



## CONVENIO ESPECÍFICO

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA, LA FUNDACIÓN PARA EL PROGRESO DE LA QUÍMICA (FUNDAQUIM) Y LA EMPRESA BIOKIT RESEARCH & DEVELOPMENT, S.L.U.**

**Por una parte:** La Universidad de la República, en adelante Udelar-FQ , con domicilio en la Avda. 18 de Julio 1824, 11200 Montevideo, representada por su Rector Rodrigo Arim Ihlenfeld quien delega para este acto la firma en el presidente del Servicio de Relaciones Internacionales (SRI), Gonzalo Vicci Gianotti, según resolución 24/2022 de fecha 17 de enero de 2022 **Por otra parte:** La Fundación para el Progreso de la Química – (“FUNDAQUIM”), representada en este acto por el Dr. Alvaro Mombrú y el Dr. Eduardo Dellacassa, en sus calidades de Presidente y Secretario del Consejo de Administración de FUNDAQUIM, con domicilio en la calle Isidoro de María 1614, Montevideo, Uruguay (en adelante “FUNDAQUIM”); y, por otra parte: Biokit Research & Development, S.L.U., C.I.F. español No B-65936536, representada por la Dra. Martha Garrity, N.I.E. no. Y4662892-R en calidad de apoderada, con domicilio social en Av. Can Montcau 7, 08186 Lliçà d'Amunt (Barcelona), España (en adelante la “EMPRESA” y junto a Udelar- FQ y FUNDAQUIM las “Partes”), acuerdan celebrar el presente convenio (en adelante el “Convenio”):



**PRIMERO.** Antecedentes:

- A) De acuerdo a su Ley Orgánica, Udelar es una persona jurídica pública que se organiza en la forma de ente autónomo, al cual le compete la enseñanza pública superior en todos los planos de la cultura, así como acrecentar, difundir y defender la cultura, impulsar y proteger la investigación y contribuir al estudio de los problemas de interés general y propender a su comprensión pública.
- B) Surge de la resolución del Ministerio de Educación y Cultura (MEC), de fecha 11 de Mayo de 2006, cuando se aprobó la reforma del estatuto y la disolución de la asociación civil “Asociación Pro Fundación para el Progreso de la Química” la cual pasó a ser “Fundación para el Progreso de la Química (FUNDAQUIM)”, que esta es una Fundación cuyo objeto es estimular la creación, aplicación y difusión del conocimiento en todas las disciplinas que se cultivan en la Facultad de Química.
- C) En el marco de su objeto, FUNDAQUIM celebró un convenio marco de apoyo y colaboración mutua con la Facultad de Química de la Universidad de la República en el área de la investigación, enseñanza, extensión y divulgación del conocimiento químico, en el que ambas partes acordaron la posibilidad de que una de ellas encargue a la otra la administración de actividades académicas y técnicas de interés común.
- D) Udelar- FQ y la EMPRESA cuentan con antecedentes de colaboración en común, fruto de lo cual suscribieron el 11 de agosto de 2017 un acuerdo a



fin de que Udelar licenciara conocimientos y tecnología relativa a la generación de nanopeptámeros sintéticos y nanopeptámeros recombinantes anti-inmunocomplejo.

- E) Por su parte la EMPRESA y FUNDAQUÍM han suscripto convenios específicos de colaboración, el más reciente de ellos de fecha 21 de julio de 2022, que permitió llevar adelante un plan de trabajo en materia de anticuerpos de dominio único para el desarrollo de calibradores y controles en inmunodiagnóstico.
- F) La EMPRESA desea formalizar un nuevo acuerdo con el fin de llevar adelante nuevas actividades en conjunto.

**SEGUNDO.** Objeto:

El objeto de este Convenio es la realización por parte de Udelar–FQ, FUNDAQUIM y la EMPRESA de las tareas previstas en el plan de trabajo del proyecto denominado "*Servicio de producción de anticuerpos de dominio único (nanobodies) para ensayos de inmunodiagnóstico*" que se especifica en el Anexo 1 a) y b), el cual, suscrito por las Partes, forma parte integrante de este Convenio (el "**Proyecto**").

A los efectos del cumplimiento de este Convenio, participarán investigadores del Grupo de Inmunoquímica de la Cátedra de inmunología de la Facultad de Química, Universidad de la República (UDELAR) que dirige el Dr. Gualberto



González-Sapienza. Durante el desarrollo del Proyecto el Dr. González-Sapienza realizará actividades de asesoramiento remunerado vinculado a las actividades del Proyecto que acordará con la EMPRESA

**TERCERO.** Plan de Trabajo:

El Plan de Trabajo consta de dos subproyectos que seguirán las siguientes etapas:

Sub proyecto I: Generación de nanobodies bivalentes contra el paratope de anticuerpo FDP14

- a) Inmunizar llamas con el anticuerpo.
- a) Controlar el curso de la inmunización realizando ensayos de inhibición para detectar reactividad contra el paratope del anticuerpo.
- b) Extracción de sangre, purificación de células y preparación la biblioteca de nanobodies (Nbs) en fagos filamentosos (phage display).
- c) Panning y selección de Nbs contra el paratope de FDP14.
- d) Selección de candidatos en función de su reactividad y nivel de expresión como monómero.
- e) Generación de nanobodies bivalentes recombinantes (bNbs) contra el paratope de FDP14
- f) Biotinilación de FDP14.



- g) Producción y selección de candidatos de acuerdo a su reactividad en ELISA puente (placas cubiertas con FDP14 y detección con FDP14 biotinilado).
- h) Producción y purificación de al menos 2 mg del mejor candidato para ser evaluado por la EMPRESA.

#### Subproyecto II: Obtención de nanobodies contra renina humana

El objetivo de este subproyecto es obtener al menos un nanobody contra la renina humana libre del propéptido (hR), que carezca de reactividad cruzada con la prorenina. Este Subproyecto se llevará a cabo en 2 etapas y se tomará la decisión de seguir o no con el Subproyecto una vez terminada la Etapa 1. Dado los antecedentes de pobre inmunogenicidad de la hR, no se continuará con el Proyecto y por lo tanto, no se iniciará la Etapa 2 del Proyecto, en caso de que el título de anticuerpos alcanzado no sea satisfactorio a discreción de la EMPRESA.

#### Etapa 1:

- a) Inmunizar llamas con 3-4 dosis de hR y/o versiones de la misma conjugadas a proteínas carrier que aumenten su inmunogenicidad.
- a) Monitorear el proceso de inmunización siguiendo el título de anticuerpos contra la hR aspirando a obtener títulos cercanos o mayores a 1/5000.



**Etapa 2:**

- a) Extracción de sangre, purificación de células y preparación la biblioteca de nanobodies (Nbs) en fagos filamentosos (phage display).
- b) Realizar el proceso de panning incluyendo etapas de pre/post adsorción de la biblioteca/output sobre prorenina.
- c) Seleccionar clones positivos para hR que no reconozcan a la prorenina, y que posean altos niveles de expresión/afinidad.
- d) Opcional. Una vez seleccionado el clon de mayor nivel de expresión/afinidad y específico de hR, utilizarlo como anticuerpo de captura biotinilado para seleccionar Nbs de detección que permitan detectar la hR con alta sensibilidad en formato sándwich.
- e) Producción y purificación de al menos 2 mg de los dos Nbs seleccionados (Nb de captura biotinilado in vivo, y Nb de detección) para ser evaluados por la EMPRESA.

El contenido y alcance de cada una de las etapas y actividades mencionadas para cada Subproyecto se encuentra detallado en el Anexo 1.

**CUARTO.** Una vez completado el Plan de Trabajo, se transferirán las secuencias, los plásmidos y protocolos detallados, a los efectos de que la EMPRESA pueda producir y purificar, en las cantidades que le sean



necesarias, los nanobodies bivalentes contra FDP14 y el nanobody anti-renina generados.

**QUINTO.** Obligaciones de las partes:

Udelar-FQ se obliga a realizar las siguientes actividades:

- a) Llevar adelante todas las etapas del Proyecto tal como se detalla en el Plan de Trabajo descrito en el Anexo 1 a través de los integrantes del Grupo de Inmunoquímica de la Cátedra de inmunología.
- b) Aportar otros recursos humanos necesarios para llevar adelante las actividades mencionadas en el ítem anterior (ítem a);
- c) Comunicar a la EMPRESA, mediante informes de avances y/o reuniones, según estime la EMPRESA, los resultados de las distintas etapas del Proyecto.

FUNDAQUIM se obliga a realizar la gestión administrativa y financiera que requieran los servicios a prestar, conforme a lo acordado en el Plan de Trabajo y de acuerdo con buenas prácticas contables.

Por su parte, la EMPRESA se obliga a:

- a) Proporcionar los materiales que le correspondan tal como se describe en el Anexo 1;



- a) Proporcionar la información sobre los materiales que sea necesaria para la realización del Proyecto;
- b) Llevar adelante, en su plataforma, los ensayos de funcionalidad de los reactivos desarrollados en el Proyecto.

**SEXTO. Precio:**

El precio total por objeto de este Convenio, cuyo desglose se detalla a continuación, asciende a la suma máxima de U\$S 58.000 (cincuenta y ocho mil dólares estadounidenses), de los cuales U\$S 6.000 (seis mil dólares) son opcionales:

- U\$S 26.000 (veintiséis mil dólares estadounidenses) por la ejecución del Subproyecto I;
- El Subproyecto II debido al riesgo técnico se compondrá de 2 etapas;
  - o Etapa 1: U\$S 4.000 (cuatro mil dólares estadounidenses);
  - o Etapa 2: U\$S 22.000 (veintidós mil dólares estadounidenses) con la opción de la actividad f) de la Etapa 2 por parte de la EMPRESA, U\$D 6.000 (seis mil dólares estadounidenses) adicionales.

Dichos importes serán abonados por la EMPRESA a FUNDAQUIM, de la siguiente forma:



- a) El importe de U\$S 14.000 (catorce mil dólares estadounidenses) se devengará a la firma del Convenio. El pago de este importe deberá realizarse dentro de los 10 días de la firma del Convenio previa remisión de la correspondiente factura.
- a) El importe de U\$S 10.000 (diez mil dólares estadounidenses) se devengará una vez confirmado por la EMPRESA que se comienza la Etapa 2 del Subproyecto 2. El pago de este importe deberá realizarse dentro de los 10 días de dicha confirmación por la EMPRESA previa remisión de la correspondiente factura.
- b) El importe de U\$S 16.000 (dieciséis mil dólares estadounidenses) se devengará al finalizar la etapa de selección de nanobodies monoméricos en ambos Subproyectos (etapas g y e/f respectivamente) junto con 6.000 (seis mil dólares estadounidenses) en caso de querer llevarse a cabo la actividad opcional (actividad f de la Etapa 2 del Subproyecto 2) por parte de la EMPRESA. En caso de haberse decidido la interrupción del inicio del Subproyecto 2 al final de la Etapa 1 por parte de la EMPRESA, el importe será de U\$S 10.000 (diez mil dólares estadounidenses) en lugar de U\$S 16.000 (dieciséis mil dólares estadounidenses). El pago de este importe deberá realizarse dentro de los 45 días desde la fecha de emisión de la factura correspondiente (que deberá emitirse una vez cumplido el presente hito);



c) El importe de U\$S 12.000 (doce mil dólares estadounidenses) tras la entrega del nanobody bivalente anti-FDP14 y el nanobody anti-renina tres nanobodies bivalentes/biespecíficos (actividades i) y g) de cada Subproyecto, respectivamente como se indica en la Cláusula 3 y el Anexo 1) y verificación de funcionalidad por la EMPRESA, a razón de U\$S 6.000 (seis mil dólares estadounidenses) por cada uno de los nanobodies bi- y monovalentes. El pago del importe correspondiente deberá realizarse dentro de los 45 días desde la fecha de emisión de la factura correspondiente (que deberá emitirse una vez cumplido el presente hito).

A efectos aclaratorios se deja expresa constancia de que las cantidades anteriores se devengarán única y exclusivamente si se cumplen los hitos descritos anteriormente. En caso de cumplimiento parcial, los importes anteriormente contenidos deberán ajustarse de conformidad con el cumplimiento del hito en cuestión.

**SÉPTIMO. Confidencialidad y Publicación de Resultados:**

A efectos del presente Convenio, por "**Información Confidencial**" se entenderá cualquier información confidencial y privada (ya sea patentable o no o pueda estar sujeta a derechos de autor o ya esté actualmente patentada o esté sujeta a derechos de autor) que sea propiedad o esté controlada por



cualquiera de las Partes o por cualquiera de sus Filiales, incluyendo, entre otros, secretos comerciales, know-how, diseños, muestras de productos, formulaciones de productos, prototipos, datos, procesos, fórmulas, métodos, materiales, análisis, tecnología, técnicas de fabricación, precios e información de ventas y marketing, proporcionada en virtud de este Convenio por escrito, verbalmente, visualmente y/u observada en las instalaciones de cualquiera de las Partes.

En este Convenio, "Filial" se refiere, con respecto a cualquiera de las Partes, a cualquier sociedad o individuo que controle, esté controlado por o esté bajo control común de dicha Parte. A los efectos de esta definición, por "control" se entenderá la titularidad directa y/o indirecta de al menos el cincuenta por ciento (50%) del capital con derecho a voto de una entidad o la capacidad, directa o indirecta, de dirigir o causar la dirección de la administración y las políticas de dicha sociedad, según corresponda.

Durante la vigencia de este Convenio, cada Parte (en lo sucesivo, la "**Parte Reveladora**") podrá, directa o indirectamente, proporcionar Información Confidencial a la otra Parte (en lo sucesivo, la "**Parte Receptora**"). La Parte Receptora se compromete a:



- a) proteger y mantener de manera confidencial toda la Información Confidencial de la Parte Reveladora y a no divulgarla, excepto a los empleados que "necesiten conocer" la Información Confidencial para llevar a cabo el proyecto . Antes de divulgar Información Confidencial a cualquiera de sus empleados, la Parte Receptora les informará sobre la naturaleza confidencial y reservada de la Información Confidencial. La Parte Receptora será responsable de cualquier incumplimiento del presente Convenio por parte de sus empleados; y
- b) no utilizará la Información Confidencial ni cualquier parte o copia de la misma para ningún propósito que no sea la realización del Proyecto.

Sin perjuicio de lo anterior, no se considerará Información Confidencial aquella información que:

- a) esté o llegue a estar disponible para el público en general, excepto como resultado de un incumplimiento del presente Convenio por parte de la Parte Receptora; o
- a) estuviera en posesión de la Parte Receptora antes de recibirla de la Parte Reveladora, según lo demuestren los registros por escrito de la Parte Receptora; o
- b) la Parte Receptora reciba de forma no confidencial de un tercero con derecho a divulgar la información; o



- c) la Parte Receptora desarrolle o haya desarrollado sin hacer referencia a la Información Confidencial de la Parte Reveladora o dependa de la misma, según lo demuestren los registros por escrito de la Parte Receptora.

Sin perjuicio de las obligaciones establecidas anteriormente, la Parte Receptora podrá divulgar Información Confidencial en la medida necesaria para cumplir con los requerimientos de una autoridad gubernamental o de cualquier otra ley o regulación aplicable, siempre que la Parte Receptora notifique primero a la Parte Reveladora tal requerimiento y su intención de llevar a cabo dicha divulgación a fin de darle a la Parte Divulgadora una oportunidad razonable para objetar dicha divulgación o conseguir una orden de protección apropiada con respecto a dicha divulgación.

La Parte Receptora reconoce que la Información Confidencial de la Parte Reveladora se considerará confidencial y propiedad de la Parte Reveladora. Ninguna disposición incluida en el presente Convenio se interpretará como una concesión, expresa o implícita, por parte de la Parte Reveladora de cualquier derecho a favor de la Parte Receptora, mediante una licencia o de otro modo, sobre o con respecto a la Información Confidencial, incluidas las patentes, otra propiedad intelectual, derechos de software u otra invención, descubrimiento o mejora, que se desarrolle, realice, conciba o adquiera antes o después de la fecha del presente Convenio.



Todas las formas tangibles de la Información Confidencial, incluidas entre otras, la documentación por escrito y electrónica entregada de conformidad con este Convenio, todas las copias de la misma y todos los materiales que contengan dicha Información Confidencial serán devueltos de inmediato cuando ocurra el primero de los escenarios siguientes (a) una solicitud por escrito de la Parte Reveladora o (b) la expiración o resolución del presente Convenio. La Parte Receptora podrá retener una (1) copia de la Información Confidencial para su archivo.

Las obligaciones de confidencialidad y no divulgación de la Información Confidencial contenida en este documento sobrevivirán a la expiración o terminación del Convenio.

En caso de corresponder, la publicación de los resultados derivados de este Proyecto se realizará de común acuerdo entre los técnicos de ambas Partes, atendiendo la necesidad de no perjudicar el interés comercial del desarrollo. A tales efectos, la Parte interesada en la difusión o publicación remitirá a la otra el borrador que será difundido o publicado. La otra Parte podrá formular observaciones a fin de proteger su información confidencial, indicando en forma expresa y fundada cuáles son las modificaciones que se requieren con la finalidad recién indicada. En caso de que ésta no se exprese dentro de los



siguientes treinta (30) días luego de recibida la solicitud, su silencio se entenderá como tácita autorización.

**OCTAVO.** Independencia:

En toda circunstancia o hecho que derive de este Convenio, las partes involucradas mantendrán individualidad y autonomía técnicas y asumirán las responsabilidades consiguientes.

**NOVENO.** Derecho de Propiedad de los Resultados:

La EMPRESA será propietaria exclusiva de los nanobodies generados en este Proyecto. Los materiales generados y transferidos por la EMPRESA serán propiedad exclusiva de la EMPRESA que tendrá todos los derechos para investigar con los materiales y explotarlos de forma comercial, sin ningún pago adicional a FUNDAQUIM. Asimismo, cualesquiera mejoras o cambios realizados a los materiales suministrados por la EMPRESA, cualesquiera nuevos materiales que pudieren generarse como consecuencia de la implementación del Proyecto contenido en el Anexo 1, así como cualesquiera invenciones, procesos, estudios, informes, gráficos u otros materiales generados por Udelar - FQ en el marco del Proyecto contenido en el Anexo 1 serán considerados información confidencial y serán propiedad de la EMPRESA.



En el supuesto de que el resultado de los derechos anteriores no pudieran cederse a la EMPRESA, Udelar - FQ otorga una licencia, gratuita, libre de royalties, en exclusiva a favor de la EMPRESA para utilizar, comercializar, desarrollar y usar sin limitación alguna los derechos de propiedad anteriormente citados.

No quedarán comprendidos en lo previsto en los párrafos anteriores, la información, informes, conocimiento técnico (know how) y documentos relativos a las creaciones y desarrollos realizados por Udelar- FQ en el marco del Proyecto que se relacionen directamente, o se deriven de, los Conocimientos Previos de Udelar, , siempre y cuando sean conocimientos adquiridos fuera del ámbito del Proyecto y no estén relacionados con el propósito de dicho Proyecto, eso es, con los nanobodies y todos los materiales generados y transferidos por la EMPRESA.

A los efectos del párrafo precedente, por Conocimientos Previos de Udelar se entiende toda aquella información, datos, conocimiento técnico (know how), derechos de propiedad intelectual, muestras y otros materiales biológicos, bases de datos, e informes de titularidad de Udelar- FQ anteriores a la fecha de este Convenio, y que ésta pueda emplear a los efectos del desarrollo del Proyecto.



**DÉCIMO:** Duración

El presente Convenio se mantendrá en vigor hasta la prestación total por parte de Udelar - FQ de los servicios contenidos en el Proyecto descrito en el Anexo 1, salvo que éste sea resuelto anticipadamente en los términos previstos en el presente Convenio.

**DÉCIMO PRIMERO.** Rescisión:

Las Partes podrán rescindir el presente Convenio de común acuerdo, notificando dicha circunstancia con una antelación de al menos 60 (sesenta) días corridos, en la forma y por los medios previstos en la cláusula Décimo segunda. Esto no afectará de modo alguno los programas o actividades que se encuentren en ejecución, debiéndose fijar en cada caso en qué fase se detendrán éstas.

Asimismo, será motivo de rescisión unilateral, de pleno derecho y sin necesidad de intimación judicial, el incumplimiento de las obligaciones estipuladas en este Convenio siempre que no hayan sido remedias en el plazo de 30 días desde la notificación por escrito de la parte cumplidora a la incumplidora.

**DÉCIMO SEGUNDO.** Domicilios y comunicaciones entre las Partes:



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY

Servicio de  
Relaciones  
Internacionales

Las Partes fijan como domicilios especiales a todos los efectos los siguientes, considerándose válida toda comunicación, notificación, intimación o similares que se practiquen mediante correo certificado con acuse de recibo a dichos domicilios o correo electrónico con acuse de recibo:

Para Udelar – FQ:

Atn: Dr. Gualberto González

Cátedra de Inmunología - DEPBIO

Isidoro de María 1614, Montevideo, Uruguay

[ggg2727@gmail.com](mailto:ggg2727@gmail.com)

Para FUNDAQUIM:

Atn: Fundación para el Progreso de la Química (Fundaqim)

Calle Isidoro de María 1614, 5o Piso , Montevideo, Uruguay

[uep@fq.edu.uy](mailto:uep@fq.edu.uy)

Para la EMPRESA:

Atn: Marta Palicio

Biokit Research and Development, S.L.U.

Av. Can Montcau 7, 08186 Lliçà d'Amunt (Barcelona), España

[mpalicio@werfen.com](mailto:mpalicio@werfen.com)

**DÉCIMO TERCERO.** Ley y jurisdicción aplicables



Este Convenio se regirá e interpretará de acuerdo con las leyes de Uruguay sin referencia a los principios de conflictos de leyes. En caso de cualquier controversia, reclamación o disputa que surja de o en relación con el presente Convenio, o un incumplimiento del mismo, que no se resuelva o disipe por mutuo acuerdo de las Partes, las Partes, renunciando expresamente a cualquier otro foro legal que les corresponda, acuerdan someter el asunto a arbitraje. Tal disputa será finalmente resuelta según las Reglas de Arbitraje de la Cámara de Comercio Internacional por un árbitro designado de acuerdo con las Reglas de Arbitraje antes mencionadas. La decisión arbitral será definitiva y vinculante para las Partes. El lugar de dicho procedimiento arbitral será la ciudad de Montevideo, Uruguay.

#### **DÉCIMO CUARTO.** Código Ético de Werfen

Udelar – FQ y FUNDAQUÍM declaran haber recibido y conocer el Código Ético de Werfen, el cual se adjunta como Anexo 2 al presente Convenio. Asimismo, FUNDAQUIM y sus empleados se comprometen a cumplir en su integridad dicho Código Ético así como cualquier normativa aplicable.

Por su parte Udelar- FQ declara que en su condición de persona jurídica de Derecho Público está sometida principios equivalentes recogidos por la Constitución de la República, la ley 19.823 (regulación ética de la Función Pública), normas modificativas y concordantes, a las que sus funcionarios y



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY

Servicio de  
Relaciones  
Internacionales

otro personal subordinado, incluyendo becarios o pasantes, están obligados a dar el más estricto cumplimiento.

**DÉCIMO QUINTO.** Otorgamiento:

El presente Convenio podrá ser ejecutado en cualquier número de originales, cada una de los cuales se considerará un único original, y todas juntas constituirán un mismo acuerdo. Cada parte reconoce que una firma electrónica constituirá una firma original para los fines del presente Convenio.

Gonzalo  
Vicci  
Gianotti

Firmado digitalmente  
por Gonzalo Vicci  
Gianotti  
Fecha: 2025.01.16  
14:25:07 -03'00'

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA  
Gonzalo Vicci Gianotti  
Presidente Servicio Internacionales

VIDsigner code: 90B1D18CFFAF41579A...  
  
- 01/03/2025 01:50:13  
- Author

Martha Louise Garrity  
**BIOKIT RESEARCH & DEVELOPMENT,  
S.L.U.**  
Dra. Martha Garrity  
VP de Investigación y desarrollo

VIDsigner code: A17DD06B70514F96919...  
  
- 01/28/2025 08:13:11  
- Autor

Alvaro Mombrú  
**Fundación para el Progreso de la Química**  
D. Alvaro Washington Mombrú Rodríguez  
Presidente del Consejo de Administración

VIDsigner code: 3E5222D849D242C68F...  
  
- 01/28/2025 13:58:23  
- Autor

Eduardo Dellacassa  
**Fundación para el Progreso de la Química**  
D. Eduardo Santiago Dellacassa Beltrame  
Secretario del Consejo de Administración

## Anexo 1: PROYECTO

### **Subproyecto I: Generación de nanobodies bivalentes contra el paratope de anticuerpo FDP14**

#### Actividades específicas:

1. Inmunizar llamas con el anticuerpo
1. Controlar el curso de la inmunización realizando ensayos de inhibición para detectar reactividad contra el paratope del anticuerpo.
2. Extracción de sangre, purificación de células y preparación la biblioteca de nanobodies (Nbs) en fagos filamentosos (phage display).
3. Panning y selección de Nbs contra el paratope de FDP14
4. Selección de candidatos en función de su reactividad y nivel de expresión como monómero.
5. Generación de nanobodies bivalentes recombinantes (bNbs) contra el paratope de FDP14
6. Biotinilación de FDP14.
7. Producción y selección de candidatos de acuerdo su reactividad en ELISA puente (placas cubiertas con FDP14 y detección con FDP14 biotinilado)
8. Producción y purificación de al menos 2 mg del mejor candidato para ser evaluado por la EMPRESA.

#### Materiales a proveer por la EMPRESA

- 2 mg del anticuerpo FDP14  
\*Es importante contar con información sobre el isotipo de FDP14 para las etapas de
- preadsorción.
- 300-500 µg de antígeno FDP (ensayos de inhibición para controlar inmunización y reactividad contra el paratope)

#### Cronograma

- Inmunización: 2-3 meses
- Generación de biblioteca, selección y producción de nanobodies: 4-5 meses

#### Entregables:

Plásmidos y protocolos para la producción por Biokit del bNb anti-FDP14/anti-FDP14.

### **Subproyecto II: Obtención de nanobodies contra renina humana**

#### Objetivo

Obtener al menos un nanobody contra la renina humana libre del propéptido (hR), que carezca de reactividad cruzada con la prorenina.

### Actividades específicas:

1. Inmunizar llamas con 3-4 dosis de hR y/o versiones de la misma conjugadas a proteínas carrier que aumenten su inmunogenicidad.
1. Monitorear el proceso de inmunización siguiendo el título de anticuerpos contra la hR aspirando a obtener títulos cercanos o mayores a 1/5000.
2. Extracción de sangre, purificación de células y preparación la biblioteca de nanobodies (Nbs) en fagos filamentosos (phage display).
3. Realizar el proceso de panning incluyendo etapas de pre/post adsorción de la biblioteca/output sobre prorenina.
4. Seleccionar clones positivos para hR que no reconozcan a la prorenina, y que posean altos niveles de expresión/afinidad.
5. Opcional. Una vez seleccionado el clon de mayor nivel de expresión/afinidad y específico de hR, utilizarlo como anticuerpo de captura biotinilado para seleccionar Nbs de detección que permitan detectar la hR con alta sensibilidad en formato sándwich.
6. Producción y purificación de al menos 2 mg de los dos Nbs seleccionados (Nb de captura biotinilado in vivo, y Nb de detección) para ser evaluados por la EMPRESA.

### Materiales a proveer por Biokit

- 5 mg de hR
- 500 µg de prorenina
- En caso de estar disponible, 500 µg de anticuerpo monoclonal anti hR que no bloquee el sitio activo. Este anticuerpo sería valioso para inmovilizar en forma orientada la hR durante el panning.
- En caso de estar disponible, 500 µg de anticuerpo monoclonal anti hR específico.
- Sustrato para medición de actividad de la hR en placa de ELISA.

### Cronograma

- Etapa 1: Inmunización: 2-3 meses.
- Etapa 2: Generación de biblioteca, selección y producción de nanobodies: 4-5 meses

### Entregables:

- 2 miligramos de cada uno de los nanobodies correspondientes al par optimizado para la detección de hR. El nanobody de captura estará biotinilado in vivo para su inmovilización orientada sobre avidinas
- Plásmidos y protocolos para la producción por la EMPRESA.

## Anexo 2: CÓDIGO ÉTICO DE WERFEN

*Adjunto por separado*