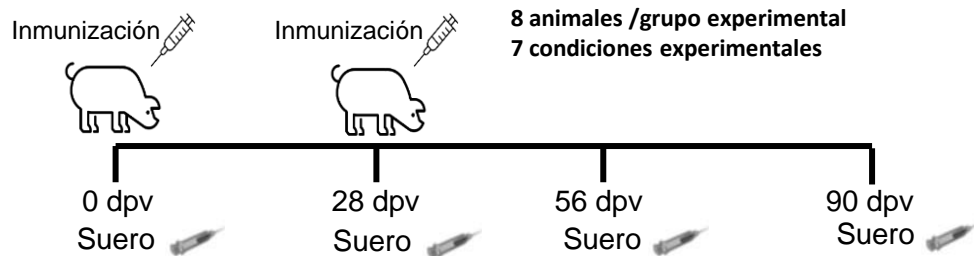
VACUNA	SNT		
	15 dpv	30 dpv	45 dpv
VLPs	<1.0	1.0±0.0	1.1±0.1
VLPs + ISPA	1.6±0.2	1.97±0.05***	2.1±0.1***
VLPs + ISA206	1.85±0.06	2.3±0.2***	2.4±0.2***
Vacuna comercial de referencia	1.85±0.07	2.2±0.0***	2.45±0.0***

4. Conclusiones:

Las formulaciones de VLPs que desarrollamos arrojaron títulos de anticuerpos (medidos por ELISA) y de anticuerpos neutralizantes similares (no estadísticamente distintos) a la vacuna comercial de referencia. En estos ensayos se utilizó una cantidad de antígeno (VLPs) igual al de los antígenos vacunales que contiene la vacuna de referencia.

6. Pruebas a campo de la vacuna experimental: ganado porcino

1. Esquema de inmunización en porcinos



3. Anticuerpos Neutralizantes inducidos post-vacunación

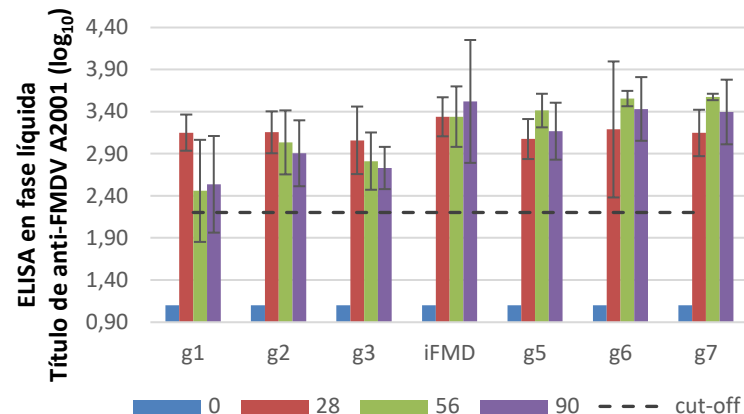
VNT cut-off 1,36

	Dosis ug/ds	Inmunización	28 dpv	56 dpv	90 dpv
g1	5	0 dpv	1,63 +/- 0,43	1,78 +/- 0,38	1,48 +/- 0,35
g2	25	0 dpv	1,56 +/- 0,2	1,93 +/- 0,25	1,74 +/- 0,27
g3	50	0 dpv	1,49 +/- 0,17	1,72 +/- 0,15	1,57 +/- 0,26
iFMD*	22	0 dpv	2,38 +/- 0,25	2,65 +/- 0,49	2,62 +/- 0,64
g5	5	0 dpv y 28 dpv	1,62 +/- 0,23	2,45 +/- 0,29	1,95 +/- 0,22
g6	25	0 dpv y 28 dpv	1,86 +/- 0,33	2,71 +/- 0,3	2,14 +/- 0,33
g7	50	0 dpv y 28 dpv	1,76 +/- 0,23	2,71 +/- 0,26	2,13 +/- 0,31

4. Conclusiones:

Las formulaciones de VLPs que desarrollamos arrojaron títulos de anticuerpos (medidos por ELISA) y de anticuerpos neutralizantes similares (no estadísticamente distintos) a la vacuna comercial de referencia. En el caso de los anticuerpos neutralizantes, las vacunas formuladas con VLPs resultaron eficaces a todas las dosis testeadas.

2. Anticuerpos contra VFA medidos por IpELISA



*iFMD: vacuna comercial de referencia