

**NUMERO DE PROYECTO:** 197452

**EMPRESA BENEFICIADA:** Landsteiner Scientific S.A. de C.V.

**TÍTULO DEL PROYECTO:** Investigación y Desarrollo de Productos Biotecnológicos Farmacéuticos para el Tratamiento de Enfermedades Crónico-Degenerativas



**OBJETIVO DEL PROYECTO:** Desarrollo de dos Proteínas Recombinantes Terapéuticas (PRTs) Biogénicas y una Bioinnovadora de alta calidad y de precios accesibles para el tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas.

## **PRINCIPALES**

**ACTIVIDADES REALIZADAS:** Los trabajos de investigación comprendieron la realización de actividades dentro de los cuatro siguientes rubros:

- a) Diseño de constructos genéticos.
- b) Construcción, selección, mantenimiento y caracterización de clonas productoras.
- c) Desarrollo de los procesos de producción en reactor.
- d) Desarrollo de los procesos de separación y purificación.

**BREVE DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO:** Se lleva a cabo el desarrollo de clonas de células de mamíferos productoras de dos PRTs biocomparables y una cepa de bacterias productora de una PRT bioinnovadora, mediante ingeniería genética, dando como resultado los siguientes:

- LS1. Anticuerpo monoclonal humanizado anti-TNF $\alpha$
- LS4. Anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20
- LS5. PRT innovadora con actividad de unión a TNF $\alpha$ , que presenta menos efectos adversos que el biofármaco original.

## **RESULTADOS DEL PROYECTO:**

- 1. Se documentó la secuencia nucleotídica y amino-acídica de la clona alta productora de LS1.**
- 2. Se demostró la especificidad del metodo ELISA desarrollado por el ITESM para la cuantificación de LS1.**
- 3. Se evaluaron parámetros cinéticos para la clona alta productora de LS1.**
- 4. Se desarrolló/formalizó un Master Cell Bank y un Working Cell Bank para la clona alta productora.**
- 5. Se continuó la optimización de los procesos de cultivo de la clona alta productora de LS1 en cultivo fed-batch.**
- 6. Se evaluaron productividades en las dos plataformas de reactores instrumentados disponibles.**
- 7. Se demostró que, la adición de amino-acidos tiene un impacto positivo en los cultivos de la clona alta productora.**
- 8. Se desarrolló un método ELISA para demostrar la afinidad del fragmento de anticuerpo LS5 por la molécula TNF-alfa.**
- 9. Se demostró la funcionalidad anti-TNF del fragmento de anticuerpo LS5 producido por la clona ECO-002.**
- 10. Se demostró la expresión de LS5 a partir de la clona Escherichia coli BL21 C41 ECO-002.**
- 11. Se demostró escalamiento correcto de los cultivos productores de LS5 en reactores instrumentados de 7 L.**
- 12. Se desarrolló una clona CHO-S, expresora del biosomilar LS4 (utilizando un promotor alternativo).**
- 13. Se desarrollaron e implementaron protocolos para la determinación de LS4.**
- 14. Se diseñaron procesos optimizados para la expresión de LS4 en células CHO en cultivos fed-batch en botella.**

## **IMPACTOS DEL PROYECTO:**

**Impacto científico:** Se ha permitido el desarrollo en México de plataformas de diseño, producción y estudio de proteínas recombinantes de alto valor, dejando abierta la posibilidad de generar publicaciones en revistas indexadas.

**Impacto tecnológico:** El proyecto ha generado las bases de diseño para tres nuevos productos que la empresa Landsteiner someterá a pruebas preclínicas y/o clínicas y eventualmente escalará y producirá en México. Anticipamos que ambos anticuerpos biosimilares (LS1 y LS4) serán los primeros que se fabricarán en México. El tercer producto (LS5), es un producto innovador.

**Económico:** El desarrollo de los biosimilares LS1 y LS4 tendrá un impacto económico alto en el contexto de la empresa y de la población de pacientes mexicanos que requieren estos productos. Estimamos que, una vez aprobados para su comercialización, estas versiones biosimilares (LS1 y LS4) podrán distribuirse a pacientes con un costo al menos 25% menor al de sus equivalentes de patente. Esta reducción del 25% en costo para el paciente (o para el sector salud) representaría aproximadamente 500 millones de pesos anuales de ahorro solo para el escenario que considere un 50% de los pacientes que requieren LS1. El ahorro para el caso del biosimilar LS4 debería ser muy superior a esta cifra, dado que su demanda en México es aún mayor que la de LS1. Para el caso del fragmento de anticuerpo monoclonal, producto LS5, el impacto económico por ventas es difícil de estimar, precisamente por tratarse de un fármaco innovador.