

Incubadoras de empresas en INTA: capacidades y resultados (2008-2022)

Malena Méndez Isla¹ Andrés Wigdorovitz²

En el INTA, como en la gran mayoría de las instituciones públicas de investigación y desarrollo (I+D), los proyectos biotecnológicos suelen obtener resultados a escala de laboratorio. Por lo general se enmarcan como tesis doctorales o de maestría articulando con becas de posgrado³ y dentro de un proyecto de I+D puntual, tanto de la Cartera del INTA como de los instrumentos de la Agencia. La mayoría de los proyectos biotecnológicos alcanzan el nivel de prueba de investigación de un potencial producto que no llega a desarrollarse y un número muy limitado avanza hacia una escala piloto de producción industrial.

El desarrollo de productos biotecnológicos requiere de un ecosistema con infraestructura y servicios estratégicos especiales. Históricamente en Argentina, la debilidad de este ecosistema ha llevado a que los proyectos no logren la velocidad de crecimiento apropiada y a que transiten el valle de la muerte de manera lenta, perdiendo oportunidades de solucionar problemas estratégicos. En efecto, las instituciones públicas invierten en proyectos que, frente a la

debilidad de dicho ecosistema, quedan abandonados a pesar de sus resultados promisorios o se terminan transfiriendo al sector privado en condiciones subóptimas de negociación.

INCUINTA, con sede en el INTA Castelar, nace en el año 2008 con el objetivo de dar respuesta a esta situación principalmente en el área de salud animal y humana. Para lograrlo ofrece una estructura técnico-organizativa que funciona como interfase o puente entre la investigación y la fabricación a escala industrial con el fin de potenciar la transferencia y la creación de empresas de base tecnológica (EBT). La estrategia diferencial de INCUINTA está basada en un conjunto de “plataformas tecnológicas” puestas a punto para incubar desarrollos biotecnológicos y poder generar registros, primeras series de productos y, en algunos casos, productos finales comercializables.

Dichas plataformas son tecnologías que tienen la potencialidad y flexibilidad necesarias para emplearse en diferentes usos dentro del campo biotecnológico

aplicado a la salud (kits diagnósticos, vacunas y tratamientos profilácticos o terapéuticos). Son plataformas de producción de proteínas que están validadas y que siguen los lineamientos de las Buenas Prácticas de Manufactura. Así, permiten disminuir riesgos e incertidumbres tecnológicas incrementando las posibilidades de éxito de los proyectos. Contar con una cartera de “plataformas tecnológicas” permite la adopción de aquella que sea conveniente en función de las necesidades del producto y la empresa para incubar. Estas plataformas son:

- Plataforma Proteínas recombinantes: producción de estas proteínas a través de Sistema baculovirus - célula de insectos, *Escherichia coli*, levaduras en el marco de un acuerdo con el Massachusetts *Institute of Technology* (MIT) y expresión transciente en células de mamífero en el marco de un acuerdo con el *National Research Council Canada* (NRCC).
- Tecnología VHH: producción de anticuerpos monoclonales recombi-

¹ Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Argentina. Av. 7 776, B1900 La Plata, Provincia de Buenos Aires malenamendezisla@gmail.com

² Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA), Centro de Investigación en Ciencias Veterinarias y Agronómicas (CICVyA), INCUINTA, Instituto de Virología e Innovaciones Tecnológicas (IVIT). Nicolás Repetto y de los Reseros s/n (1686) Hurlingham, Buenos Aires, Argentina.

³ Becas del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), la Comisión de Investigaciones Científicas (CIC), la Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación (Agencia).

nantes derivados de los anticuerpos de cadena pesada de camélidos dirigidos contra diferentes antígenos de interés en salud animal y humana.

- **Tecnología IgY:** producción de anticuerpos policlonales de yema de huevo (IgY) dirigidos contra diferentes antígenos de interés en salud animal y humana.
- **Plataforma Kits diagnósticos:** desarrollo de kits de inmunodifusión en gel de agar, ELISA y sistemas de detección rápida (inmuncromatografía de flujo lateral).
- **Plataforma Vacunas:** desarrollo de vacunas de nueva generación mediante un sistema de direccionamiento de antígeno que lo conduce hacia las células de defensa del organismo aumentando la respuesta inmune.

El equipo de INCUINTA dialoga entre los conocimientos científicos y las normas de la industria permitiendo el encuentro entre estos saberes. Está conformado por científicos de diferentes disciplinas y técnicos que trabajan articuladamente y brindando soporte a los proyectos productivos que se desarrollan en la planta. Se trata de 10 investigadores, tanto dependientes del INTA-CONICET como de empresas que trabajan en proyectos de I+D+I conjuntos. Dichos investigadores tienen formación en disciplinas como veterinaria, bioquímica, genética, biología molecular y biotecnología. Asimismo, cuenta con 2 miembros de la Carrera del Personal de Apoyo del CONICET, 2 técnicos, 2 apoyos y 2 miembros administrativos.

PLANTA PILOTO INCUINTA

El edificio tiene 670 metros cuadrados totales y 137 metros cuadrados de producción. Inició su actividad en el año 2020 y es la única planta pública de

principios activos biológicos de Argentina certificable como establecimiento GMP (Buenas Prácticas de Manufactura, por sus siglas en inglés). Operativamente incluye sistemas de expresión de células de mamíferos, células de insectos y bacterias. Puede trabajar con tres plataformas de fermentación de manera simultánea (Gutman y Lavarello, 2021). La planta está orientada a la producción a escala piloto y a la I+D+I. Puede desarrollar: vacunas recombinantes, kits diagnósticos, tratamientos profilácticos, tratamientos terapéuticos, proteínas recombinantes y anticuerpos, tanto monoclonales como policlonales y biosimilares.

La planta está equipada con tecnología de punta de la empresa Sartorius, especializada en equipamiento para la industria biofarmacéutica. Cuenta con los biorreactores Sartoflow Smart, Biostat, Biowelder, con balanzas Cubis y con equipos de agua Arium. Asimismo, cuenta con un microbiorreactor único en América Latina destinado a los procesos de fermentación de levaduras y bacterias y con un biosensor Surface destinado al descubrimiento de fármacos.

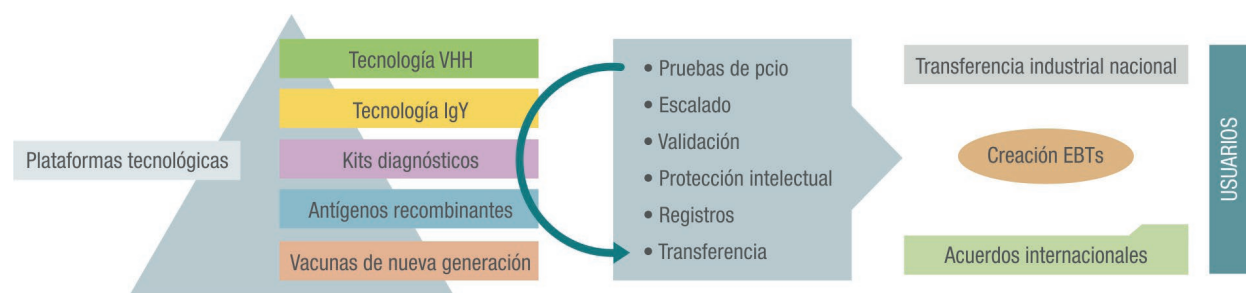
El edificio está constituido por una planta biotecnológica piloto y por laboratorios de I+D+I para las plataformas tecnológicas mencionadas. La planta INCUINTA se concibió para contar con los beneficios de las tecnologías de acero inoxidable y la versatilidad de los equipos *single use*. Los equipos y el instrumental de acero inoxidable pueden ser esterilizados permitiendo su reutilización en un entorno de calidad biológica. Los equipos *single use* no requieren limpieza ni esterilización y reducen la complejidad de los procesos de calificación y validación. Así, brindan mayor flexibilidad y ahorro de tiempo entre lotes. La combinación de ambas tecnologías optimiza el funcionamiento, la eficiencia y los costos operativos de la planta, confiriéndole

versatilidad para elaborar una gama muy amplia de productos biológicos en organismos procariotas y eucariotas.

PRINCIPALES RESULTADOS

- 15 productos que llegaron a los usuarios:
 - 9 kits diagnósticos. Son utilizados por empresas, por el SENASA⁴ y por el Ministerio de Salud de la Nación. Desde el año 2006 se producen de manera ininterrumpida.
 - 2 suplementos alimenticios aprobados por SENASA.
 - 1 Vacuna comercializada por Bioinnovo S.A., primera EBT creada en la incubadora. Se trata de Vedevax, la primera vacuna recombinante direccionada del mercado. Cuenta con 2.000.000 de dosis comercializadas.
 - 1 tratamiento biológico preventivo y terapéutico comercializado por Bioinnovo S.A. Cuenta con 36 toneladas comercializadas.
 - 2 reactivos contra SARS-CoV-2 comercializados a empresas productoras de kits diagnósticos.
- Fundación de Bioinnovo S. A. Empresa de Base Tecnológica creada a partir de la ley 25.467 en el marco de INCUINTA conformada por INTA y por Vetanco S.A. (2014). www.bioinnovo.com.ar
- Incubación de tres propuestas de nuevas empresas de base tecnológica que fueron seleccionadas por los siguientes fondos de inversión. GRIDX (CITBAC) y SF500 (NANOSUPPLIES y BIOIMMUNIGEN).
 - Transferencia a Biogénesis Bagó de vacuna a cápsidas vacías contra el virus de la fiebre aftosa.

Figura 1. Funcionamiento de INCUINTA.



⁴ Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria.

- Más de 12 convenios, entre ellos:
 - 1 convenio de transferencia de Vacuna a Biogénesis Bagó.
 - 2 convenios de colaboración técnica con el MIT (EE. UU.).
- 9 patentes otorgadas
- 17 premios obtenidos:
 - 6 premios INNOVAR.
 - 3 medallas OMPI.
 - 1 primer premio Inventos Patentados PROSUR.
 - 3 premios Instituto Balseiro.
 - 1 premio Israel Innovation Awards.
 - 1 premio Fundación GADOR.
 - 1 premio MOTIVAR.
 - 1 premio CITA.
 - 1 premio INVENTIONS.

- series producidas) 900 ml dosis en el mercado.
- Producción kit IBR INCUINTA para la evaluación de anticuerpos anti-BoHV-1 en sueros bovinos. 2006 a la fecha.
- Producción kit IBR INCUINTA para la evaluación de anticuerpos anti-BoHV-1 en sueros de cobayos. Suministro a SENASA para control oficial de Vacunas desde 2011 a la fecha y a las industrias productoras de vacunas.
- Producción kit Rotavirus INCUINTA para la evaluación de anticuerpos anti-RVA en sueros bovinos. 2006 a la fecha.
- Producción Kit Rotavirus INCUINTA para la evaluación de anticuerpos anti-RVA en sueros de cobayos. Suministro a SENASA para control oficial de vacunas desde el año 2014 a la fecha.

- Vigilancia de Gastroenteritis Virales coordinada por el INEI-ANLIS MALBRÁN del Ministerio de Salud de la Nación en las campañas 2017, 2018, 2019 y 2020.
- Producción kit VHH E2t INCUINTA utilizado en el control de potencia de la vacuna Vedevax y comparación con vacunas comerciales desde 2018 a la fecha.
- Producción kit Coronavirus INCUINTA utilizado en el control de potencia de las vacunas que poseen coronavirus en su formulación 2017 a la fecha.
- Producción Kit ELISA para detección de animales persistentes a virus de la diarrea viral bovina en fase de registro 2019.

DETALLE DE PRODUCTOS, EMPRESAS, CONVENIOS, PATENTES Y PREMIOS

1. Productos

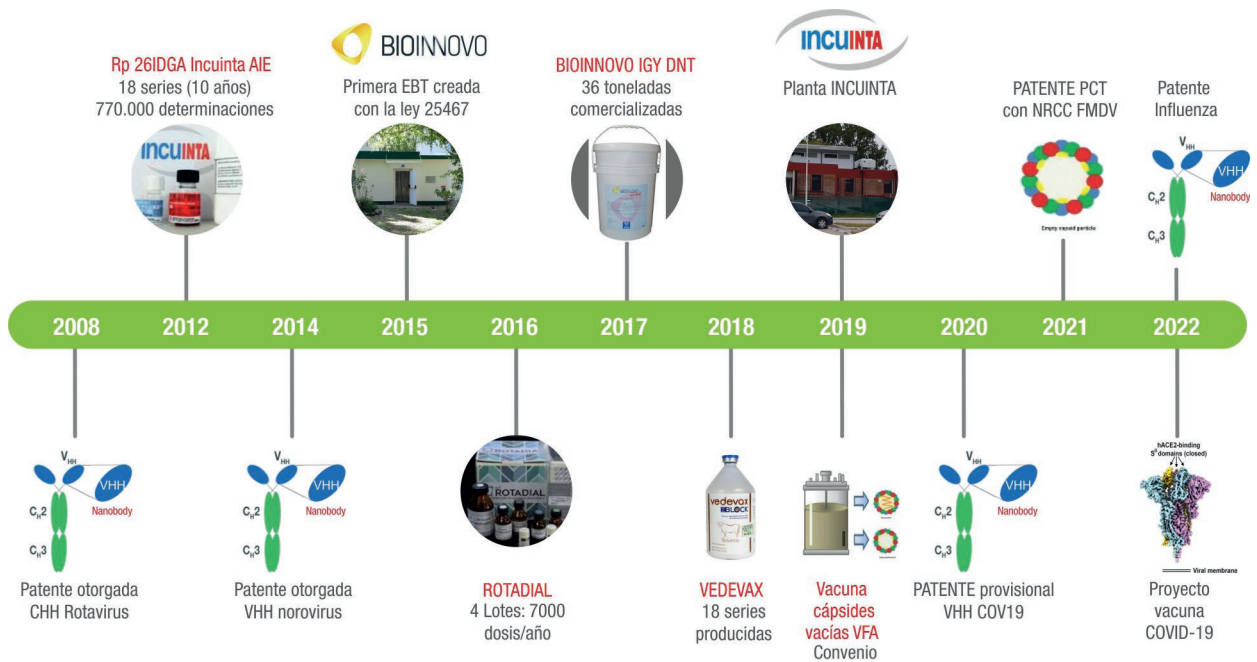
a) Kits diagnósticos

- Producción primer Kit nacional basado en la proteína recombinante rP26. Kit rp26 IDGA INCUINTA de Anemia Infecciosa Equina, certificado SENASA N° 10-034. I+D. (18

b) Suplementos alimenticios

- Producción de GAMAXINE YS: huevo en polvo con IgY anti-salmonella: Expediente 2220/11 Disposición 1221/11 Registro Nacional de Productos destinados a la alimentación animal - SENASA Certificado 11-472 A.
- Producción de GAMAXINE YR: huevo en polvo con IGY anti-rotavirus bovi-

Figura 2. Resumen de productos desarrollados y patentes otorgadas entre 2008 y 2021.



no: Expediente 33598/12: Registro Nacional de Productos destinados a alimentación animal - SENASA Certificado 13-691 A.

c) Biológicos

- Producción de Bioinnovo IGY DNT tratamiento preventivo y terapéutico contra la diarrea neonatal de terneros. Biológico con base en anticuerpos IgY específicos contra Rotavirus tipo A, Coronavirus, *Escherichia coli* y *Salmonella*. Expediente N° 24389/15. Certificado N 17-049. En el mercado desde 2017 producido y comercializado por Bioinnovo S.A., 36 toneladas comercializadas.
- Producción de Vedevax Block vacuna recombinante contra el virus de la diarrea viral bovina, enfermedad de las mucosas, (VDVB). Expediente 805:005719/2014. 2.000.000 de dosis producidas y comercializadas por Bioinnovo S.A.

2. Empresas

- Bioinnovo S.A. Empresa de Base Tecnológica creada a partir de la ley 25.467 en el marco de INCUINTA, conformada por INTA y por Vetanco S.A. (2014) www.bioinnovo.com.ar
- Incubación y presentación de tres propuestas de nuevas empresas de base tecnológica a fondos de inversión que fueron seleccionadas: GRIDX (CITBAC) y SF500 (NANOSUPPLIES y BIOIMMUNIGEN).

3. Convenios de vinculación tecnológica vigentes

a) Nacionales

- Convenio de Investigación y Desarrollo INTA+Vetanco CVT 20794 2010-actualidad.
- Convenio INTEA-INTA para la comercialización del KIT rp26 IDGA INCUINTA.
- Optimización de Plataforma de Desarrollo de bibliotecas de genes VHH de interés biotecnológico. Fecha de alta: 4-10-2011. Firma: 28-06-2012. CVT 21054.
- Convenio INTA VETANCO-Transferencia de vacuna recombinante contra el virus de la diarrea viral bovina CVT. Firma 08-2014 N23067.

- Convenio INTA- Ejército Argentino.
- Convenio de Investigación y Desarrollo CDV-Vetanco-INTA. Res 815 /2016. Validación de modelo Cobayo para la evaluación de vacunas (2016 a la actualidad).
- RESOL-2019-708-APN-CD#INTA Referencia: Acta 516-3.113-Carta Oferta INTA-BIOGÉNESIS BAGO S.A. Transferencia Vacuna a cápsides vacías expresada en células de mamífero.
- Acuerdo firmado entre el Instituto de Virología e INCUINTA por transferencia Kit AIE.

b) Internacionales

- Desarrollo de nanoanticuerpos VHH frente a norovirus humano. INTA-Calicivirus section, NIH. Resol. 506/10. Firma: septiembre de 2010. IR: Responsable CCC 20801.
- Convenio de Transferencia Tecnológica N 21448 INGENASA-INTA.
- Convenio de Investigación y Desarrollo National Research Council of Canadá-INTA Expresión de antígenos particulados (cápsides virales vacías o VLPs), N 24151.
- CVT 25239. Convenio de cooperación científica con laboratorio del Dr. Serge Muyldermans de la Universidad Libre de Bélgica GEF.
- CVT 24689-Massachusetts Institute of Technology-Convenio de Colaboración Técnica-Nacional. Desarrollo de VHH en levaduras. Inicio de actividades Agosto: 2017.
- CD 662-Massachusetts Institute of Technology-Convenio de Colaboración Técnica-Nacional. Expresión de proteínas de fusión APCH 2019-2020.

4. Patentes

- 1- Monomeric VHH domain derived from anti-VP6 camelid antibodies, dimeric domain, immunization method, rotavirus detection method, composition prevention and treatment methods for rotavirus infections WO 200901610A1.
- 2- Proteína de fusión con direccionamiento de antígenos vacunales a células presentadoras de antígeno y sus

aplicaciones. PCT/ES2008/070053. P080101073.

3- Vacuna contra el virus de la diarrea viral bovina (VDVB), procedimientos y métodos de inmunización P 090100556.

4- Solicitud provisional de patente en Estados Unidos N° 62/676,795. Bovino transgénico que produce leche que contiene VHH. Solicitantes: BIOSIDUS S.A. / CONICET / INTA. N/Ref.: P4518US00.

5- DNA construct for the stable production of empty capsids of foot-and-mouth disease virus in mammalian cells, uses and compositions. Presentada al IMPI 05/11/20. Exp 20044320089.

6- Nanoantibodies that bind to fujivirus proteins, fujivirus detection methods and diagnostic kit" Serial No P210101644, O.REF. 31354.

7- Nanoanticuerpos VHH que se unen al virus de la gripe y sus dominios CDR3 correspondientes, composiciones, métodos, usos y kits REF 313835.

8- Llama derived nanobodies binding the spike protein of novel coronavirus SARS-CoV-2 with neutralizing activity and application thereof PCT/US21/64662. CONICET INTA VIRGINIA TECH O/Ref.: P4952PC00.

5. Premios

- Premio Motivar a la Empresa innovadora por Bioinnovo Revista Motivar 16 de octubre 2015.
- INNOVAR 2015 Primer Premio Producto Innovador 17 de octubre 2015, vedevax primera vacuna recombinante producida para bovinos.
- Gran Premio INNOVAR 2015 otorgado por Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación productiva. Vedevax primera vacuna recombinante producida para bovino.
- Medalla de oro OMPI WIPO por Vedevax (2015).
- INNOVAR 2016 Premio Producto Innovador Rotadial.
- Medalla de oro OMPI WIPO por Rotadial 2016.
- IB50K 2016 Segundo Premio al Proyecto "Vedevax: Vacuna recombinante direccionada para el virus de la diarrea viral bovina".
- INNOVAR 2017 Premio Producto Innovador Bioinnovo IgY, el primer premio biológico basado en la tecnología IgY

aprobado para la prevención de la diarrea neonatal del (octubre 2017).

-Premio Balseiro 2016 en la Categoría Iniciativas con aplicación a la producción de bienes y/o servicios (septiembre 2016).

-Premio CITA 2017 Primer premio Categoría Innovación no Tradicional por IgY.

-Premio del CONICET al proyecto con impacto social en el certamen premio Balseiro ib50K 2017. Producto Rotadial.

-1.º Premio, I Concurso de Inventos Patentados de PROSUR por la patente de invención AR062123 B1, miembro de familia WO 2009/016100 A1. Enero, 2019.

-Medalla de plata en la categoría Medicina. Exposición Internacional

de Invenciones organizada por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI) Ginebra, Suiza, abril 2019.

-Mención por el proyecto APCH1 Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de la Nación (MINCYT), la Cámara de Comercio Argentino Israelí (CCAI) VI Edición Israel Innovation Awards 2020, 12 de julio 2021.

-Premio Fundación Gador. Nanobodies with neutralizing properties against SARS-CoV-2 virus as promising molecules for Covid-19 Treatment. 20 nov 2021.

-Premio Innovar 2021 "Gran distinción INNOVAR" "MRCV-nanokit", 7 de abril, 2022.

-Premio Innovar 2021 en categoría INVESTIGACIÓN, 7 de abril 2022.

