



Instituto Nacional de  
Producción de Biológicos



**ANLIS  
MALBRÁN**  
ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE LABORATORIOS  
E INSTITUTOS DE SALUD "DR. CARLOS G. MALBRÁN"

# INFORME DE ACTIVIDADES COVID-19

**INSTITUTO NACIONAL DE PRODUCCIÓN DE BIOLÓGICOS**

BUENOS AIRES, MAYO DE 2020

La epidemia de Síndrome Respiratorio Severo Agudo desencadenada por el Coronavirus SARS-CoV-2 en Wuhan, China, a fines de 2019, continúa esparciéndose rápidamente por el mundo. Con casos confirmados en más de 200 países, la OMS ha clasificado a la enfermedad por Coronavirus (COVID-19) como pandemia (World Health Organization, 2020a) y declarado al presente cuadro de situación como de Emergencia de Salud Pública de Interés Internacional (World Health Organization, 2020b). Hasta el momento, no se dispone de agentes terapéuticos o vacunas específicos para esta enfermedad, estando en etapa de experimentación o propuesta antivirales tales como el remdesivir y favipiravir (Lu, 2020), antiparasitarios tales como la ivermectina (Caly et al., 2020; Touret and de Lamballerie, 2020), antireumatoideos como kezar (Sanofi, 2020), vacunas (Glaxo Smith and Kline, 2020; Medicago, 2020; Pfizer, 2020; Sanofi, 2020) y el uso de sueros de pacientes convalecientes (Shen et al., 2020), entre otras.

En este contexto, desde inicios del mes de marzo del corriente año personal del Instituto Nacional de Producción de Biológicos, dependiente de la ANLIS "Dr. Carlos MALBRÁN", que se desempeña en las áreas de I+D+i, producción, control y gestión de la calidad, dirección técnica y dirección, ha estado trabajando en delinear propuestas tentativas a fin de dar respuestas al sistema de salud con productos, ya se trate de medicamentos o de reactivos para uso diagnóstico. A la fecha, las ideas-proyecto resultantes más viables son tres.

Dentro del primer grupo (medicamentos):

- a) desarrollo y producción de un medicamento inmunobiológico para el tratamiento de COVID-19; y
- b) Desarrollo para la producción de Vacuna BCG.

En relación a los reactivos para uso diagnóstico, resulta promisorio:

- c) desarrollo de un ensayo de RT-LAMP (*reverse transcription loop – Mediated Isothermal Amplification*) para la detección rápida de SARS-CoV-2.

Adicionalmente y en este marco, se establecieron contactos con el Instituto NANOBIOTEC dependiente del CONICET-UBA y la compañía AGROPHARMA con el propósito de que el Instituto tenga como insumo proteínas recombinantes y disponga de plataformas tecnológicas que se complementen a las existentes en el INPB. Ello se propone a partir de Acuerdo o Convenios Marco (inicialmente) para luego avanzar en acuerdos específicos. Cabe subrayarse que tanto NANOBIOTEC como AGROPHARMA han expresado su colaboración con la institución a raíz de la situación pandémica actual sin ello requerir acuerdos comerciales o similares.

En línea con lo expresado cabe mencionar que el INPB- ANLIS ha logrado a través del Instituto de NANOBIOTEC la obtención de un financiamiento de la AGENCIA (MINCYT) de la Idea Proyecto (IP) denominada **"Producción biotecnológica de la proteína S completa de SARS-CoV-2 y péptidos sintéticos para fines diagnósticos y terapéuticos"**, bajo el Código de Proyecto: IP COVID 19 – 209, Directora de la IP: Maria Victoria Miranda, Instituto de Nanobiotecnología (NANOBIOTEC) - FFyB / UBA.

Instituciones integrantes del Proyecto: Cátedra de Inmunología, LIE e IDEHU (FFyB - UBA); Cátedra de Virología (FFyB - UBA); AgIdea SRL; INPB (ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán")

A continuación se define sucintamente cada idea-proyecto (enumeradas anteriormente a, b y c) surgidas en el seno de INPB-ANLIS "Dr. Carlos MALBRÁN"

**"Desarrollo y producción de un medicamento inmunobiológico para el tratamiento de COVID-19"**  
*Justificación*

Los más de 100 años de historia en el empleo de protección a través de la inmunidad pasiva por administración de anticuerpos provenientes de plasma o suero de pacientes convalecientes para el tratamiento de enfermedades virales sugieren que este tipo de estrategia podría beneficiar también en la lucha contra la presente pandemia de COVID-19 (Casadevall and Pirofski, 2020). Estos medicamentos de administración parenteral han sido empleados para el tratamiento de brotes de virosis respiratorias por SARS-CoV (Cheng et al., 2005), MERS-CoV (Ko et al., 2018), H5N1 (Luke et al., 2006), H1N1 (Hung et al., 2011) y H7N9 (Wu et al., 2015). La experiencia adquirida sugiere que este tipo de tratamientos confiere una mejora en el pronóstico

cuando es administrado en etapas tempranas de la enfermedad, posiblemente neutralizando las partículas virales, bloqueando su unión a las células diana, reduciendo por lo tanto la carga viral inicial (Casadevall and Pirofski, 2020; Mair-Jenkins et al., 2015). El marco de emergencia sanitaria actual ha llevado al empleo de plasma de pacientes convalecientes para el tratamiento de casos severos de COVID 19. Shen et al. emplearon plasma de enfermos convalecientes para el tratamiento de 5 pacientes en estado crítico por COVID-19, observando mejorías en todos ellos: 3 de ellos fueron dados de alta aproximadamente dentro de los 30 días posteriores al inicio del tratamiento, mientras que los dos restantes permanecieron internados, con asistencia mecánica, pero estables (Shen et al., 2020). Si bien limitado y preliminar, las conclusiones de este estudio son prometedoras y sugieren que al igual que en pasados brotes de virosis respiratorias (Mair-Jenkins et al., 2015), el uso de sueros convalecientes o de concentrados de inmunoglobulinas heterólogas provenientes de animales hiperinmunizados pueden resultar beneficiosos en la presente pandemia (Casadevall and Pirofski, 2020).

La dificultad operativa del enrolamiento de pacientes convalecientes, el riesgo inherente ante presencia de otros virus infecciosos en el plasma de los donantes y la variabilidad en el título de anticuerpos neutralizantes en los mismos, presentan problemas para implementar este tipo de estrategias terapéuticas. Siguiendo el mismo principio de neutralización de partículas virales por reconocimiento inmunoespecífico, el empleo de anticuerpos heterólogos o sus fragmentos obtenidos a partir de animales hiperinmunizados presenta una alternativa prometedora. El plasma equino como fuente de anticuerpos para la inmunización pasiva es empleado desde hace más de 100 años para el tratamiento de varias patologías clásicas dentro de las cuales pueden mencionarse los accidentes por animales ponzoñosos (Squaiella-Baptistão et al., 2018) y acción de agentes infecciosos tales como en el caso de la difteria (Both et al., 2014), tétanos (Yen and Thwaites, 2019) y rabia (Wilde et al., 1989). En las últimas dos décadas se han producido varios brotes epizooticos y/o epidémicos que han llevado a la búsqueda urgente de estrategias terapéuticas efectivas, dentro de las cuales se encuentra la administración de inmunoglobulinas equinas (una variante muy utilizada, sus fragmentos F(ab')<sub>2</sub>). Tal es el caso de los recientes brotes de ébola (Chan et al., 2018), influenza (Bal et al., 2015) y SARS (Lu et al., 2005; Wang et al., 2005). Si bien ninguno de estos últimos fue generado ni empleado en el mismo momento en el cual ocurrieron los brotes, es interesante desatacar que los resultados de los estudios preclínicos y en algunos casos clínicos (Fase 1) resultan esperanzadores tanto en el caso de nuevos brotes por estos patógenos como por otros patógenos relacionados.

El Instituto Nacional de Producción de Biológicos (INPB) es el principal productor de antivenenos contra mordeduras de serpientes y picaduras de arañas y escorpiones de la Argentina. El Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) de sus antivenenos lo constituyen fragmentos F(ab')<sub>2</sub>, obtenidos a partir de plasma de equinos hiperinmunizados. Este proceso de producción, desde la hiperinmunización de caballos, el fraccionamiento del plasma hiperinmune hasta la manufactura del medicamento, puede aplicarse directamente a la producción de un medicamento parenteral para el tratamiento de pacientes de COVID-19. En este caso, el inmunógeno a emplear será un concentrado de aislamientos locales de SARS-CoV-2 en lugar de venenos, pero el resto de los pasos serán en esencia los mismos de la plataforma de producción de antivenenos del INPB. Es importante destacar que la producción de antivenenos en el MALBRÁN, data de la fundación del mismo. Todos los años son entregados al Ministerio de Salud de la Nación más de 22.000 viales de antivenenos para su distribución gratuita a distintos centros de atención sanitaria de todo el país (Temprano et al., 2017). El INPB cuenta con certificación habilitante por parte de la autoridad regulatoria local (ANMAT) como elaborador/importador-exportador de medicamentos de origen biológico, estando autorizado como productor de antivenenos por parte de la mencionada autoridad (Disposición ANMAT N° 10206/17), alcance ampliado por Disposición ANMAT: DI-2019-705-APN-ANMAT#MSYDS: habilitación como elaborador de medicamentos de origen biológico (exclusivamente antivenenos y antitoxinas), importador – exportador de medicamentos de origen biológico, elaborador de ingredientes farmacéuticos activos para la producción de antivenenos y antitoxinas, y productor de suero hiperinmune como material de partida. Por otra parte, el Servicio de Virus Respiratorios del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI), con su destacado rol en la presente pandemia y su extensa trayectoria en el manejo de patógenos de este tipo, ha podido obtener aislamientos de cepas de circulación local del virus. La disponibilidad de los mismos y la experiencia en su manejo resultan cruciales para el presente proyecto.

Por todo lo anterior y en caso de resultar exitoso el presente proyecto, la ANLIS "Dr. Carlos MALBRÁN" proveerá al Estado Nacional un medicamento terapéutico en condiciones beneficiosas para la afrontar la presente pandemia y sobre todo futuras amenazas, acompañando así la ejecución de políticas de salud públicas.

**Objetivo general:**

- Desarrollo para la producción de un medicamento inmunoterapéutico de administración parenteral para el tratamiento de pacientes confirmados de COVID-19.

**Objetivos particulares:**

- Selección de aislamientos clínicos de SARS-CoV-2 adecuados para su uso en el proyecto. Confección de Bancos de Semillas Maestros y de Trabajo de los mismos.
- Puesta a punto de un protocolo de atenuación/inactivación viral y obtención de plasma de equinos hiperinmunizados a partir de este inmunógeno.
- Elaboración de un lote piloto de Ingrediente Farmacéutico Activo (fragmentos F(ab')<sub>2</sub> de inmunoglobulinas) a partir del plasma de equinos hiperinmunizados.
- Caracterización fisicoquímica y biológica sobre el granel de producto piloto.
- Realización de ensayos preclínicos.
- Gestión ante autoridades regulatorias para la liberación del producto para la realización de ensayos clínicos.

*Personal referente INPB involucrado / rol:*

*Dr. J. Christian DOKMETJIAN - Dirección*

*Lic. Oscar PÉREZ – Amplificación e inactivación viral – ensayos preclínicos*

*Bioq. Matías MICUCCI – Amplificación e inactivación viral – ensayos preclínicos*

*Ing. Arg. Pablo COLLADO – Inmunización de equinos*

*Dr. Matías FINGERMANN – Estudio inmunogenicidad y capacidad neutralizante*

*Mg. J. Adrián DOLAB – Producción del IFA*

*Mg. Claudio BONEL – Producción inmunobiológico – Dirección Técnica*

*Dr. Adolfo de ROODT – Ensayos preclínicos*

*Lic. Leandro CALDERÓN – Control de la calidad*

*Dr. Guillermo KELLER – Coordinación ensayos clínicos*

*Farm. Diego MAZZA - Planificación*

*Dr. Guillermo TEMPRANO – Gestión de la calidad*

*Nota: En los dos primeros objetivos particulares, es fundamental la participación activa del Servicio de Virosis Respiratorias del INEI-ANLIS "Dr. Carlos MALBRÁN".*

**"Desarrollo para la producción de Vacuna BCG "**

**Justificación**

En línea con los posibles efectos inmunológicos atribuidos desde hace años a la BCG (Netea, Joosten et al. 2016) se han abierto nuevas líneas de investigación (BCG-CORONA, NCT04328441; BRACE, NCT04327206) para aclarar si los efectos de la BCG podrían extenderse y proporcionar protección frente a la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y la COVID-19.

Las vacunas BCG (Bacillus Calmette y Guérin) están entre las más antiguas y se utilizaron por primera vez en

humanos en 1921. La BCG es una vacuna con bacterias vivas atenuadas derivadas de una cepa de *M. bovis* aislada originalmente en 1902 en una vaca con tuberculosis (TB). El aislado se cultivó durante 13 años, a lo largo de los cuales perdió su virulencia. Desde la década de 1920, la cepa BCG original ha sufrido pasajes en diferentes condiciones en distintos laboratorios de todo el mundo, lo cual ha dado lugar a más de 10 cepas de fabricación. Lamentablemente la cepa de BCG original traída al país por el Dr. Arena se ha perdido, y la producción de BCG nacional se realiza a partir de la cepa Pasteur 1173P2.

La vacunación temprana, al llegar antes que el bacilo virulento, protege de la TB primaria, de sus formas meníngeas y miliare, que son causa de alta mortalidad o de secuelas graves. El grado de protección que el BCG brinda contra ellas, aplicado a recién nacidos e infantes, ha sido validado. En Argentina se comprobó una protección contra la meningitis TB del 98%.

El Programa Global de TB de la OMS (WHO-GTB) ha propuesto una estrategia para terminar con la TB (End TB Strategy), avalada por la Asamblea General de las Naciones Unidas. Su objetivo es reducir, entre 2015 y 2035, las muertes por TB en un 95%, y los casos de TB en un 90%. Se requiere para ello una disminución anual global creciente de la incidencia (especialmente en los países con mayor población y mayor carga de TB), que pase del 2 al 10% para el 2025, y al 17% entre ese año y el 2035. *Para alcanzar esos objetivos son necesarias vacunas que complementen los medicamentos disponibles o en desarrollo.*

La demanda global anual de vacuna BCG alcanza aproximadamente 260 millones de dosis. Casi la mitad del suministro global se obtiene a través del Fondo Internacional de Emergencia de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). Históricamente, estos volúmenes se han suministrado confiablemente pero en 2013 debido a dificultades técnicas de producción de muchos los laboratorios productores hubo deficiencias considerables. Recientemente un trabajo publicado en The Lancet reporta un aumento considerable de casos de Tuberculosis meníngea en niños en Sudáfrica en el año 2017 (du Preez, Seddon et al. 2019) La hipótesis de este fuerte aumento en el número de niños con meningitis tuberculosa está relacionado con la escasez de BCG.

Ante la escasez mundial de vacuna BCG, UNICEF propuso:

- *Mejorar la gestión de suministro a nivel de país, reduciendo volúmenes de compras cuando sea necesario.*
- *Investigar el fortalecimiento de los procesos de producción de los pocos fabricantes, clave para la seguridad del suministro.*
- *Explorar oportunidades para el registro de productos BCG en cada país.*

Argentina importa anualmente alrededor de 3.000.000 de dosis de vacuna BCG provenientes de laboratorios de India o Bulgaria. Esta importación se traduce en una importante salida de divisas hacia el exterior que podrían invertirse en generar y asegurar la capacidad productiva local, con la consecuente actualización necesaria de procesos tecnológicos y la consolidación de grupos de trabajo en áreas de interés nacional.

Cabe destacar que son varias las empresas privadas (laboratorios de especialidades medicinales) que consultan sobre el posible suministro de esta vacuna, lo cual demuestra el interés del sector farmacéutico privado en cubrir este nicho.

El Servicio Derivados de Micobacterias (en adelante el Servicio) del Instituto Nacional de Producción de Biológicos (en adelante INBP), comenzó a producir BCG intravesical a comienzos del año 1980 por pedido del Hospital Castex (actualmente Htal. Eva Perón) de la localidad de San Martín, Prov. de Buenos Aires. Su preparación fue basada en publicaciones sobre la utilización de la misma en instilaciones intravesicales para el tratamiento de cáncer superficial de vejiga (Cáncer de células transicionales). El trabajo original fue merecedor del Premio Luis Pagliere en el año 1985. A partir de ese momento, se comienza a producir en forma constante para los Servicios de Urología de diversos hospitales. Con el correr del tiempo la producción fue aumentando debido a la demanda.

El método de producción utilizado es el recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para vacunas BCG (WHO-TRS 745) y se realiza con el sistema de lote semilla en cultivo estacionario.

El Servicio ha producido su propio lote semilla de trabajo a partir de la cepa Pasteur 1173P2 la cual ha sido caracterizada molecularmente (Trovero, Argüelles, Cataldi, 2010). También ha desarrollado un método rápido de estimación de unidades viables de BCG (Argüelles 2004,2005). Entre los años 2003-2007 se han realizado pruebas piloto de liofilización de BCG intravesical con buenos resultados. Actualmente, debido a la escasez y al cese de importaciones de algunos de los productos similares se debió incrementar la producción a 1000 dosis mensuales. El Servicio produce aproximadamente 12000 dosis anuales de dicho biológico (BCG

intravesical) de manera ininterrumpida desde hace casi 40 años. Esta producción equivale a 14.400.000 dosis de vacuna BCG (1 dosis de BCG intravesical= 1200 dosis de vacuna BCG) que es la vacuna que se propone incorporar al pipeline del INPB.

*Los antecedentes del Servicio demuestran claramente que se cuenta con capacidad instalada para producir vacuna BCG de muy buena calidad y en cantidades suficientes para cubrir las necesidades del MSAL, ya que a lo largo de su historia el INPB ha logrado, a través de la producción de BCG intravesical, la entrega a todo el país en forma gratuita de dicho inmunoterapéutico, manteniendo contacto estrecho, fluido y constante con los Ministerios de Salud provinciales, Hospitales y Centros asistenciales, permitiéndole a la institución conocer la situación real de mercado en la Argentina.*

*Por lo expuesto anteriormente, resultaría estratégico para la ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán" poder ser proveedor de vacuna BCG y BCG intravesical. De esta manera podrá ofrecer al sistema público de salud para su Calendario Nacional de Vacunación (CNV) la vacuna y en un futuro proveer a la región, tanto vacuna como inmunoterapéutico.*

#### *Objetivo general:*

- Ampliar la capacidad productiva del INPB focalizándose en la fabricación de vacuna BCG para contribuir a la mejora de la salud de la población, conforme la misión del Instituto y las políticas sanitarias establecidas por el Ministerio de Salud de la Nación (MSAL).

#### *Objetivos particulares*

- Desarrollar, escalar y producir lotes de vacuna BCG generando la guía de fabricación y la técnica de control de calidad respectivas para cumplir las exigencias de los requisitos regulatorios y alcanzar el correspondiente registro ante la ANMAT, alineándose con la recomendación de UNICEF.
- Fortalecer la guía de fabricación y la técnica de control de calidad del producto BCG intravesical para cumplir las exigencias de los requisitos regulatorios y alcanzar el respectivo registro ante la ANMAT, alineándose con la recomendación de UNICEF.
- Proveer de la infraestructura y equipamiento necesario para el Servicio Derivados de Micobacterias del INPB, a fin de cumplimentar con las normas de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) de medicamentos de uso humano y anexo de biológicos exigidas por la autoridad regulatoria ANMAT, alineándose con la recomendación de UNICEF.
- Suministrar la vacuna BCG, de forma gratuita, a la población a través del sistema nacional de distribución del MSAL.

#### *Personal referente involucrado / rol:*

*Dr. J. Christian DOKMETJIAN – Dirección*

*Mg. Claudio BONEL – Dirección Técnica*

*Mg. Claudia ARGÜELLES – Producción Vacuna BCG*

*Lic. Leandro CALDERÓN – Control de la calidad*

*Arq. Claudio DEHÓ – Arquitectura*

*Farm. Diego MAZZA - Planificación*

*Dr. Guillermo TEMPRANO – Gestión de la calidad.*

### **Desarrollo de un ensayo de RT-LAMP (reverse transcription loop – Mediated Isothermal Amplification) para la detección rápida de SARS-CoV-2**

#### *Justificación*

El reciente brote debido a un nuevo coronavirus (COVID-19) ha generado preocupación mundial dada su rápida transmisión en muchos países y la posible progresión fatal de la infección. Con la rápida velocidad de propagación de  $R_0$  entre (3.28 – 5.7), existe una fuerte presión sobre el diagnóstico ya que personas infectadas asintomáticas podrían transferir el virus a otras (Liu et al. 2020). Por lo tanto, es urgente desarrollar métodos de diagnóstico rápidos, precisos e *in situ* para identificar eficazmente estas infecciones tempranas, permitir el aislamiento preventivo adecuado, tratarlas a tiempo y controlar la propagación de la enfermedad.

La PCR de transcripción inversa cuantitativa (qRT-PCR) para COVID-19 en muestras de suero o respiratorias es actualmente el método estándar para las pruebas moleculares de diagnóstico. Sin embargo, qRT-PCR tiene muchas limitaciones, como la necesidad de muestras de alta pureza y el acceso a costosos instrumentos de laboratorio, además de requerir largos tiempos de reacción. Además, qRT-PCR necesita personal capacitado e instalaciones sofisticadas para el procesamiento de muestras. Estas desventajas limitan su aplicación práctica en muchos casos.

La amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP, sigla correspondiente al inglés de *Loop-Mediated Isothermal Amplification*) es una tecnología que proporciona amplificación autocíclica ADN por desplazamiento de cadena realizada entre (60 - 65) °C durante (45 - 60) min. El método emplea una ADN polimerasa Bst con alta actividad de desplazamiento de cadena junto a cuatro cebadores que reconocen seis secuencias diferentes en el ADN blanco. Los cebadores internos [delantero (FIP) y reverso (BIP)] contienen dos secuencias distintas, sentido y antisentido, correspondientes al ADN blanco, uno para amplificar en la primera etapa y la otra para auto-amplificarse en las etapas posteriores.

El mecanismo de la reacción de amplificación LAMP incluye tres etapas: la producción del material inicial, el ciclo de amplificación y elongación y el reciclaje (Notomi et al., 2000) Después de la iniciación de un cebador interno, el cebador exterior desplaza la cadena amplificada con la ayuda de la ADN polimerasa Bst que posteriormente formará la horquilla para iniciar el bucle de partida para la amplificación cíclica. Esto sirve como molde para los segundos cebadores interno y externo que hibridan en el extremo de la secuencia blanco lo que produce una estructura de ADN tallo-bucle. En los ciclos subsiguientes, un cebador interno hibrida con el bucle correspondiente en el producto e inicia la síntesis de ADN de desplazamiento, produciendo el ADN tallo-bucle original y un nuevo ADN tallo-bucle con un tallo de tamaño doble. La amplificación se produce de manera cíclica donde cada cadena es desplazada durante la elongación con la adición de nuevos bucles de cada ciclo. La reacción de reciclaje continúa con la generación de  $10^9$  copias del blanco en menos de una hora. Los productos finales son una mezcla de ADN en herradura con diferentes longitudes en su tallo y con estructuras similares a una coliflor con múltiples bucles formados por la unión entre repeticiones invertidas alternativas de la secuencia blanco en la misma cadena. La reacción puede ser acelerada mediante el uso de dos cebadores bucles adicionales. El uso de cebadores reconociendo seis secuencias distintas en las etapas iniciales y dos cebadores durante los pasos subsiguientes asegura una alta especificidad en la amplificación del blanco (Nagamine et al., 2002).

Particularmente relevante como método para esta aplicación para COVID-19, es que LAMP puede ser combinada con la transcripción inversa (es decir, RT-LAMP) permitiendo la detección directa de ARN (Parrida et al., 2007; Toriniwa and Komiya, 2006).

Este sistema se puede acoplar con un indicador de pH presente en la mezcla de reacción que permite la lectura de la reacción de amplificación por cambio de color (Tanner et al., 2015). Por lo tanto, LAMP tiene el potencial de ofrecer una prueba de diagnóstico fácil donde el resultado podría ser observar directamente el cambio de color a simple vista.

El Servicio Antígenos y Antisueros del INPB - ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán" desarrolla y produce reactivos para la determinación de antígenos de origen bacteriano así como de hongos en base a la utilización de anticuerpos policlonales. Es el único laboratorio productor a nivel nacional y en Latinoamérica de dichos reactivos de importancia para el diagnóstico y la vigilancia epidemiológica.

En cuanto al tema específico de la metodología LAMP, el servicio ha ganado el Fondo Concursable de la ANLIS (FOCANLIS) 2015, que se encuentra en su etapa final, para el desarrollo de LAMP dirigido a *stx1* y *stx2* para la detección rápida de *Escherichia coli* productor de toxina.

La situación actual debida a la pandemia por COVID-19 resalta la importancia de contar con un laboratorio de producción nacional de reactivos para uso diagnóstico in vitro rápido. Contar con ello permitiría desarrollar métodos precisos e *in situ* para identificar eficazmente estas infecciones tempranas, permitir el aislamiento preventivo adecuado, tratarlas a tiempo y controlar la propagación de la enfermedad.

Por otra parte, sin considerar una situación tan extraordinaria como una pandemia, un laboratorio público habilitado para la producción de reactivos para uso diagnóstico in vitro es una herramienta crucial para afrontar brotes por enfermedades endémicas o regionales, asegurando la llegada de dichos insumos a todos los Centros de Salud Pública del país.

### *Objetivos generales*

- Desarrollar un ensayo de RT-LAMP (*Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification*) para la detección rápida de COVID-19.
- Implementar la producción de reactivos basados en las tecnologías LAMP.
- Ampliar el *portfolio* de productos a *kits* de diagnóstico rápido basados en las tecnologías LAMP para abastecer a las diferentes instituciones del sistema público de salud que así lo requieran.
- Incorporar la producción de reactivos para uso diagnóstico in vitro para virus, a los productos ya disponibles para hongos y bacterias.
- Remodelar el Servicio Antígenos y Antisueros para cumplir con la Disposición ANMAT N° 3266/2013 - Reglamento Técnico MERCOSUR de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) de Productos Médicos y Productos para Diagnóstico de uso in vitro y así obtener la habilitación de ANMAT.

### *Objetivos particulares*

- definir los parámetros óptimos para la implementación de la técnica:
- las condiciones óptimas para la realización del ensayo de RT-LAMP,
- la sensibilidad y especificidad del método, y
- la concordancia entre el ensayo de RT-LAMP y la qRT-PCR. Además, el conocimiento obtenido podrá contribuir a la producción de un equipo para la detección del virus.

### *Personal referente involucrado / rol:*

*Dr. J. Christian DOKMETJIAN – Dirección*

*Mg. Claudio BONEL – Dirección Técnica*

*Mg. Ariel ROGÉ – Desarrollo / Producción Kit de diagnóstico*

*Lic. Leandro CALDERÓN – Control de la calidad*

*Arq. Claudio DEHÓ – Arquitectura*

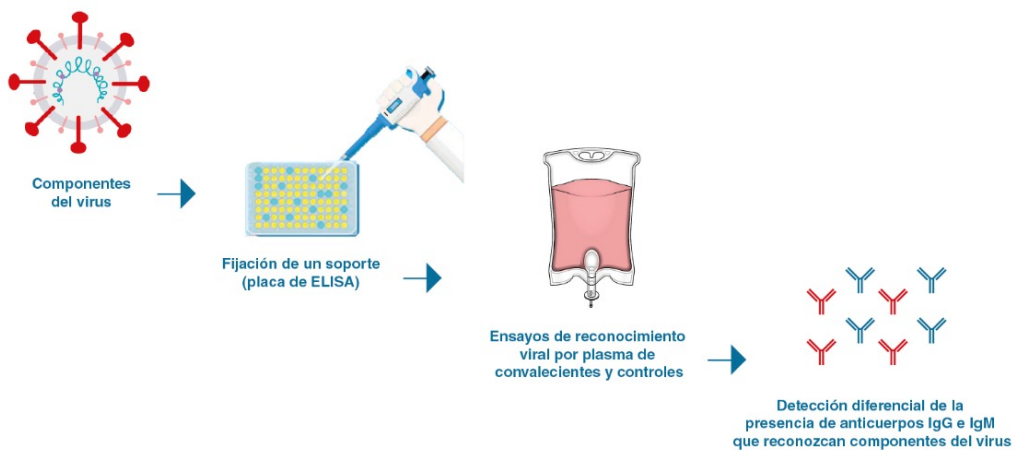
*Farm. Diego MAZZA - Planificación*

*Dr. Guillermo TEMPRANO – Gestión de la calidad.*



COVID 19 SARS-CoV-2

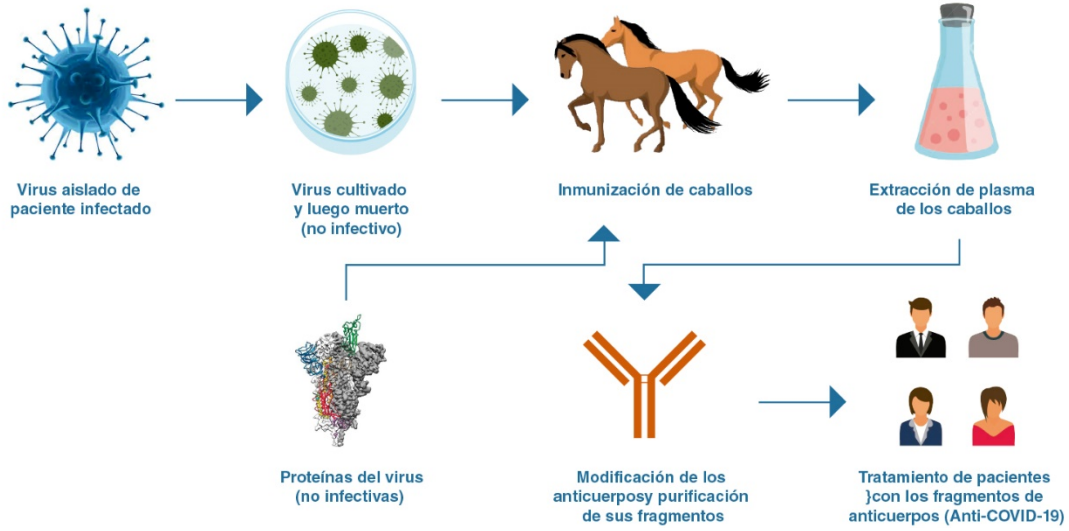
Desarrollo de un kit diagnóstico para la  
detección de infección en curso (IgM)  
y/o en curso-resuelta (IgG)



Proyecto colaborativo, financiado mediante convocatoria IP COVID-19 de ANPCyT  
Participantes: Cátedra de Virología, FFyB, UBA, IDEHU, FFyB, UBA-CONICET; Agldea S.R.L.; INPB, ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán"

COVID 19 SARS-CoV-2

# Anti-COVID-19



COVID 19 SARS-CoV-2

## Nuevo enfoque para detección molecular de SARS-CoV-2

El desarrollo apunta a la amplificación isotérmica mediada por bucle de transcripción inversa (RT-LAMP) como una herramienta potencialmente efectiva para la detección in situ de SARS-CoV-2.



- El ADN derivado de muestras de pacientes se copia y amplifica repetidamente

**A Metodología de referencia  
PCR tiempo real**

- La muestra se mezcla con enzimas, iniciadores y nucleótidos para replicar los genes en un equipo que realiza ciclos de temperaturas muy precisos

Copias DNA →

- Diferentes colorantes se unen a los genes para los fragmentos del virus.
- Otro colorante detecta genes de familias de virus relacionadas

**Características**

- Requiere ciclos de temperatura
- 2 cebadores
- Ciclador
- Incapaz de detectar visualmente
- Sensible a los inhibidores
- Puede ser multiplex

**B Metodología propuesta  
RT LAMP**

- La muestra se mezcla con enzimas, iniciadores y nucleótidos.
- La amplificación LAMP se lleva a cabo a 65°C durante 45 min.

- Detección visual del producto amplificado

**Características**

- Temperatura única
- 6 cebadores
- Posible detección visual basada en color
- Tolerante a los inhibidores
- No puede ser multiplex

Se concluye subrayando que todas estas iniciativas obedecen al cumplimiento de la misión institucional, la cual enuncia:

*"Investigar, desarrollar, innovar y manufacturar productos biológicos tales como vacunas, inmunoterápicos y reactivos para uso diagnóstico; destinados a la prevención, el tratamiento, el diagnóstico y la vigilancia epidemiológica de las patologías de significación socio-sanitarias a nivel nacional. Ello, para contribuir a la mejora de la salud de la población, conforme a las políticas sanitarias establecidas por el Ministerio de Salud de la Nación".*

**"Este recurso es el resultado del financiamiento otorgado por el Estado Nacional, por lo tanto queda sujeto al cumplimiento de la Ley N° 26.899 y la política de gestión del conocimiento de la ANLIS".**



[Este obra está bajo una Licencia Creative Commons Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)